

РУССКИЙ ЖУРНАЛ

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

ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

RUSSIAN JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

*Безопасность и переносимость
антиэпилептических препаратов
у женщин с эпилепсией*

*Синдром Веста: отдаленные исходы
в зависимости от этиологии
и лечения*

*Коморбидность аутизма
и эпилепсии*

*Эпилептические трансы –
фокальные моторные
эпилептические приступы*

*Синдром насильственной
нормализации
электроэнцефалограммы
(синдром Ландольта)*

ТОМ 13

№

4

2 0 1 8



<http://rjdn.abvpress.ru>

«Русский журнал детской неврологии» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор, зарегистрирован в базе данных Scopus, CrossRef, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI).

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ



Е Ж Е К В А Р Т А Л Ы Й Н А У Ч Н О - П Р А К Т И Ч Е С К И Й Р Е Ц Е Н З И Р У Е М Ы Й Ж У Р Н А Л

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 эпиплексии (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
№ 4
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: rjcn@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
И.В. Гапонова, +7 (925) 159-90-76,
+7 (977) 702-06-80,
i.gaponova@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. № 4. 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

Евтушенко Станислав Константинович, д.м.н., профессор, член Американской академии церебрального паралича, детский невролог, эпилептолог, клинический нейроиммунолог, 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)

Хольтхаузен 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 leading peer-reviewed scientific periodicals recommended to publish the basic research results of candidate's and doctor's theses.

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor; it is registered in the Scopus database, CrossRef, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

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

VOL. 13
№ 4
2018

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. Pylaeva
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
I.V. Gaponova, +7 (925) 159-90-76,
+7 (977) 702-06-80,
i.gaponova@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.**

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

Russkiy Zhurnal Detskoy
Nevrologii.
2018. Volume 13. № 4. 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 Yuri 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, О.А. Пылаева, А.С. Петрухин

Безопасность и переносимость антиэпилептических препаратов у женщин с эпилепсией (обзор литературы и собственные данные). 7

В.С. Халилов, А.А. Холин, Б.Р. Бакаева, М.Ю. Бобылова, Х.Ш. Газдиева

Особенности дифференциальной диагностики эпилептогенных аномалий развития головного мозга в условиях низкоиндуктивной магнитно-резонансной системы 23

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Г.В. Кузьмич, А.Н. Синельникова

Коморбидность аутизма и эпилепсии. Взгляд с точки зрения онтогенеза 40

Т.М. Прыгунова

Синдром Веста: отдаленные исходы в зависимости от этиологии и лечения (обзор литературы) 53

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

В.А. Чадаев, К.Ю. Мухин, Л.Г. Селезнева, С.Р. Нурмухаметова, А.А. Алиханов,

О.В. Менделевич, И.Г. Васильев, Л.Ю. Глухова, М.С. Никитина, О.А. Пылаева

Эпилептические трансы — фокальные моторные эпилептические приступы: прошлое, настоящее и немного будущего 64

Д.А. Гагара, С.К. Евтушенко

Психические расстройства у детей с труднокурабельными формами эпилепсии как проявления насильственной нормализации электроэнцефалограммы (синдром Ландольта) 70

CONTENTS

ORIGINAL REPORTS

K.Yu. Mukhin, O.A. Pylaeva, A.S. Petrukhin

Safety and tolerability of antiepileptic drugs in women with epilepsy (literature review and own data) 7

V.S. Khalilov, A.A. Kholin, B.R. Bakaeva, M.Yu. Bobylova, Kh.Sh. Gazdieva

Particularities in differential diagnostics of epileptogenic brain malformations on the low-field MRI-device.24

REVIEWS AND LECTURES

G.V. Kuzmich, A.N. Sinelnikova

Comorbidity between epilepsy and autism from the point of view of ontogenesis.40

T.M. Prygunova

West syndrome: long-term outcomes depending on etiology and treatment (literature review)53

CASE REPORTS

V.A. Chadaev, K.Yu. Mukhin, L.G. Selezneva, S.R. Nurmukhametova, A.A. Alikhanov,

O.V. Mendelevich, I.G. Vasilyev, L.Yu. Glukhova, M.S. Nikitina, O.A. Pylaeva

Epileptic trances – focal motor epileptic seizures: past, present and a little bit of future64

D.A. Gagara, S.K. Evtushenko

**Mental disorders in children with intractable epilepsy as a manifestation
of forced normalization of the electroencephalogram (Landolt syndrome).70**

Безопасность и переносимость антиэпилептических препаратов у женщин с эпилепсией (обзор литературы и собственные данные)

К.Ю. Мухин^{1, 2}, О.А. Пылаева^{1, 2}, А.С. Петрухин²

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

²ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки»;

Россия, 119579 Россия, Москва, ул. Акад. Анохина, 9

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

Женщины с эпилепсией представляют группу особого риска по развитию побочных эффектов антиэпилептических препаратов (АЭП). Нейроэндокринные нарушения у женщин могут быть следствием как самого заболевания — эпилепсии, так и проводимой терапии. Авторы представляют обзор современной литературы, посвященной безопасности и переносимости разных АЭП у девушек и женщин репродуктивного возраста, нейроэндокринным нарушениям на фоне приема АЭП и исходам беременности у женщин с эпилепсией. Также представлены собственные данные. Проведен ретроспективный анализ данных, полученных у 345 пациенток в возрасте от 15 до 40 лет, наблюдавшихся в ИДНЭ им. Свт. Луки в период с 2000 г. по сентябрь 2018 г. включительно. Отдельно проведен анализ нейроэндокринных нарушений у наблюдавшихся женщин и исхода беременности. При ретроспективном анализе данных было выявлено 65 случаев (18,8 % в исследуемой группе) возникновения выраженных нейроэндокринных репродуктивных и косметических нарушений (включая нарушения менструального цикла: дисменорею, опсоменорею, аменорею, ановуляторные циклы, бесплодие, а также косметические нейроэндокринные нарушения: ожирение, гирсутизм, выпадение волос), значительно снижающих качество жизни женщин с эпилепсией, также отмечены случаи неблагоприятного исхода беременности. У большинства пациенток сочеталось несколько данных нарушений. В целом нейроэндокринные нарушения зарегистрированы у 55 пациенток, неблагоприятный исход беременности отмечен в 10 (14,2 %) из 70 беременностей.

Результаты нашего исследования показывают, что в большинстве случаев беременность у женщин с эпилепсией завершается рождением здорового ребенка. Исход беременности зависит от многих факторов, в том числе различается при применении разных АЭП. Наиболее высокий тератогенный риск выявлен у препаратов вальпроевой кислоты. Также на фоне терапии препаратами вальпроевой кислоты зарегистрировано большинство случаев нейроэндокринных репродуктивных нарушений у женщин в рамках нашего исследования. На 2-м месте по тератогенному эффекту и репродуктивным нарушениям препараты из группы карбамазепина. Наиболее благоприятные результаты отмечены при применении новых АЭП: окскарбазепина, топирамата, леветирацетама.

Ключевые слова: эпилепсия, женщины с эпилепсией, антиэпилептические препараты, побочные эффекты, нейроэндокринные нарушения, беременность, тератогенный эффект

Для цитирования: Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Петрухин А.С. Безопасность и переносимость антиэпилептических препаратов у женщин с эпилепсией (обзор литературы и собственные данные). Русский журнал детской неврологии 2018;13(4):7–22.

DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-4-7-22

SAFETY AND TOLERABILITY OF ANTIEPILEPTIC DRUGS IN WOMEN WITH EPILEPSY (LITERATURE REVIEW AND OWN DATA)

K. Yu. Mukhin^{1, 2}, O. A. Pylaeva^{1, 2}, A. S. Petrukhin²

¹Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108840, Russia;

²Svt. Luka's Institute of Pediatric and Adult Neurology and Epilepsy; 9 Akad. Anokhina St., Moscow 119571, Russia

Women with epilepsy are at particular risk of developing side effects due to antiepileptic drugs (AED). Neuroendocrine disorders in women can be caused by both epilepsy itself and the therapy. This literature review aims to evaluate safety and tolerability of different AED in girls and women of reproductive age, incidence of neuroendocrine disorders associated with AED, and pregnancy outcomes in women with epilepsy. We also provide some own research results. We conducted a retrospective analysis of data for 345 female patients aged between 15 and 40 years that were followed up at the Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy between 2000 and 2018. We also performed a separate analysis of neuroendocrine disorders and pregnancy outcomes in these women. We found that 65 patients (18.8 %) developed pronounced neuroendocrine reproductive and cosmetic disorders (menstrual disorders, including dysmenorrhea, opsomenorrhea, amenorrhea, anovulatory cycles, and infertility; cosmetic neuroendocrine disorders, including obesity, hirsutism, and hair loss; adverse pregnancy outcomes), which significantly reduced the quality of life. Neuroendocrine disorders were observed in 55 patients, whereas adverse pregnancy outcomes were registered in 10 (14.2 %) out of 70 pregnancies.

Our findings suggest that the majority of women with epilepsy successfully gave birth to healthy children. The outcome of pregnancy depends on many factors, including the use of different AED. Valproic acid has the highest teratogenic potential. In our study, neuroendocrine reproductive disorders were primarily reported by women receiving valproic acid. Carbamazepines were the second most common AED associated

with teratogenic effects and reproductive disorders. The most favorable results were observed in women receiving new AED, including oxcarbazepine, topiramate, and levetiracetam.

Key words: epilepsy, women with epilepsy, antiepileptic drugs, side effects, neuroendocrine disorders, pregnancy, teratogenic effect

For citation: Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Petrukhin A.S. Safety and tolerability of antiepileptic drugs in women with epilepsy (literature review and own data). *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = *Russian Journal of Child Neurology* 2018;13(4):7–22.

Основной принцип лечения эпилепсии может быть сформулирован следующим образом: максимум терапевтической эффективности при минимуме побочных эффектов (ПЭ) [12]. Больные, страдающие эпилепсией, вынуждены принимать антиэпилептические препараты (АЭП) ежедневно, в большинстве случаев — несколько раз в день (как правило, 2–3 раза в день, в настоящее время лишь единичные АЭП можно принимать однократно в сутки), в течение многих лет. В связи с этим важнейшее требование к антиэпилептической терапии — минимизация негативного влияния заболевания и его лечения на качество жизни пациентов. Однако в настоящее время нет ни одного АЭП, полностью лишённого ПЭ; при этом возможны как ПЭ со стороны центральной нервной системы, включая когнитивные функции и психическую сферу, так и негативное влияние на внутренние органы. В некоторых случаях ПЭ АЭП могут снижать качество жизни, а также социальную и семейную адаптацию в большей степени, чем само заболевание (эпилептические приступы). При появлении серьёзных ПЭ возникает необходимость изменения схемы терапии, что особенно тяжело в психологическом отношении, если препарат оказался эффективен как средство контроля приступов и привел к их прекращению. При выборе АЭП следует стремиться к достижению наиболее благоприятного компромисса между частотой приступов и выраженностью ПЭ у каждого конкретного пациента [7, 12]. По мнению С.Р. Panayiotopoulos (2007, 2010), не следует стремиться достичь свободы от приступов ценой серьёзных ПЭ, связанных с лечением. Лечение не должно переноситься тяжелее, чем само заболевание [45, 46].

Среди пациентов с эпилепсией выделяют особые группы риска — категории пациентов (дети, пожилые пациенты, пациенты с тяжёлыми соматическими заболеваниями, женщины детородного возраста), которые обладают определёнными особенностями фармакодинамики и фармакокинетики АЭП и повышено уязвимы к проявлениям некоторых ПЭ.

Очень важную группу риска представляют девочки, девушки и женщины детородного возраста. При проведении антиэпилептической терапии у женщин необходимо учитывать возможные специфические для этой категории ПЭ АЭП, значительно снижающие качество жизни [20, 38, 41], а именно:

- косметические ПЭ;
- влияние АЭП на массу тела;
- влияние АЭП на гормональную контрацепцию и другие нейроэндокринные ПЭ, включая нарушения менструального цикла, поликистозные изменения в яичниках и др., которые могут приводить к нарушению репродуктивной функции и к бесплодию;
- возможность негативного влияния АЭП на течение беременности и родов;
- тератогенное действие АЭП, влияние на здоровье потомства (аномалии развития плода, отдалённые когнитивные и психические нарушения у детей, влияние на показатели роста и массы тела, физическое развитие детей);
- возможность негативного влияния АЭП в период лактации;
- возможность влияния гормональных изменений во время менструального цикла, в течение беременности и в период менопаузы на концентрацию АЭП в крови, а следовательно, и на эффективность лечения;
- влияние АЭП на метаболизм костной ткани, повышение риска развития остеопороза.

Основные проблемы в лечении эпилепсии у женщин кратко обобщены С.Р. Panayiotopoulos. Повышение риска специфических ПЭ АЭП у женщин (по сравнению с мужчинами), по данным С.Р. Panayiotopoulos [45, 46], заключается в следующем:

- вальпроат: негативное влияние АЭП на репродуктивную функцию;
- АЭП, вызывающие увеличение массы тела (вальпроат, вигабатрин, габапентин, прегабалин);
- АЭП, вызывающие косметические нарушения (фенитоин, вальпроат);
- АЭП, связанные с повышением риска тератогенности (препараты, относящиеся к категории D — обладающие тератогенным действием);
- АЭП, снижающие эффективность гормональной контрацепции и влияющие на вероятность возникновения беременности (АЭП — индукторы ферментов печени).

Ещё одной особенностью лечения эпилепсии у женщин служит возможная зависимость ухудшения

течения эпилепсии от фазы менструального цикла («катамениальная эпилепсия»). Такая закономерность присутствует у 35 % женщин с эпилепсией. При ухудшении течения эпилепсии в перименструальном периоде может быть эффективна гормональная терапия препаратами прогестерона [20].

Так называемые **косметические ПЭ**, приводящие к изменению внешности пациентов, не требуют отмены препарата, так как не создают угрозу для жизни, однако они могут значительно снижать качество жизни и стать причиной отказа от лечения, особенно у женщин. Фенитоин — наиболее токсичный препарат в этом отношении, может вызвать целый ряд косметических нарушений: огрубение черт лица, гиперплазию десен, гирсутизм, алопецию, акне (угревую сыпь). Также известны возможные косметические эффекты препаратов вальпроевой кислоты: ожирение, алоpecia, акне, гирсутизм [7, 11].

Изменение массы тела, связанное с лечением, — важная проблема, особенно у женщин, да и у пациентов других категорий, включая пожилых, так как избыточная масса тела не только является косметическим ПЭ, но и повышает риск многих серьезных заболеваний, включая инфаркт, инсульт и сахарный диабет.

С.Р. Panayiotopoulos [45, 46] разделил АЭП по их возможному влиянию на массу тела на 3 группы:

- АЭП, которые могут вызывать увеличение массы тела: габапентин, прегабалин, вальпроат, вигабатрин*, карбамазепин (для карбамазепина влияние на массу тела встречается реже и менее выражено);
- АЭП, которые могут вызывать значительное и стойкое снижение веса: топирамат, зонисамид, фелбамат* (для фелбамата снижение массы тела менее выражено и встречается после длительного применения препарата);
- АЭП, не влияющие на массу тела: ламотриджин, леветирацетам, фенитоин.

Е. Ben-Menachem (2007) относит к АЭП, уменьшающим массу тела, фелбамат, топирамат и зонегран; к АЭП, увеличивающим ее, — габапентин, прегабалин, вальпроевую кислоту, вигабатрин и, возможно, карбамазепин; к АЭП, не влияющим на массу тела, — ламотриджин, леветирацетам и фенитоин [14].

Однако знания о новых АЭП постоянно обновляются, и в последние годы получены данные о том, что леветирацетам также может вызывать как выраженное увеличение [48], так и уменьшение [24] массы тела [7, 11].

Одним из предполагаемых механизмов развития ожирения при приеме вальпроата является гиперинсулинемия, приводящая к повышению аппетита [17, 19, 42], а также повышение уровня лептина

и нейропептида Y (эти показатели были выше при терапии вальпроатом, нежели при приеме топирамата и в контрольной группе, и ассоциировались со значительным увеличением массы тела в исследовании N.P. Çiçek и соавт., 2018 [17]). При приеме препаратов вальпроевой кислоты увеличение массы тела встречается наиболее часто — с частотой от 14 до 50 % случаев, при этом было зарегистрировано увеличение массы тела пациентов на 8–49 кг (J.I. Isojarvi, 1996, 2000). Выраженность нейроэндокринных нарушений при приеме вальпроата нарастает постепенно в течение первых 1–6 мес терапии, после чего состояние стабилизируется, однако избыточная масса тела сохраняется на протяжении всего периода лечения. Наиболее склонны к ожирению женщины, пациенты с изначально повышенной массой тела, с тенденцией к конституциональному ожирению [7, 11, 42].

Уменьшение массы тела — один из основных ПЭ топирамата и зонисамида, отмечается примерно у 17 % больных [53], преимущественно у пациентов с избыточной массой тела (индекс массы тела >30). Потеря массы тела составляет обычно от 1,6 до 6,5 кг [49]. Этот эффект предположительно связан с ингибированием карбоангидразы, что приводит к уменьшению количества подкожной жировой клетчатки. Считается, что данный эффект линейно зависит от дозы препарата и чаще возникает при применении высоких доз. По мере продолжения приема топирамата снижение массы тела прекращается. Снижение массы тела не вызывает у большинства пациентов субъективного или объективного ухудшения самочувствия и нередко рассматривается как «положительный» или желательный ПЭ [49], особенно у лиц, склонных к ожирению, у женщин. Однако оно может представлять значительную проблему у маленьких детей с низкой массой тела и может привести к отмене топирамата [7, 11].

Репродуктивные нейроэндокринные нарушения. АЭП могут изменять концентрацию половых гормонов в плазме и вносить вклад в развитие репродуктивной дисфункции у лиц с эпилепсией. Ингибиторы ферментов печени (вальпроат) могут повышать уровень андрогена (гиперандрогения), что лежит в основе целого ряда нейроэндокринных ПЭ: ожирения, аменореи, олигоменореи, ановуляторных циклов (до 55 %) [25, 33, 41] и синдрома поликистозных яичников (до 40 %), который включает, кроме изменения структуры яичников, частые ановуляторные циклы и другие эндокринные нарушения. Частота нейроэндокринных нарушений особенно высока в тех случаях, когда лечение начинается ранее 20-летнего возраста. Поликистозные изменения в яичниках, ожирение и нарушения менструального цикла могут претерпевать обратное развитие после отмены вальпроата.

* Препарат не зарегистрирован и отсутствует в РФ.

Женщинам, получающим вальпроат, необходимо наблюдаться у гинеколога и эндокринолога, регулярно исследовать гормональный профиль и проводить ультразвуковое исследование яичников [7, 11, 26].

Индукторы ферментов печени (фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин) усиливают метаболизм андрогенов и эстрогенов и уменьшают их концентрацию (что может способствовать развитию гипосексуальности). Ингибиторы ферментов печени (вальпроат), напротив, повышают уровень андрогена (что патогенетически связано с увеличением массы тела и развитием синдрома поликистозных яичников) [7, 11, 38].

Сексуальная дисфункция. Следует отдельно упомянуть сексуальную дисфункцию, которая часто встречается как у женщин, так и у мужчин, принимающих АЭП, и вносит значительный вклад в снижение фертильности и качества жизни. В обзорной статье Y. Yang и X. Wang (2016) сексуальная дисфункция рассматривается как результат ПЭ антиэпилептической терапии. Сексуальная дисфункция, связанная с приемом АЭП, встречается достаточно часто. Возможны следующие варианты: эректильная дисфункция, нарушение эякуляции, гипосексуальность, гиперсексуальность. Прием вальпроата и АЭП, индуцирующих ферменты печени, с высокой частотой вызывают снижение либидо. В настоящее время появились данные о том, что новые АЭП (топирамат, прегабалин, габапентин) также могут вызывать сексуальную дисфункцию, в то время как ламотриджин и леветирацетам могут улучшать сексуальную функцию. Поскольку лечение сексуальной дисфункции, вызванное приемом АЭП, недостаточно разработано, выходом может быть переход на другой АЭП [61].

Влияние на гормональную контрацепцию. Большинство АЭП имеют двунаправленные взаимодействия с гормональными контрацептивами. Индукторы ферментов печени (CYP450) активируют метаболизм половых гормонов и в результате снижают эффективность гормональной контрацепции (снижают эффективность действия прогестинных гормонов, поскольку ускоряют метаболизм как эндогенных, так и экзогенно введенных половых гормонов). Карбамазепин, барбитураты, фенитоин и перампанел являются мощными индукторами ферментов, а также могут повышать продукцию белка-глобулина, связывающего половые гормоны (SHBG). Оба механизма приводят к снижению уровня биологически активных половых гормонов и уменьшают эффективность гормональной контрацепции. Клобазам*, эсикарбазепин, ламотриджин, окскарбазепин и топирамат (в дозе >200 мг/сут) в меньшей степени индуцируют (активируют) половые гормоны, но могут снижать продукцию SHBG и, таким образом, также

приводить к снижению эффективности гормональной контрацепции. Эстрогенсодержащие контрацептивы, включая комбинированные оральные контрацептивы, повышают активность глюкуронилтрансферазной системы, что приводит к снижению сывороточной концентрации АЭП, метаболизм которых осуществляется посредством данной системы, включая ламотриджин и вальпроат [22]. Остальные АЭП не влияют на метаболизм оральных контрацептивов и не снижают их противозачаточного эффекта. Вместе с тем следует иметь в виду, что совместное применение оральных контрацептивов и препаратов вальпроевой кислоты потенцирует ряд нежелательных ПЭ, в частности увеличение массы тела и возникновение отеков [58].

Тератогенное воздействие. АЭП повышают риск макроаномалий развития не менее чем в 2–3 раза (на 4–6 % по сравнению с 2–4 % у женщин, не страдающих эпилепсией) [3–6, 29, 30]. Однако доказано, что риск для жизни матери и плода, связанный с генерализованными судорожными приступами (ГСП) во время беременности, выше, чем риск, связанный с приемом АЭП [13, 27–30, 39].

Тератогенный риск выше при приеме АЭП в I триместре беременности; при политерапии; зависит от дозы препарата (например, для вальпроата >1000 мг/сут) или высокой концентрации в плазме (для вальпроата >100 мкг/мл). Наиболее высокий тератогенный риск имеют вальпроат, фенитоин, карбамазепин, бензодиазепины, фенобарбитал [23, 52, 57]. Прием АЭП может стать причиной больших аномалий развития плода, таких как пороки развития нервной трубки (риск *spina bifida* при приеме вальпроата увеличивается в 20 раз, анэнцефалия — крайне редко), пороки развития сердца, мочевыводительных путей, конечностей и другие аномалии скелета, краниофациальные аномалии, расщелины губы и нёба, дисморфические черты строения [47, 57]. Профилактика тератогенного риска включает применение монотерапии и минимальных терапевтически эффективных доз АЭП, при возможности — перевод на АЭП с низким тератогенным риском (все изменения терапии должны проводиться до наступления беременности!), прием фолиевой кислоты в I триместре беременности [1–4, 7, 11].

Данные по риску и частоте макроаномалий развития плода при приеме АЭП во время беременности приведены в табл. 1, 2.

Представленные в табл. 2 данные регистров беременности показывают, что наименьший риск тератогенного воздействия связан с приемом окскарбазепина, леветирацетама и ламотриджина, сопоставим при приеме этих 3 АЭП и находится в пределах 2,0–2,4 % (для сравнения: частота пороков развития без лечения составила 1,1 % [52]).

* Препарат не зарегистрирован и отсутствует в РФ.

Таблица 1. Абсолютный риск макроаномалий развития плода при приеме антиэпилептических препаратов во время беременности (адаптировано из [27])

Table 1. Absolute risk of major fetal malformations in women receiving antiepileptic drugs during pregnancy (adapted from [27])

Антиэпилептический препарат Antiepileptic drug	Абсолютный риск, % Absolute risk, %
Карбамазепин Carbamazepine	2,3
Фенитоин Phenytoin	3,7
Вальпроат Valproate	6,2
Ламотриджин Lamotrigine	3,2
Без лечения No treatment	3,5

Применение вальпроата во время беременности сопряжено с наиболее высоким тератогенным риском (5,4–20,3 %); при этом риск значительно повышен при применении суточной дозы >600 мг/сут и особенно высок при использовании дозы >1000 мг/сут [23].

Предполагается, что новые АЭП имеют более низкий тератогенный риск, однако информация по этому вопросу постоянно обновляется. В исследовании F.J. Vajda и соавт. (2014) [57] с участием 1572 женщин, получавших АЭП в I триместре беременности, и 153 женщин, не получавших АЭП в I триместре, частота пороков развития плода составила 3,3 % — у женщин, не получавших АЭП; при монотерапии: 4,6 % — при приеме ламотриджина, 2,4 % — при приеме леветирацетама, 2,4 % — при приеме топирамата. Различия для монотерапии были статистически незначимыми. При политерапии частота значительно увеличивалась для топирамата: 14,1 %; а для вальпроата отмечено повышение частоты пороков развития как при монотерапии (13,8 %), так и при политерапии (10,2 %).

Таблица 2. Частота макроаномалий развития плода по данным регистров беременности [52]

Table 2. Incidence of major fetal malformations according to pregnancy registers [52]

Антиэпилептический препарат Antiepileptic drug	NAAPR (North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry); n = 4899; Hernandez-Diaz et al. (2012)	EURAP (International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy); n = 4540; Tomson et al. (2011)
	Число пациенток, n (%; 95 % доверительный интервал) Number of patients, n (%; 95 % confidence interval)	Число пациенток, n (%; 95 % доверительный интервал); доза антиэпилептического препарата, мг/сут Number of patients, n (%; 95 % confidence interval); dose of antiepileptic drug, mg/day
Ламотриджин Lamotrigine	31 (2,0; 1,4–2,8)	17 (2,0; 1,19–3,24); <300 20 (4,5; 2,77–6,87); ≥300
Леветирацетам Levetiracetam	11 (2,4; 1,2–4,3)	—
Карбамазепин Carbamazepine	31 (3,0; 2,1–4,2)	5 (3,4; 1,11–7,71); <400 56 (5,3; 4,07–6,89); 400–1000 18 (8,7; 5,24–13,39); ≥1000
Фенитоин Phenytoin	12 (2,9; 1,5–5,0)	—
Вальпроат Valproate	30 (9,3; 6,4–13,0)	24 (5,6; 3,60–8,17); <700 50 (10,4; 7,83–13,50); 700–500 24 (24,2; 16,19–33,89); >1500
Топирамат Topiramate	15 (4,2; 2,4–6,8)	—
Окскарбазепин Oxcarbazepine	4 (2,2; 0,6–5,5)	—
Клоназепам Clonazepam	2 (3,1; 0,4–10,8)	—
Фенобарбитал Phenobarbital	11 (5,5; 2,8–9,7)	9 (5,4; 2,51–10,04); <150 7 (13,7; 5,70–26,26); >150
Без лечения No treatment	5 (1,1; 0,37–2,6)	—

В исследовании I. Petersen и соавт. (2017) [47], проведенном в Великобритании, из 240 071 беременной женщины, идентифицированной по базе The Health Improvement Network, во время беременности получали АЭП (>90 % — для лечения эпилепсии) 229 — вальпроат, 357 — ламотриджин, 334 — карбамазепин; 239 151 женщина не получала АЭП.

Макроаномалии развития плода (учитывались только дети, родившиеся живыми) были выявлены у 15 (6,6 %) из 229 женщин, принимавших вальпроат (при политерапии с включением вальпроата частота пороков развития плода возрастала и составила 9,4 % (5 женщин из 53)), у 11 (2,7 %) — при приеме ламотриджина, у 10 (3,3 %) — при приеме карбамазепина, и у 2,2 % женщин ($n = 5315$), не принимавших АЭП во время беременности.

Наиболее распространенные пороки развития плода включали пороки развития сердца, в том числе дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородки, гипоспадию, расщелину нёба. Эти данные согласуются с данными более ранних исследований. Влияние других факторов (курение и др.) на исход беременности в рамках этого исследования оказалось статистически незначимым [47].

По данным R.L. Bromley и соавт. (2017), тератогенный риск составил 2,31 % (из 4195 беременностей) при приеме ламотриджина и 1,77 % (из 817 беременностей) при приеме леветирацетама и был наиболее высок при терапии вальпроатом (10,93 % из 2565 беременностей) по сравнению с женщинами, не страдающими эпилепсией (2,51 % из 2154 беременностей) [15].

Также к настоящему времени накоплены данные о возможности негативного влияния приема АЭП во время беременности на отдаленные когнитивные и психические нарушения у детей. Применение вальпроата и возникновение более 5 судорожных приступов во время беременности были независимыми предикторами риска снижения вербального коэффициента интеллекта (IQ) у потомства [28]. Прием вальпроата, фенитоина или фенobarбитала в монотерапии ассоциировался с нарушением когнитивных функций у детей. Прием вальпроата во время беременности связан со снижением IQ у детей: этот показатель был примерно на 10 баллов ниже, чем в контрольной группе. Карбамазепин не был ассоциирован с риском когнитивных нарушений у потомства в этом исследовании. Риск когнитивных нарушений был также более высок при политерапии [27–30, 54]. Результаты ряда исследований показали, что аутистическое поведение у детей также может рассматриваться как отдаленное осложнение антиэпилептической терапии во время беременности [36, 43].

Популяционное исследование детей, родившихся живыми, проведенное в Дании (1996–2006 гг.),

включало детей в возрасте 4–14 лет (средний возраст 8,85 года) [16]. Зарегистрировано значительное повышение распространенности аутистических расстройств у детей, родившихся от женщин с эпилепсией, получавших вальпроат во время беременности. Абсолютный риск аутистических нарушений среди населения в целом составил 1,53 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,47–1,58) и 0,48 % (95 % ДИ 0,46–0,51) для детского аутизма. Среди 508 детей, получавших вальпроат, абсолютный риск составил 4,42 и 2,50 % соответственно. В когорте из 6584 детей, родившихся у женщин с эпилепсией, абсолютный риск аутистических расстройств у 432 детей от женщин, получавших вальпроат, составил 4,15 % (95 % ДИ 2,20–7,81) (скорректированное отношение рисков 1,7; 95 % ДИ 0,9–3,2), риск детского аутизма — 2,95 % (95 % ДИ 1,42–6,11) (скорректированное отношение рисков 2,9; 95 % ДИ 1,4–6,0). По сравнению с ними у 6152 детей, матери которых не получали вальпроат, риск составил 2,44 % (95 % ДИ 1,88–3,16) для аутистических расстройств и 1,02 % (95 % ДИ 0,70–1,49) для детского аутизма [16].

Международные рекомендации по ведению женщин с эпилепсией, планирующих беременность [29–31] (все изменения терапии должны проводиться до наступления беременности!):

- избегать назначения вальпроата и политерапии в I триместре беременности для снижения риска аномалий развития плода (уровень В);
- по возможности избегать приема вальпроата и политерапии на протяжении всей беременности для снижения риска когнитивных нарушений у потомства (уровень В);
- по возможности избегать приема фенитоина и фенobarбитала на протяжении всей беременности для снижения риска когнитивных нарушений у потомства (уровень С) (C.L. Harden и соавт., 2009);
- рекомендовано применение монотерапии АЭП в наименее высокой дозе, требуемой для достижения контроля над приступами (N. Adab и соавт., 2004);
- женщинам, принимающим вальпроат и планирующим беременность, рекомендуется замена вальпроата на другие АЭП [3–6, 16, 20, 29–31]. Если избежать приема вальпроата во время беременности невозможно, рекомендуется применение минимально эффективных доз, деление суточной дозы на 2–3 приема; предпочтительно проведение монотерапии [23, 29–31, 43].

В январе 2015 г. Агентство по контролю за качеством лекарств и медицинских препаратов Великобритании (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) усилило предупреждение о рисках, связанных с

применением вальпроата у лиц женского пола: «Препараты вальпроевой кислоты не должны назначаться девочкам, девушкам и женщинам детородного возраста, а также беременным женщинам, за исключением тех случаев, когда другие АЭП неэффективны или непереносимы» [32]. Недавно полученные данные позволяют предполагать, что тератогенное влияние вальпроата может быть связано также с негативным эффектом на плаценту [50]. Исследование экспрессии переносчиков веществ, необходимых для развития плода, до и после кратковременного воздействия вальпроата на плаценту, полученную в результате кесарева сечения (проведенного у женщин, не получавших вальпроат во время беременности и не страдающих эпилепсией) в лабораторных условиях, показало значительное влияние вальпроата на экспрессию переносчиков фолиевой кислоты, глюкозы, холина, тиреоидных гормонов и серотонина ($p < 0,05$) и снижение плазменной концентрации фолата на 25–35 % ($p = 0,059$); эти эффекты были получены при использовании терапевтических концентраций и отчасти были зависимы от повышения концентрации препарата.

Таким образом, применение вальпроата во время беременности не рекомендовано по следующим причинам [16, 20]:

- доказанный высокий тератогенный потенциал;
- возможное повышение риска когнитивных нарушений и аутистических расстройств у потомства.

В настоящее время наиболее благоприятными АЭП по параметрам безопасности считаются ламотриджин и леветирацетам [15, 20, 23].

Существуют данные о том, что терапия окскарбазепином во время беременности не ассоциируется с повышенным тератогенным риском, и в литературе представлены описания случаев рождения здоровых детей у матерей с эпилепсией, получающих окскарбазепин [21, 37, 39, 52].

S. Eisenschenk (2006) представил описание случая пациентки 23 лет, страдающей эпилепсией со сложными парциальными приступами и легкой формой депрессии. В качестве стартовой терапии пациентка получала фенитоин, в дальнейшем в течение нескольких лет — фенитоин в сочетании с габапентином. При планировании беременности пациентка была переведена на монотерапию окскарбазепином (фенитоин и габапентин были постепенно отменены). Во время беременности при монотерапии окскарбазепином сохранялась ремиссия, и пациентка родила здоровую девочку. В течение 6 мес проводилось грудное вскармливание на фоне терапии окскарбазепином без каких-либо ПЭ со стороны ребенка. В дальнейшем эта пациентка родила второго здорового ребенка, беременность проходила также на фоне монотерапии окскарбазепином [21].

R. Meischenguiser и соавт. (2004) [37] опубликовали результаты многоцентрового клинического

исследования в Аргентине, включавшего 114 случаев беременности на фоне приема АЭП; зарегистрировано 16 случаев макроаномалий развития плода, большинство из которых наблюдались в связи с приемом фенобарбитала, вальпроата и карбамазепина. Из 55 детей, матери которых получали окскарбазепин (20 — в комбинированной терапии, 35 — в монотерапии), зарегистрирован только 1 случай макроаномалии развития плода (порок развития сердца), но не в монотерапии, а в комбинации с фенобарбиталом (который является АЭП с достаточно высокой тератогенностью). Авторы сделали вывод о том, что тератогенный риск окскарбазепина, вероятно, значительно меньше, чем таковой для традиционных АЭП.

Анализ кокреновских баз данных и регистров (данные до сентября 2015 г.) не показал повышения риска макроаномалий развития плода при приеме матерью во время беременности окскарбазепина наряду с другими АЭП в монотерапии (ламотриджин, габапентин, леветирацетам, примидон, зонисамид); однако авторы сделали акцент на малочисленность данных о применении этих АЭП во время беременности [60].

На основании обзора литературы с использованием регистров беременности из 6 стран данные о применении окскарбазепина во время беременности обобщил G. Montouris (2005) [39]. Получены данные о 248 случаях беременности на фоне монотерапии окскарбазепином и о 61 — при применении окскарбазепина в комбинированной терапии. Зарегистрировано 6 (2,4 %; 6/248) случаев макроаномалий развития плода в группе монотерапии. Автор обращает внимание на то, что этот показатель не превышает частоту мальформаций плода в общей популяции, которая составляет 2–4 %. В группе политерапии с участием окскарбазепина зарегистрировано 4 случая мальформаций, частота составила 6,6 % (4/61).

По данным Североамериканского регистра антиэпилептической терапии и беременности (North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry, NAAPR), риск тератогенного воздействия, связанный с приемом окскарбазепина, был наименьшим и сопоставимым с таковым леветирацетама и ламотриджина (находился в пределах 2,0–2,4 % для этих 3 АЭП (для сравнения: частота пороков развития без лечения составила 1,1 %) [52].

Грудное вскармливание. Плазменная концентрация АЭП у новорожденных, получающих грудное вскармливание, во всех случаях ниже ожидаемой в связи с высокими показателями элиминации [34, 56, 59]. В связи с незрелостью путей метаболизма лекарственных препаратов у новорожденных существует риск, что некоторые из старых АЭП (преимущественно барбитураты) могут накапливаться в организме ребенка и вызывать вялость, гипотонию и слабое сосание,

Таблица 3. Показатели связывания антиэпилептических препаратов с белками плазмы (альбумином) (из [7, 11], с изменениями)

Table 3. Plasma protein binding (albumin) with antiepileptic drugs (adapted from [7, 11], with changes)

Антиэпилептический препарат Antiepileptic drug	Связывание с белками плазмы, % Plasma protein binding, %
Вальпроевая кислота Valproic acid	90–95
Перампанел Perampanel	90–95
Стирипентол* Stiripentol*	99
Карbamазепин Carbamazepine	70–80
Клоназепам Clonazepam	85
Фенитоин Phenytoin	69–96
Сультиа* Sultiame*	60
Ламотриджин Lamotrigine	55
Фенобарбитал Phenobarbital	50 (взрослые), 30–40 (маленькие дети) 50 (adults), 30–40 (infants)
Оскарбазепин Oxcarbazepine	40
Эсликарбазепин Eslicarbazepine	<40
Зонисамид Zonisamide	40–50
Руфинамид Rufinamide	34
Бриварacetам Brivaracetam	<20
Примидон Primidone	<20
Клобазам* Clobazam*	10–20
Топирамат Topiramate	15
Лакосамид Lacosamide	≤15
Леветирacetам Levetiracetam	<10
Габапентин Gabapentin	<3
Этосуксимид Ethosuximide	Незначительное (практически не связывается) Low (almost doesn't bind)
Прегабалин Pregabalin	Незначительное (практически не связывается) Low (almost doesn't bind)
Вигабатрин Vigabatrin	0

*Препарат не зарегистрирован в РФ.

*The drug is not registered in the Russian Federation.

а при отмене препарата возможно появление гипервозбудимости [35].

Для АЭП, проходящих глюкуронизацию, включая ламотриджин, концентрация в плазме ребенка может достигать 40 % от концентрации в плазме матери, и свободная концентрация препарата может быть выше в плазме ребенка, чем в крови матери, что не сопровождалось клинически значимыми последствиями [51]. Важно понимать, что во время беременности АЭП поступают в организм плода в значительно большем количестве, чем с грудным молоком, поэтому отмена грудного вскармливания в большинстве случаев нецелесообразна. Степень связывания препарата с белками плазмы (альбумином) (табл. 3) играет важную роль в оценке его фармакодинамики, так как препараты с высоким показателем связывания с белками (например, вальпроат) чаще вступают в лекарственные взаимодействия при политерапии, и их переносимость ухудшается при снижении уровня альбумина плазмы (что возможно при голодании, дефиците белка различной этиологии).

Однако препараты с высоким показателем связывания с белками имеют преимущество при грудном вскармливании, так как содержатся в грудном молоке в низкой концентрации (в связи с тем, что между содержанием препарата в плазме и в грудном молоке имеется обратная зависимость). Для АЭП с высоким показателем связывания с белками плазмы (например, вальпроата) характерна низкая концентрация в грудном молоке. Таким образом, в грудном молоке выше концентрация АЭП с низким показателем связывания с белками и хорошо растворимых в жирах (табл. 4).

По данным обзора литературы, оценивающего эффект 15 АЭП при грудном вскармливании [18], фенобарбитал, примидон, карbamазепин, вальпроат и леветирacetам можно считать препаратами, относительно безопасными в отношении грудного вскармливания. При лечении фенитоином, этосуксимидом, клоназепамом, окскарбазепином, вигабатрином, топираматом, габапентином, прегабалином, ламотриджином и зонисамидом грудное вскармливание может быть разрешено при тщательном контроле состояния ребенка и мониторинге ПЭ.

В настоящее время недостаточно данных для оценки риска грудного вскармливания для ребенка на фоне приема матерью метсуксимида, клобазам*, руфинамида, лакосамида, сультиама*, фелбамата* и ретигамина*, поэтому в целом грудное вскармливание не рекомендовано при приеме этих АЭП и решение в каждом случае индивидуально, исходя из соотношения польза/риск. По мнению авторов, такой подход (оценка соотношения пользы и риска и принятие решения в зависимости от индивидуальных факторов

*Препарат не зарегистрирован и отсутствует в РФ.

Таблица 4. Содержание антиэпилептических препаратов в грудном молоке [51]

Table 4. Concentration of antiepileptic drugs in breast milk [51]

Антиэпилептический препарат Antiepileptic drug	Доля препарата в грудном молоке относительно уровня препарата в крови, % Milk to plasma concentration ratio, %
Вальпроат Valproate	3
Бензодиазепины Benzodiazepines	15
Фенитоин Phenytoin	20
Карбамазепин Carbamazepine	40–45
Зонисамид Zonisamide	40–60
Фенобарбитал Phenobarbital	40–60
Ламотриджин Lamotrigine	50–60
Топирамат Topiramate	86
Оскарбазепин Oxcarbazepine	80
Этосуксимид и леветирацетам Ethosuximide and levetiracetam	90

риска) должен быть применен во всех случаях грудного вскармливания на фоне приема любых АЭП.

В отношении приема матерью окскарбазепина во время грудного вскармливания в настоящее время отсутствуют данные о том, что этот препарат может вызвать какие-либо неблагоприятные ПЭ у ребенка, особенно в возрасте старше 2 мес. При проведении грудного вскармливания на фоне приема окскарбазепина и других АЭП рекомендуется контролировать состояние ребенка в отношении избыточной сонливости, темпы увеличения массы тела, динамику развития. Особенно это касается детей первых месяцев жизни, получающих исключительно грудное вскармливание, и в случае комбинированной терапии АЭП у матери [44].

Представленные в литературе описания случаев и результаты исследований позволяют предполагать безопасность применения окскарбазепина при грудном вскармливании [21, 39].

В 2015 г. мы опубликовали результаты ретроспективного исследования безопасности и переносимости

различных АЭП у девушек и женщин репродуктивного возраста, находившихся под наблюдением в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки (ИДНЭ) в период с 2000 по 2014 г. включительно [8]. В связи с появлением новых данных после публикации этой работы за последние 3 года мы повторно провели анализ результатов исследования с включением новых случаев.

В анализ данных были включены все пациентки, наблюдавшиеся в период с 2000 г. по сентябрь 2018 г. включительно, в возрасте от 15 до 40 лет ($n = 345$). В исследование включали пациенток, у которых были диагностированы различные формы фокальной или генерализованной эпилепсии, получавших АЭП как в монотерапии, так и в политерапии. Проанализированы все случаи возникновения нейроэндокринных и особенно репродуктивных нарушений, включая значительное увеличение массы тела, нарушения менструального цикла, бесплодие, на фоне приема АЭП. Также проанализированы исходы всех зарегистрированных беременностей, возникавших у женщин с эпилепсией (как на фоне антиэпилептической терапии, так и без лечения в период беременности). Период наблюдения за пациентками составил от 1 до 17 лет.

Всем включенным в исследование пациенткам проводилось обследование, включавшее подробный сбор анамнестических данных, оценку неврологического статуса, краткое нейропсихологическое тестирование (оценка памяти, внимания, уровня развития когнитивных функций), электроэнцефалографию (ЭЭГ) в динамике, обязательно видео-ЭЭГ-мониторирование с включением сна (ЭЭГА-21/26 Энцефалан-131-03), магнитно-резонансную томографию (GE, напряженность магнитного поля 1,5 T) или высоко-разрешающую магнитно-резонансную томографию (3 T по эпилептологической программе — по показаниям), определение концентрации вальпроевой кислоты или карбамазепина (для пациенток, получающих эти препараты) в крови методом газо-жидкостной хроматографии, для исключения ПЭ терапии — общий и биохимический анализы крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, консультацию педиатра, по показаниям — консультацию психиатра.

При появлении жалоб, позволяющих предполагать нейроэндокринные нарушения, связанные с ПЭ АЭП, пациентки были направлены к гинекологу с проведением соответствующих обследований и специфической терапии в большинстве случаев.

При возникновении беременности пациентки находились под наблюдением акушера-гинеколога и эпилептолога. Нами были рекомендованы прием фолиевой кислоты в I триместре беременности, осмотр невролога-эпилептолога, определение концентрации АЭП в крови и проведение видео-ЭЭГ-мониторинга не менее 2 раз на протяжении беременности.

При планировании пациенткой беременности все изменения антиэпилептической терапии (попытки перехода на монотерапию наименее тератогенными АЭП и снижение доз препаратов до минимальных терапевтических) проводились до возникновения беременности, пациентке заранее давались рекомендации по приему фолиевой кислоты и планированию обследования и наблюдения во время беременности.

При обращении беременных пациенток, которые не планировали беременность и не готовились к ее возникновению, коррекция терапии проводилась только при ухудшении состояния с целью минимизации риска возникновения или учащения эпилептических приступов (особенно ГСП) во время беременности. В данных случаях коррекция терапии, как правило, заключалась в повышении дозы АЭП или добавлении 2-го препарата.

При ретроспективном анализе данных были выявлены 65 случаев (18,8 % в исследуемой группе) возникновения выраженных нейроэндокринных репродуктивных и косметических нарушений (включая нарушения менструального цикла: дисменорею, опсоменорею, аменорею, ановуляторные циклы, бесплодие, а также косметические нейроэндокринные нарушения: ожирение, гирсутизм, выпадение волос), значительно снижающих качество жизни женщин с эпилепсией, а также осложненное течение и неблагоприятные исходы беременности. У большинства пациенток сочеталось несколько типов нарушений. Мы отдельно рассматривали нейроэндокринные ПЭ ($n = 55$) и неблагоприятные исходы беременности ($n = 10$).

Нейроэндокринные ПЭ. Большинство случаев нейроэндокринных ПЭ зарегистрировано на фоне длительного приема **препаратов вальпроевой кислоты** (41 из 55 пациенток с выявленными нарушениями) — 74 % всех случаев нейроэндокринных репродуктивных нарушений, зарегистрированных у женщин с эпилепсией на фоне приема АЭП в нашем исследовании. Из них 31 пациентка получала препараты вальпроевой кислоты в монотерапии, 10 — в политерапии. Длительность приема препаратов вальпроевой кислоты составила от 8 мес до 15 лет.

У всех пациенток с зарегистрированными нарушениями ($n = 41$) были жалобы на нарушение регулярности менструального цикла (удлинение продолжительности и нерегулярность менструального цикла, дисменорея, опсоменорея, стойкая аменорея), на длительное бесплодие — у 11 пациенток. Полип эндометрия или кисты яичников с последующим оперативным лечением — 5 случаев.

Данные нарушения сочетались со значительным увеличением массы тела ($>7-10$ кг) в 18 случаях, с гирсутизмом — в 7, с выпадением волос — в 19, с отеками ног — в 1 случае. Проведение гормональной терапии с целью коррекции менструального цикла

потребовалось в 12 случаях. Замена или отмена вальпроатов в связи с ПЭ или плановая отмена — в связи с длительной ремиссией — проведена в 22 случаях. Во всех 22 случаях при переходе с вальпроата на другой препарат (12 случаев) или при постепенной отмене препарата вальпроевой кислоты (10 пациенток) отмечены улучшение или исчезновение данных нарушений, снижение массы тела, нормализация менструального цикла. Однако в 4 случаях замена препарата вызвала ухудшение течения эпилепсии, и прием вальпроата был возобновлен, что сопровождалось и возобновлением ПЭ. В 3 случаях результат после отмены вальпроата в настоящее время оценить невозможно, так как прошло недостаточно времени.

В остальных 19 случаях пациентки продолжали принимать вальпроат в связи с отказом от перевода на другой препарат из-за высокой эффективности первого (длительная ремиссия) (9 случаев) или с ухудшением состояния (рецидив или повышение частоты приступов) при ранее проводимых попытках замены терапии (10 случаев).

Пациентка Б.В., 1985 г.р., 31 год. Диагноз: идиопатическая генерализованная эпилепсия. После перехода на ламотриджин в дозе 300 мг/сут, несмотря на уменьшение нейроэндокринных ПЭ и улучшение общего состояния, сохраняется бесплодие в течение года. При этом отмечена менее высокая эффективность ламотриджина по сравнению с вальпроатом в отношении эпилептических приступов.

Пациентка С.А., 1995 г.р., 23 года. Диагноз: фокальная эпилепсия неизвестной этиологии. В настоящее время ремиссия приступов с декабря 2014 г. на фоне терапии вальпроатом (конвулекс) в дозе 1000 мг/сут. Приступы (билатеральные судорожные приступы и зрительные ауры, эпилептический миоклонус век) с 14 лет. Монотерапия левитирацетамом в дозе 2000 мг/сут была недостаточно эффективной (сохранение эпилептического миоклонуса век). Рецидив билатеральных судорожных приступов 25 января и в начале февраля 2014 г.; в связи с недостаточной эффективностью левитирацетама в декабре 2014 г. проведена его замена на монотерапию вальпроатом (конвулекс). Все виды приступов прекратились сразу после введения конвулекса, однако уже в первые месяцы терапии были отмечены резкое выпадение волос, увеличение массы тела (на 4 кг); в дальнейшем — жалобы на аменорею.

Пациентка М.Н., 1982 г.р., 36 лет. Диагноз: юношеская миоклоническая эпилепсия. На фоне приема вальпроата (депакин хроно) в дозе 1500 мг/сут достигнута длительная клиническая ремиссия. При попытке снижения дозы депакина до 250 мг/сут на ночь спустя 5 лет ремиссии возник рецидив (ГСП), что привело к возобновлению приема депакина в дозе 1000 мг/сут. В 2014 г. на фоне 5-летней ремиссии в связи с выраженными ПЭ

(увеличение массы тела, нарушение менструального цикла, выпадение волос, отеки ног) по настоянию пациентки был рекомендован постепенный переход на ламотриджин в дозе 200 мг/сут. На фоне монотерапии ламотриджином возник рецидив ГСП в декабре 2015 г. (через 6 мес после замены препарата), с тех пор ГСП продолжались с частотой до 4 раз в год, однако общее состояние пациентки улучшилось. В связи с недостаточной эффективностью монотерапии ламотриджином в июне 2017 г. к терапии был добавлен 2-м препаратом депакин в минимальной дозе 500 мг/сут. До настоящего времени приступы отсутствуют, однако с момента повторного введения депакина переносимость терапии вновь ухудшилась, и возобновились нейроэндокринные ПЭ в виде увеличения массы тела, нарушения менструального цикла, выпадения волос и отеков ног.

Вторыми по доле репродуктивных нарушений были **препараты карбамазепина** (8 из 55 пациенток) — 14 % всех случаев, из них 6 пациенток получали препараты карбамазепина в монотерапии, 2 — в политерапии. Длительность приема препаратов карбамазепина у данных больных составила от 11 мес до 9 лет.

У всех 8 пациенток были жалобы на нарушение регулярности менструального цикла (удлинение продолжительности и нерегулярность менструального цикла, дисменорею, опсоменорею, длительную аменорею).

У 3 пациенток диагностировалось длительное бесплодие, проводилось медикаментозное лечение. В 3 случаях карбамазепин был успешно отменен после длительной ремиссии, что сопровождалось нормализацией менструального цикла. В остальных 5 случаях пациентки продолжали принимать препарат карбамазепина в процессе наблюдения в связи с высокой эффективностью терапии и ухудшением состояния (рецидив или повышение частоты приступов) при попытках снижения дозы препарата.

На фоне приема **окскарбазепина (трилептал)** нейроэндокринные ПЭ (увеличение массы тела, нарушение менструального цикла) зарегистрированы только в 1 случае (1,8 % в общей группе).

На фоне приема **топирамата** зарегистрировано 2 случая (3,6 % в общей группе) репродуктивных нарушений (1 пациентка из 2 получала топамакс в комбинации с препаратами вальпроевой кислоты).

При приеме **ламотриджина** зарегистрировано 2 случая нейроэндокринных нарушений (обе пациентки получали ламотриджин в сочетании с вальпроатами и при расчетах были включены в группу вальпроевой кислоты) — длительное нарушение регулярности менструального цикла. Еще у 1 пациентки (Б.В., 1985 г.р.) в настоящее время сохраняется бесплодие в течение года после перехода на ламотриджин при уменьшении выраженности других нейроэндокринных ПЭ после длительного приема вальпроата

в монотерапии. Этот случай вошел в группу ламотриджина, хотя и расценивается нами как проявление отдаленных ПЭ вальпроата.

На фоне приема **леветирацетама** зарегистрировано 2 случая нейроэндокринных нарушений (нарушение менструального цикла, длительное бесплодие). В одном из этих случаев пациентка Б.Т., 1990 г.р., с диагнозом идиопатической затылочной эпилепсии сообщила об установленном бесплодии в 2017 г., в возрасте 27 лет, через несколько месяцев после отмены кеппры после длительной терапии этим препаратом. Ранее пациентка в течение 5 лет получала препараты вальпроевой кислоты (с 10 до 15 лет, после дебюта приступов в 10 лет).

Исходы беременности. Всего в рамках нашего ретроспективного исследования зарегистрировано 70 беременностей у 66 пациенток (у 4 женщин возникало 2 беременности за период наблюдения), из них на монотерапии вальпроатом — 17 беременностей (у 16 пациенток), карбамазепином — 19 (у 18 пациенток), топираматом — 8, леветирацетамом — 9 (8 пациенток), окскарбазепином (трилептал) — 7. На политерапии протекало 2 беременности (в обоих случаях применялась комбинация вальпроата и топирамата). Восемь беременностей (у 7 пациенток) протекали без приема АЭП.

Благополучный исход беременности (рождение здоровых детей) был отмечен в 60 (85,7 %) случаях: в 13 из 17 случаев — на фоне монотерапии препаратами вальпроевой кислоты; в 16 из 19 — на фоне монотерапии карбамазепином; в 8 из 8 — на фоне монотерапии топамаксом; в 8 из 9 случаев — на фоне монотерапии кеппррой; в 7 из 7 — на фоне монотерапии трилепталом; в 8 из 8 — без лечения (женщины с эпилепсией не получали АЭП во время беременности). У 1 рожденного здоровым мальчика в дальнейшем отмечено развитие идиопатической генерализованной эпилепсии — юношеской миоклонической эпилепсии (мать ребенка также страдает идиопатической генерализованной эпилепсией, во время беременности АЭП не получала). Этот случай отнесен к категории благоприятного исхода, так как мальчик родился здоровым, развивался по возрасту (в настоящее время успешно учится в институте).

Неблагополучный исход беременности отмечен в 10 (14,2 %) случаях: в 4 из 17 случаев — на фоне монотерапии препаратами вальпроевой кислоты, в 3 из 19 — на фоне монотерапии карбамазепином, в 1 случае — на фоне монотерапии кеппррой; в 2 случаях — на фоне применения комбинации топирамата и вальпроевой кислоты.

В результате нашего исследования тяжелые пороки развития плода были зарегистрированы в 6 (8,5 %) из 70 случаев: 2 — на фоне монотерапии препаратом вальпроевой кислоты, 2 — на фоне монотерапии карбамазепином, 1 — на фоне монотерапии кеппррой

(до беременности пациентка длительное время получала препараты вальпроевой кислоты), 1 — на фоне политерапии (топирамат + вальпроат).

У 1 ребенка, рожденного на фоне монотерапии препаратами вальпроевой кислоты, диагностированы пороки развития пальцев (синдактилия) и задержка психомоторного развития. Этот случай не отнесен к категории тяжелых пороков развития.

В 1 случае беременность завершилась выкидышем на ранних сроках.

В 1 случае проведено преждевременное прерывание беременности по настоянию врача по месту жительства, основанием для которого врач посчитал «сам факт возникновения беременности у женщины с эпилепсией, принимающей АЭП».

В 1 случае у девочки, рожденной от матери с эпилепсией и мутацией в гене *SCN1A*, диагностированы эпилепсия, выраженная задержка развития; при генетическом исследовании у нее также выявлена мутация в гене *SCN1A*. В данном случае в связи с более тяжелым течением заболевания и задержкой развития у девочки нельзя исключить дополнительный тератогенный фактор (мать во время беременности получала политерапию — сочетание вальпроата и топирамата).

Вальпроаты в монотерапии получали 16 пациенток (17 случаев беременности). Из них 1 пациентка родила 2 здоровых мальчиков (исход 2 разных беременностей от 1 брака), у остальных пациенток получены данные об 1 возникшей беременности.

В целом родилось 13 здоровых детей.

Один случай — рождение девочки с пороком развития (синдактилия), в дальнейшем — легкая задержка психомоторного развития; 1 — замершая беременность (множественные пороки развития плода); 1 — мертворожденный (множественные пороки развития легких и скелета); в дальнейшем у этой пациентки родилась здоровая девочка на монотерапии топамаксом.

У 1 пациентки (У.Л., 1986 г.р.) с диагнозом юношеской миоклонической эпилепсии в возрасте 23 лет возникла беременность на фоне монотерапии вальпроатом в дозе 1800 мг/сут. Врач по месту жительства направил пациентку на искусственное прерывание на сроке 14 нед на том основании, что она получает депакин. В дальнейшем у пациентки отмечалось нарушение менструального цикла, и следующие попытки возникновения беременности были безуспешными (диагностировано бесплодие).

Карбамазепин в монотерапии получали 18 пациенток, зарегистрировано 19 беременностей. Из них у 1 пациентки зарегистрированы 2 беременности: 1-я беременность закончилась искусственным прерыванием в связи с диагностированными по данным ультразвукового исследования пороками развития плода, 2-я (другой брак) — рождением здоровой девочки.

У остальных пациенток получены данные об 1 возникшей беременности.

В целом родилось 16 здоровых детей.

Один случай — пороки развития плода, искусственное прерывание беременности; 1 — пороки развития плода, мертворожденный; 1 — выкидыш на раннем сроке.

Топирамат в монотерапии получали 8 пациенток. У 1 пациентки зарегистрировано 2 беременности: 1-я беременность (на фоне приема комбинации топирамат + вальпроевая кислота) — мертворожденный, 2-я беременность (на фоне монотерапии топамаксом) — здоровый мальчик.

Всего на фоне терапии топираматом зарегистрировано рождение 8 здоровых детей. Один случай мертворождения был зарегистрирован на фоне политерапии с участием топирамата, следовательно, отнесен к категории политерапии.

В 1 случае пациентка (Л.П., 1987 г.р., 31 год) с диагнозом «предположительно структурная фокальная эпилепсия» в возрасте 30 лет родила здоровую девочку в мае 2017 г. на фоне монотерапии топираматом в дозе 175 мг, несмотря на то что на поздних сроках (32 нед) беременности возник рецидив ГСП при применении топирамата в дозе 150 мг/сут с последующим ее увеличением до 175 мг/сут.

Леветирацетам получали 8 пациенток, зарегистрировано 9 беременностей. Одна пациентка родила 2 здоровых детей, мальчика и девочку, от 2 разных беременностей в 1 браке. У остальных пациенток получены данные об 1 возникшей беременности.

В целом родилось 8 здоровых детей.

Отмечен 1 случай неблагоприятного исхода беременности на монотерапии кеппрой в дозе 2000 мг/сут: в связи с длительным бесплодием проведено экстракорпоральное оплодотворение, по данным ультразвукового исследования диагностированы сросшиеся (сиамские) близнецы, что привело к прерыванию беременности. В этом случае препарат вальпроевой кислоты был заменен кеппрой непосредственно перед беременностью, поэтому данный случай, хотя и возникший на фоне монотерапии кеппрой, вероятно, обусловлен тератогенными нарушениями, связанными с приемом вальпроата.

Трилептал в монотерапии во время беременности получали 7 пациенток. Во всех случаях беременности закончились рождением здоровых детей.

Пациентка В.О., 1978 г.р., наблюдается в ИДНЭ им. Св. Луки с 2003 г., с возраста 23 лет, с диагнозом «структурная фокальная мезиальная височная эпилепсия слева». Этиология: склероз гиппокампа слева в сочетании с фокальной кортикальной дисплазией левой парагиппокампальной области. Приступы: моторные с фокальным началом с автоматизмами.

Дебют эпилептических приступов в 16 лет: возникли приступы с застываниями и автоматизмами сглатывания. Сначала приступы возникали в дневное время, в состоянии бодрствования, затем присоединились ночные приступы во сне. Частота приступов в начале заболевания составляла 3–4 раза в год; в течение заболевания отмечались ремиссии продолжительностью до 2 лет и периоды учащения приступов. В последние годы приступы наблюдаются только в ночное время, с частотой от 1–2 до 10 раз в год.

Видео-ЭЭГ-мониторинг (многосуточный прехирургический мониторинг по системе 10–10): зарегистрированы 2 приступа с ороалиментарными автоматизмами, вокализацией и дистонией в конечностях с началом в левых задних височных отведениях (T7–P7), интериктальная эпилептиформная активность в левой заднетеменной области (с максимумом по электроду P7).

Высокоразрешающая магнитно-резонансная томография (снимки консультированы проф. Хольтхаузенем): гиппокампальный склероз слева в сочетании с изменением (повышением) сигнала в задних отделах парагиппокампальной области слева, в том числе в режимах T2 и FLAIR.

С 1998 г. в течение 9 лет получала карбамазепин (финлепсин) в дозе 300 мг/сут — дневные приступы прекратились. На фоне лечения отмечались нейроэндокринные нарушения: поликистозные изменения яичников, нарушение менструального цикла — опсоменорея, диагностировано бесплодие; получала гормональную терапию препаратом дюфастон. В этот период обследовалась по поводу бесплодия, диагностирована непроходимость маточных труб, проведена операция по поводу эндометриоза. Финлепсин был отменен в 2010 г.; после рецидива приступов введен топирамат (топамакс) — на фоне терапии отмечала ухудшение памяти. В дальнейшем в связи с ПЭ и недостаточной эффективностью лечения проведена замена топамакса на окскарбазепин (трилептал) в дозе 750 мг/сут.

В 2011 г. на фоне терапии трилепталом в дозе 750 мг/сут возникла беременность, которая протекала без осложнений, и 25 апреля 2012 г. пациентка родила здорового мальчика (масса тела при рождении — 3000 г, длина тела — 50 см, оценка по шкале Апгар — 9/10 баллов). Ребенок родился путем планового кесарева сечения по рекомендации акушера-гинеколога (в связи с эпилепсией), хотя, по мнению эпилептолога, противопоказания к естественным родам в связи с заболеванием нервной системы отсутствовали.

Ребенок находился на грудном вскармливании на 1-м году жизни.

На момент последнего обращения пациентки в ИДНЭ им. Свт. Луки в апреле 2016 г. (в связи с учащением приступов до 8 за 2 мес) ребенок в возрасте 4 лет развивался нормально, отмечались небольшие проявления гиперактивности.

После проведенного прехирургического обследования пациентке была рекомендована коррекция антиэпилептической терапии: постепенное повышение дозы окскарбазепина.

В 8 случаях беременность у женщин с эпилепсией проходила **без лечения АЭП** — во всех случаях родились здоровые дети, у 1 мальчика в дальнейшем диагностирована идиопатическая генерализованная эпилепсия.

В 2 из этих случаев через какое-то время после родов терапия АЭП была возобновлена в связи с рецидивом или продолжением приступов.

Политерапию во время беременности получали 2 пациентки (сочетание вальпроата и топирамата). У 1 пациентки зарегистрировано 2 беременности: 1-я беременность (на фоне терапии комбинацией топирамат + вальпроевая кислота) завершилась неблагоприятно (мертворожденный); через несколько лет наступила 2-я беременность (на фоне монотерапии топамаксом) и завершилась рождением здорового мальчика.

Во 2-м случае пациентка не наблюдалась в нашей клинике во время беременности, и данный случай стал известен ретроспективно после консультации ее дочери. Мать (пациентка Н.Р.) обратилась в нашу клинику с ребенком (пациентка Р.В.) в июне 2017 г.

Пациентка Р.В., 2014 г. р., 2 года 6 мес. Страдает эпилепсией с дебютом приступов в возрасте 1 года. В картине заболевания сочетаются приступы нескольких типов: миоклонические абсансы, гемиклонические, билатеральные тонико-клонические. Часть приступов ассоциирована с лихорадкой. После начала приступов стала заметной выраженная задержка развития. При сборе анамнеза выяснилось, что мать ребенка страдает эпилепсией с ГСП с детства. Беременность протекала на фоне приема 2 АЭП (депакин хроно в дозе 1000 мг/сут, топамакс в дозе 100 мг/сут). Мать развивалась по возрасту, получила высшее образование. Во время беременности приступов не было. Однако в настоящее время приступы продолжаются с частотой 1–2 раза в год.

При проведении генетического исследования (панель генов «Наследственные эпилепсии») у девочки выявлена гетерозиготная, ранее не описанная мутация в экзоне 12 гена SCN1A. Данная мутация в дальнейшем была выявлена также у матери и отсутствует у отца ребенка.

Несмотря на это, клиническая картина заболевания с наличием миоклонических абсансов и продолженных полипик-волновых разрядов, а также с дебютом в возрасте 1 года не укладывается в классическую картину синдрома Драве, данный случай расценен как генетическая эпилепсия (вероятно, имеющая семейный характер). Течение заболевания у ребенка значительно более тяжелое, чем у матери (полиморфизм приступов, высокая частота приступов, выраженная задержка развития,

ранний дебют). Тяжесть заболевания у девочки может объясняться как феноменом антиципации и действием других, точно не известных генетических механизмов, так и дополнительным тератогенным эффектом проводимой во время беременности политерапии АЭП, с учетом и дозы вальпроата 1000 мг/сут. Несмотря на то что девочка родилась здоровой, данный случай мы отнесли к категории осложнений беременности на фоне терапии, так как нельзя исключить дополнительный тератогенный эффект вальпроата.

Результаты нашего исследования показывают, что в значительно большем числе случаев беременность у женщин с эпилепсией завершается рождением здорового ребенка, исход беременности зависит от многих факторов, в том числе различается при применении разных АЭП. Наиболее высокий тератогенный риск выявлен у препаратов вальпроевой кислоты. Также на фоне терапии препаратами

вальпроевой кислоты зарегистрировано большинство случаев нейроэндокринных репродуктивных нарушений у женщин в рамках нашего исследования. На 2-м месте по тератогенному эффекту и репродуктивным нарушениям — карбамазепин.

Наиболее благоприятные результаты отмечены при применении новых АЭП: окскарбазепина, левитирацетама, топирамата. Однако наше исследование показало, что ни один из исследуемых препаратов нельзя назвать абсолютно безопасным при проведении терапии у женщин. Можно говорить лишь о различиях в безопасности и переносимости разных АЭП.

Приведенные данные свидетельствуют о необходимости правильного выбора АЭП у женщин детородного возраста, больных эпилепсией. Выбор препарата должен осуществляться не только в зависимости от формы эпилепсии и типа приступов, но также с учетом влияния на нейроэндокринный статус женщины и ее репродуктивную систему.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Власов П.Н., Карлов В.А., Петрухин А.С. Эпилепсия и беременность: современная терапевтическая тактика. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2013;(1):13–7. [Vlasov P.N., Karlov V.A., Petrukhin A.S. Epilepsy and pregnancy: current treatment strategy. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2013;(1):13–7. (In Russ.)].
2. Власов П.Н. Эпилепсия у женщин: клинические, электрофизиологические, гормональные и терапевтические аспекты. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2001. 48 с. [Vlasov P.N. Epilepsy in women: clinical, electrophysiological, hormonal, and therapeutic aspects. Summary of thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2001. 48 p. (In Russ.)].
3. Жидкова И., Карлов В., Адамян Л. Эпилепсия и репродуктивное здоровье женщины. Клинические, патогенетические и терапевтические аспекты. Palmarium Academic Publishing, 2012. 278 с. [Zhidkova I., Karlov V., Adamyan L. Epilepsy and female reproductive health. Clinical, pathogenetic, and therapeutic aspects. Palmarium Academic Publishing, 2012. 278 p. (In Russ.)].
4. Жидкова И.А. Влияние эпилепсии и антиэпилептической терапии на репродуктивное здоровье женщины. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 153 с. [Zhidkova I.A. Effect of epilepsy and antiepileptic therapy on women's reproductive health. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2010. 153 p. (In Russ.)].
5. Карлов В.А., Власов П.Н., Кушлинский Н.Е. и др. Эпилепсия и беременность. В кн.: Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010. С. 543–562. [Karlov V.A., Vlasov P.N., Kushlinskiy N.E. et al. Epilepsy and pregnancy. In: Epilepsy in children and adult men and women. Moscow: Meditsina, 2010. Pp. 543–562. (In Russ.)].
6. Карлов В.А. Лечение эпилепсии. В кн.: Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010. С. 631–659. [Karlov V.A. Treatment of epilepsy. In: Epilepsy in children and adult men and women. Moscow: Meditsina, 2010. P. 631–659. (In Russ.)].
7. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Бобылова М.Ю. и др. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. 4-е изд. М.: ООО «Бином», 2018. 608 с. [Mukhin K.Yu., Glukhova L.Yu., Bobylova M.Yu. et al. Epileptic syndromes. Diagnosis and treatment. 4th edn. Moscow: "Binom" LLC, 2018. 608 p. (In Russ.)].
8. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Безопасность и переносимость антиэпилептических препаратов у женщин с эпилепсией (данные Института детской неврологии и эпилепсии им. Святого Луки). Русский журнал детской неврологии 2015;10(1):16–23. [Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Safety and tolerability of antiepileptic drugs in women with epilepsy (the data of Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2015;10(1):16–23. (In Russ.)].
9. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Юношеская миоклоническая эпилепсия: акцент на применение топирамата (обзор литературы и собственные данные). Русский журнал детской неврологии 2017;12(2):8–20. DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-2-8-20. [Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Juvenile myoclonic epilepsy: emphasis on the use of topiramate (literature review and own data). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2017;12(2): 8–20. (In Russ.)].
10. Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Морозов Д.В. Особенности лечения эпилепсии у девочек и женщин. Русский журнал детской неврологии 2015;10(1):24–39. [Py-laeva O.A., Mukhin K.Yu., Morozov D.V. Treatment of epilepsy in girls and women. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2015;10(1):24–39. (In Russ.)].
11. Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Побочные эффекты антиэпилептической терапии. М.: Гранат, 2016. 232 с. [Py-laeva O.A., Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Side effects of antiepileptic medication. Moscow: Granat, 2016. 232 p. (In Russ.)].
12. Эпилептология детского возраста: руководство для врачей. Под ред. А.С. Петрухина. М.: Медицина, 2000.

- 624 с. [Pediatric epileptology: guide for clinicians. Ed. by A.S. Petrukhin. Moscow: Meditsina, 2000. 624 p. (In Russ.)].
13. Battino D., Tomson T. Management of epilepsy during pregnancy. *Drugs* 2007;67(18):2727–46. PMID: 26187231. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001840.
14. Ben-Menachem E. Weight issues for people with epilepsy – a review. *Epilepsia* 2007;48(suppl 9):42–5. PMID: 18047602. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01402.x.
15. Bromley R.L., Weston J., Marson A.G. Maternal use of antiepileptic agents during pregnancy and major congenital malformations in children. *JAMA* 2017;318(17):1700–1. DOI: 10.1001/jama.2017.14485.
16. Christensen J., Grønborg T.K., Sørensen M.J. et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309(16):1696–703. DOI: 10.1001/jama.2013.2270.
17. Çiçek N.P., Kamaşak T., Serin M. et al. The effects of valproate and topiramate use on serum insulin, leptin, neuropeptide Y and ghrelin levels in epileptic children. *Seizure* 2018;58:90–5. PMID: 29679911. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.03.013.
18. Crettenand M., Rossetti A.O., Buclin T., Winterfeld U. Use of antiepileptic drugs during breastfeeding: What do we tell the mother? *Nervenarzt* 2018;89(8):913–921. PMID: 29487964. DOI: 10.1007/s00115-018-0496-2.
19. Demir E., Aysun S. Weight gain associated with valproate in childhood. *Pediatr Neurol* 2000;22(5):361–4. PMID: 10913727.
20. Dupont S. Specific aspects of the management of women with epilepsy. *Presse Med* 2018;47(3):251–60. DOI: 10.1016/j.lpm.2018.01.020.
21. Eisenschenk S. Treatment with oxcarbazepine during pregnancy. *Neurologist* 2006;12(5):249–54. PMID: 16990737. DOI: 10.1097/01.nrl.0000215743.02301.17.
22. Espinosa A.R., Gavvala J., Bellinski I. et al. Counseling by epileptologists affects contraceptive choices of women with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2016;65:1–6. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.08.021.
23. Galappathay P., Liyanage C.K., Lucas M.N. et al. Obstetric outcomes and effects on babies born to women treated for epilepsy during pregnancy in a resource limited setting: a comparative cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018;18(1):230. DOI: 10.1186/s12884-018-1857-3.
24. Gelisse P., Juntas-Morales R., Genton P. et al. Dramatic weight loss with levetiracetam. *Epilepsia* 2008;49(2):308–15. PMID: 17825078. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01273.x.
25. Genton P., Bauer J., Duncan S. et al. On the association between valproate and polycystic ovary syndrome. *Epilepsia* 2001;42(3):295–304. PMID: 11442143.
26. Genton P. Valproic acid, adverse effects. In: *Antiepileptic Drugs*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. Pp. 837–851.
27. Harden C.L. Antiepileptic drug teratogenesis: what are the risks for congenital malformations and adverse cognitive outcomes? *Int Rev Neurobiol* 2008;83:205–13. PMID: 18929083. DOI: 10.1016/S0074-7742(08)00011-1.
28. Harden C.L. Pregnancy and epilepsy. *Semin Neurol* 2007;27(5):453–9. PMID: 17940924. DOI: 10.1055/s-2007-991125.
29. Harden C.L., Meador K.J., Pennell P.B. et al. Management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review). II: Teratogenesis and perinatal outcomes. *Epilepsia* 2009;50(5):1237–46. PMID: 19507301. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181a6b312.
30. Harden C.L., Meador K.J., Pennell P.B. et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009;73(2):133–41. PMID: 19398681. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181a6b312.
31. Harden C.L., Pennell P.B., Koppel B.S. et al. Management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009;50(5):1247–55.
32. NICE guidance. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance>.
33. Isojarvi J.I., Tapanainen J.S. Valproate, hyperandrogenism, and polycystic ovaries: a report of 3 cases. *Neurol* 2000;57(7):1064–8. PMID: 10891991.
34. Johannessen S.I., Helde G., Brodtkorb E. Levetiracetam in serum and in breastmilk at birth and during lactation. *Epilepsia* 2005;46:775–7. PMID: 15857447. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2005.54804.x.
35. Kuhn W., Kock S., Helge H. et al. Primidone and phenobarbital during lactation period in epileptic women: total and free drug serum levels in the nursed infants and their effects on neonatal behavior. *Dev Pharmacol Ther* 1988;11:147–54. PMID: 3383727.
36. Kuwagata M., Ogawa T., Shioda S., Nagata T. Observation of fetal brain in a rat valproate-induced autism model: a developmental neurotoxicity study. *Int J Dev Neurosci* 2009;27(4):399–405. PMID: 19460635. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2009.01.006.
37. Meischenguiser R., D’Giano C.H., Ferraro S.M. Oxcarbazepine in pregnancy: clinical experience in Argentina. *Epilepsy Behav* 2004;5(2):163–7.
38. Mikkonen K., Vaniopaa K., Pakarinen A.J. et al. Long-term reproductive endocrine health in young women with epilepsy during puberty. *Neurology* 2004;62:445–50. PMID: 14872028.
39. Montouris G. Safety of the newer antiepileptic drug oxcarbazepine during pregnancy. *Curr Med Res Opin* 2005;21(5):693–701. PMID: 15969868. DOI: 10.1185/030079905X43640.
40. Morrell M.J., Guidice L., Flynn K.L. et al. Predictors of ovulatory failure in women with epilepsy. *Ann Neurol* 2002;52:704–11. PMID: 12447923. DOI: 10.1002/ana.10391.
41. Morrell M.J., Montouris G.D. Reproductive disturbances in patients with epilepsy. *Cleveland Clinic J Med* 2004;71(suppl 2):19–24. PMID: 15379296.
42. Novak G.P., Maytal J., Alshansky A. et al. Risk of excessive weight gain in epileptic children treated with valproate. *J Child Neurol* 1999;14:490–5. PMID: 10456757. DOI: 10.1177/088307389901400802.
43. Ornoy A. Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus? *Reprod Toxicol* 2009;28(1):1–10. PMID: 1.9490988. DOI: 10.1016/j.reprotox.2009.02.014.
44. Oxcarbazepine. *Drugs and Lactation Database (LactMed)*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501243/>.
45. Panayiotopoulos C.P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. 2nd edn. Springer, 2010. Pp. 45–49; 325–335.
46. Panayiotopoulos C.P. Principles of Therapy in the Epilepsies. In: *Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment*. Berlin: Springer, 2007. Pp. 155–84.
47. Petersen I., Collings S.-L., McCrea R.L. et al. Antiepileptic drugs prescribed in pregnancy and prevalence of major congenital malformations: comparative prevalence studies. *Clin Epidemiol* 2017;9:95–103.
48. Pickrell W.O., Lacey A.S., Thomas R.H. et al. Weight change associated with antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:796–9. PMID: 23236017. DOI: 10.1136/jnnp-2012-303688.
49. Reife R., Pledger G., Wu S.C. Topiramate as add-on therapy: pooled analysis of randomized controlled trials in adults. *Epilepsia* 2000;41(suppl 1):S66–71. PMID: 10768304.
50. Rubinchik-Stern M., Shmuel M., Bar J. et al. Adverse placental effects of valproic acid: Studies in perfused human placentas. *Epilepsia* 2018;59(5):993–1003. DOI: 10.1111/epi.14078.

51. Sabers A., Tomson T. Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. *Curr Opin Neurol* 2009;22(2): 157–61. PMID: 19532039. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32832923d7.
52. Sima I.P., Page B.P. Management of epilepsy during pregnancy: an update. *Ther Adv Neurol Disord* 2016;9(2):118–29. DOI: 10.1177/1756285615623934.
53. Tassinari C.A., Michelucci R., Chauvel P. et al. Double-blind placebo-controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 1996;37:763–8.
54. Titze K., Koch S., Helge H. et al. Prenatal and family risks of children born to mothers with epilepsy: effects on cognitive development. *Dev Med Child Neurol* 2008;50(2):117–22. PMID: 18177411. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2007.02020.x.
55. Tomson T., Battino D., Bonizzoni E. et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011;10(7):609–17.
56. Tomson T., Palm R., Källén K. et al. Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period and lactation. *Epilepsia* 2007;48:1111–6. PMID: 17381438. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01032.x.
57. Vajda F.J., O'Brien T.J., Lander C.M. et al. The teratogenicity of the newer antiepileptic drugs – an update. *Acta Neurol Scand* 2014;130(4):234–8. DOI: 10.1111/ane.12280.
58. Wang H., Bos J.H., de Jong-van den Berg L.T. Co-prescription of antiepileptic drugs and contraceptives. *Contraception* 2012;85(1):28–31. PMID: 22067799. DOI: 10.1016/j.contraception.2011.04.017.
59. Westin A.A., Reimers A., Helde G. et al. Serum concentration/dose ratio of levetiracetam before, during and after pregnancy. *Seizure* 2008;17:192–8.
60. Weston J., Bromley R., Jackson C.F. et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD010224. PMID: 27819746. DOI: 10.1002/14651858.CD010224.pub2.
61. Yang Y., Wang X. Sexual dysfunction related to antiepileptic drugs in patients with epilepsy. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15(1):31–42. DOI: 10.1517/14740338.2016.1112376.

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

Особенности дифференциальной диагностики эпилептогенных аномалий развития головного мозга в условиях низкоиндуктивной магнитно-резонансной системы

В.С. Халилов^{1, 2}, А.А. Холин^{2, 3}, Б.Р. Бакаева⁴, М.Ю. Бобылова⁵, Х.Ш. Газдиева^{2, 6}

¹Отделение магнитно-резонансной томографии ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница ФМБА России»; Россия, 115409 Москва, ул. Москворечье, 20;

²кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

³отделение психоневрологии № 2 ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, Ленинский проспект, 117/3;

⁴рентгеновское отделение с кабинетами магнитно-резонансной томографии Федерального научно-клинического центра ФМБА России; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

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

⁶отделение психоневрологии № 4 ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии» ДЗМ; Россия, 119602 Москва, Мичуринский проспект, 74

Контакты: Варис Садрутдинович Халилов khalilov.mri@gmail.com

Введение. Существует убеждение, что часть криптогенных эпилепсий является следствием малофокусных нарушений кортикальной архитектоники, диагностика которых не всегда возможна из-за недоступности магнитно-резонансных (МР) томографов с высокой индукцией магнитного поля.

Цель исследования — определение оптимальных возможностей низкоиндуктивной МР-системы при визуализации мальформаций головного мозга у детей с симптоматическими фокальными формами эпилепсии.

Материалы и методы. Проанализированы результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга 24 пациентов, проходивших исследование по поводу трудно поддающихся лечению или фармакорезистентных форм фокальной эпилепсии, ассоциированных с пороком развития головного мозга, в отделении МРТ ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница ФМБА России» за 2015–2017 гг. Всем пациентам была проведена МРТ головного мозга по стандартному рутинному протоколу. Одновременно проводилось ознакомление с заключением эпилептолога, данными предварительных видеоэлектроэнцефалографических мониторингов и определялся наиболее оптимальный протокол визуализации для каждой конкретной формы эпилепсии. Исследования проводились на томографе «Aperto» (Hitachi Ltd., Япония) с напряжением магнитного поля 0,4 Т, открытого типа, с использованием методики, приближенной к эпилептическому сканированию, толщина срезов и шага сканирования — 3,0 и 3,5 мм соответственно, с применением специального позиционирования срезов в коронарной и аксиальной проекциях на T2-, T1-, STIR-, FLAIR-взвешенных изображениях, перпендикулярно и параллельно длинной оси гиппокампа.

Результаты и выводы. У 24 пациентов выявлены структурные изменения, имеющие нейрорадиологические признаки аномалий развития головного мозга. У всех пациентов изменения ассоциировались с трудно поддающимся лечению или фармакорезистентными формами фокальной эпилепсии. Впервые выявленные аномалии развития отмечены у 10 пациентов, а в 3 случаях изменения обнаружены после ранее проведенных МРТ (в том числе и на высокопольных аппаратах), результаты которых были ложноотрицательными. У 11 пациентов отмечены диффузные аномалии развития головного мозга, в том числе сочетания сразу нескольких гипогенетических и диспластических патологий, у 13 — полушарные и регионарные нарушения кортикального развития, в том числе и фокальные кортикальные дисплазии. Обширные уни- и билатеральные изменения были хорошо различимы при рутинной МРТ. Методика, приближенная к протоколу эпилептического сканирования, в ряде случаев позволила более детально оценить площади поражения и выявить сочетание различных вариантов нарушения кортикальной организации. В 7 случаях направляющий диагноз, установленный по результатам предварительных МРТ-исследований, был изменен после исследования на высоко- и супериндуктивных системах. У 2 пациентов изменения были малофокусными, не визуализировались по данным рутинной МРТ и имели характерные признаки с дифференциальным рядом: фокальная кортикальная дисплазия IIb/дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль/ганглиоглиома. Медиобазальные отделы височных долей неудовлетворительно визуализировались на предмет верификации мелкокалиберных диспластических изменений. Эти пациенты (n = 12) выделены в отдельную группу, и им было рекомендовано углубленное обследование, включающее высокоразрешающую МРТ по протоколу эпилептического сканирования.

Ключевые слова: фармакорезистентные формы фокальной эпилепсии, эпилептогенные поражения головного мозга, магнитно-резонансная томография, низкоиндуктивный томограф

Для цитирования: Халилов В.С., Холин А.А., Бакаева Б.Р. и др. Особенности дифференциальной диагностики эпилептогенных аномалий развития головного мозга в условиях низкоиндуктивной магнитно-резонансной системы. Русский журнал детской неврологии 2018;13(4):23–39.

DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-4-23-39

PARTICULARITIES IN DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF EPILEPTOGENIC BRAIN MALFORMATIONS ON THE LOW-FIELD MRI-DEVICE

V.S. Khalilov^{1, 2}, A.A. Kholin^{2, 3}, B.R. Bakaeva⁴, M.Yu. Bobylova⁵, Kh.Sh. Gazdieva^{2, 6}

¹Department of Magnetic-Resonance Tomography, Central Children Clinical Hospital of Federal Medical-Biological Agency; 20 Moskvorechye St., 115409 Moscow, Russia;

²Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics Department of Pediatric Faculty, Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova St., 117997 Moscow, Russia;

³Department of Psychoneurology No. 2, Russian Children Clinical Hospital; 117/3 Leninskiy prospect, 117513 Moscow, Russia;

⁴Rentgenologic department with magnetic resonance imaging, FNKC FMBA Russia; 28 Orechovyy boulevard, 115682 Moscow, Russia;

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

⁶Department of Psychoneurology No. 4, Scientific and Practical Center of Pediatric psychoneurology; 74 Michurinskiy prospect, 119602 Moscow, Russia

Background. It has been suggested that the part of the cryptogenic epilepsies is a consequence of minor-foci disorders of cortical architectonics, the diagnosis of which is not always possible due to the unavailability of MR-scanners with high magnetic induction.

Objective: determination of the best options of the low-field MRI-device for visualization of epileptogenic brain malformations in children with symptomatic focal forms of epilepsy.

Materials and methods. Were analyzed MRI data of 24 children undergoing investigations regarding for difficult-to-treat or pharmacoresistant forms of focal epilepsy in the Department of Magnetic-Resonance Tomography, Central Children Clinical Hospital of FMB Agency of Russia at 2015–2017. All the patients underwent brain MRI according to standard routine protocol. Simultaneously we review conclusions of epileptologist and the preliminary video-electroencephalographic monitoring data for determination of the optimal imaging protocol for every specific form of epilepsy. For imaging of the epileptogenic brain lesion the MRI study was conducted on open-ended device "Aperto" (Hitachi Ltd., Japan) of static magnetic field with the tension characteristics of 0.4 T. The thickness of the slices and the scan step was performed at 3.0 and 3.5 mm (the maximum value of slice thickness and step due to the technical conditions of the used scanner without losing in signal-to-noise ratio) with the use of special positioning of slices in the coronal and axial projections, T2, T1, STIR, FLAIR weighted images perpendicular and parallel to the long axis of the hippocampus.

Results and conclusion. In 24 patients were revealed structural brain changes that have neuroradiological signs of brain malformations. In all the patients this changes were associated with difficult to treat and drug-resistant forms of focal epilepsy. The newly identified malformations were observed in 10 patients, and in 3 cases the changes detected after previous MRI (including high-field MRI-devices) whose results were false-negative. In 11 patients diffuse brain abnormalities had been revealed, including the combinations of several hypogenesis and dysplastic pathologies. In 13 patients were marked different types of hemispheric and regional disorders of cortical development including focal cortical dysplasia. Extensive unilateral and bilateral changes were clearly distinguishable on the routine MRI. The low-tension technique approximated to the epileptic scanning protocol in some cases allowed to assess the affected area and revealed the combination of different variants of pathological cortical organization. In 7 cases the preliminary diagnosis based on the results of previous MRI studies including high-field MRI-devices. In 2 of these patients this changes were minor-focal, not visualized according to the routine MRI protocol, and had the differentiation characteristics between focal cortical dysplasia IIb/dysembryoplastic neuroepithelial tumor/ganglioglioma types. Disappointing results of visualization of mesial-basal temporal lobe regions aimed to detect small-caliber intracortical formations were observed. These patients contained a separate group of 12 children for whom extensive investigation which includes high-field MRI scan protocol on epileptic program was recommended.

Key words: drug-resistant focal epilepsy, epileptogenic brain lesions, magnetic resonance imaging, low-field magnetic resonance scanner

For citation: Khalilov V.S., Kholin A.A., Bakaeva B.R. et al. Particularities in differential diagnostics of epileptogenic brain malformations on the low-field MRI-device. *Russkii zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2018;13(4):23–39.

Введение

Обнаружение ответственного за регионарный эпиптогенез морфологического субстрата в тканях головного мозга с помощью различных методов нейровизуализации широко вошло в клиническую практику в конце 80-х годов XX века. «Золотым стандартом» визуализации эпиптогенных субстратов является магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга [1, 14]. До настоящего времени оптимальной считалась МРТ с высоким разрешением (МРТ ВР), выполненная по протоколу

эпиптоического сканирования. Его главными составляющими являлись напряжение магнитного поля не менее 1,5 Т, минимальная толщина среза (2 мм) и шага сканирования (0,1 мм), комбинации различных режимов для повышения специфичности и специальное гиппокампальное позиционирование срезов для более детальной визуализации кортикальной пластинки в труднодоступных регионах мозга [2, 3, 5]. При наличии такого протокола в сочетании с методиками параллельного сбора данных практически исключена возможность пропустить даже очень

мелкое повреждение кортикальной пластинки, которое не визуализируется при рутинных исследованиях и может служить причиной тяжелых фармакорезистентных форм симптоматической эпилепсии [1, 2, 7]. С внедрением этих методик и постоянным повышением качества и специфичности МР-изображений значительно возросла доля симптоматических форм эпилепсии, визуализация структурной основы которых была до этого не всегда возможна из-за отсутствия технических возможностей или слабой осведомленности медицинского персонала об особенностях нейрорадиологической картины некоторых изменений, ассоциированных с эпилепсией [16]. Мы постарались выполнить рекомендации аннотации к патенту А.А. Алиханова и соавт. (2006) по высокому разрешению в визуализации эпилептогенных поражений [3]. В том числе обращали внимание на описанные в пособии МР-критерии потенциально эпилептогенных поражений. При определении индивидуального протокола сканирования под конкретного пациента особое внимание уделяли взаимодействию со специалистами — эпилептологами и интерпретаторами результатов электроэнцефалографии (ЭЭГ). Это позволило нам существенно повысить возможности низкоиндуктивного МР-томографа, имеющегося в наличии в отделении МРТ ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница ФМБА России» (ЦДКБ ФМБА России). Наше сообщение актуально для детских медицинских учреждений, где нет возможности проведения МРТ головного мозга в режиме эпилептического сканирования с соблюдением всех

требований протокола, и направлено на максимальное использование мощностей имеющихся в наличии аппаратов.

Цель исследования — определение оптимального протокола МРТ при эпилепсии на томографе с низкой индукцией магнитного поля.

Материалы и методы

Проанализированы результаты МРТ головного мозга 24 пациентов, проходивших обследование по поводу трудно поддающихся лечению или фармакорезистентных форм фокальной эпилепсии, ассоциированных с пороком развития головного мозга, в отделении МРТ ЦДКБ ФМБА России за 2015–2017 гг. Во всех случаях пациенты были направлены на исследование после консультации эпилептолога и предварительно проведенного видео-ЭЭГ-мониторинга, с рекомендацией исключить структурную основу эпилептогенеза. Алгоритм исследования представлен ниже (рис. 1). МРТ проводили на аппарате «Aperto» (Hitachi Ltd., Япония) с напряжением магнитного поля 0,4 Т, открытого типа. Для визуализации головного мозга на предмет эпилептогенного поражения толщина срезов и шага сканирования были максимально сокращены до 3,0 и 3,5 мм соответственно, без потери адекватных значений параметров сигнал/шум. В зависимости от локализации фокуса по данным ЭЭГ или предварительно полученных изображений применяли стандартные рутинные срезы и специальные с позиционированием в коронарной и аксиальной проекциях на T2-, T1-, STIR-, FLAIR-взвешенных

Алгоритм проведения магнитно-резонансной томографии по протоколу эпилептического сканирования /
Algorithm for magnetic resonance imaging according to epilepsy-specific MRI protocol

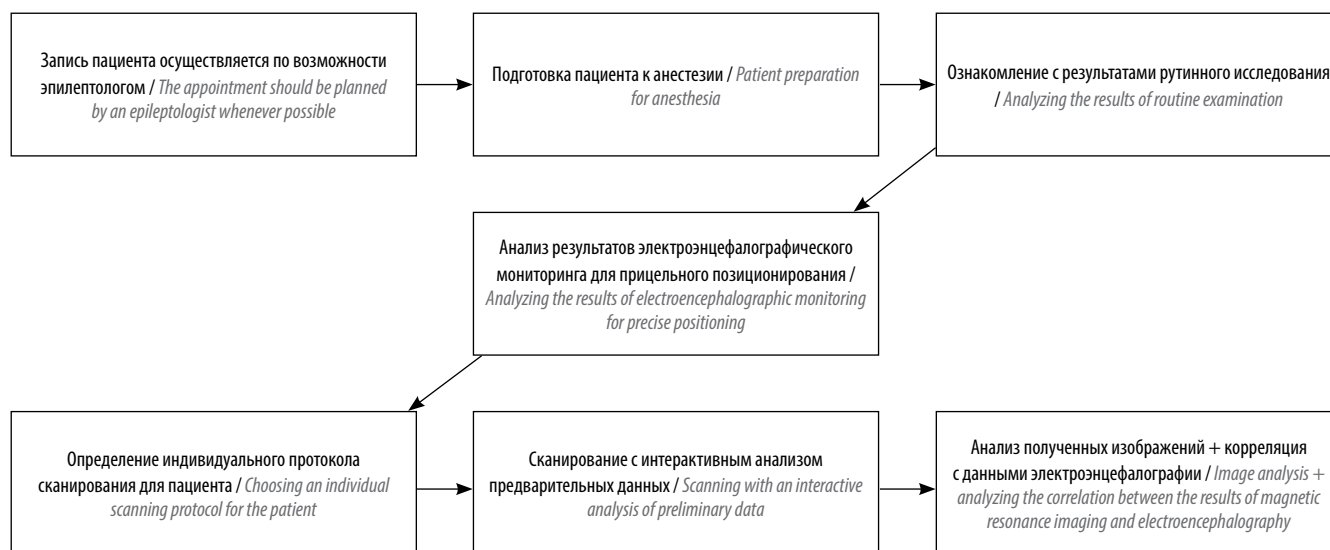


Рис. 1. Алгоритм проведения магнитно-резонансной томографии при использовании низкоиндуктивной магнитно-резонансной системы, который применялся в работе

Fig. 1. Algorithm for magnetic resonance imaging using a low-field magnetic resonance system, applied in this study



Рис. 2. Специальное гиппокампальное позиционирование срезов T2-взвешенных изображений (ВИ) для более детальной визуализации кортикальной пластинки труднодоступных для рутинного исследования темпоро-инсулярных регионов: а — перпендикулярно длинной оси гиппокампа (ориентир — височный рог бокового желудочка); б — параллельно длинной оси гиппокампа. Толщина среза — 3 мм, толщина шага сканирования — 3,5 мм, последовательности T2-, STIR-, FLAIR-ВИ

Fig. 2. Special hippocampal positioning of slices of T2-weighted images (WI) for a more detailed visualization of the cortical plate in the temporoinsular areas that are hardly accessible during routine examination: a — perpendicular to the long axis of the hippocampus (the temporal horn of the lateral ventricle is used as an orienting point); b — parallel to the long axis of the hippocampus. Slice thickness — 3 mm, pitch — 3.5 mm, sequences T2-, STIR-, FLAIR-WI

изображениях (ВИ), перпендикулярно и параллельно длинной оси гиппокампа (рис. 2).

При построении изображений в этих плоскостях мы руководствовались рекомендациями, предложенными в аннотации к патенту А.А. Алиханова и соавт. (2006) [3]. Анестезиологическое пособие для обездвиживания пациента (методика седации севофлураном) выполняли на амагнитном наркозном аппарате Blease Frontlint MRI. Контрастное усиление проводили в тех случаях, когда было высказано предположение о неопластическом или воспалительном происхождении выявленных изменений, при недавнем (30–60 мин) эпилептическом приступе. Применяли одномолярный и полумолярный контрастные препараты в дозировке 7,5 и 20 мл.

Результаты

У 24 пациентов (9 мальчиков, 15 девочек) были выявлены потенциально эпилептогенные структурные изменения, имеющие нейрорадиологические признаки аномалий развития головного мозга. У всех пациентов изменения ассоциировались с трудно поддающимися лечению или фармакорезистентными формами фокальной эпилепсии. Впервые выявленные аномалии развития были отмечены у 10 пациентов, из них у 3 изменения были обнаружены после ранее проведенных нейрорадиологических исследований (в том числе и на высокопольных аппаратах), результаты которых были ложноотрицательными (рис. 3–5). В исследуемой группе преобладали диффузные сочетанные аномалии развития головного мозга, в том

числе сочетания сразу нескольких гипогенетических и диспластических патологий мозга — у 11 пациентов (рис. 6). Полушарные и регионарные, различные виды нарушения кортикального развития, в том числе и фокальные кортикальные дисплазии (ФКД), встречались в целом у 13 пациентов. Термин «нарушения кортикального развития» в свете низкой индукции магнитного поля и невозможности достоверно верифицировать происхождение малофокусных изменений кортикальной пластинки представляется нам более актуальным [4]. В 17 случаях визуализация выявленных аномалий развития не представляла больших трудностей даже по данным рутинной МРТ с напряжением магнитного поля 0,4 Т (см. рис. 6). Обширные уни- и билатеральные патологические изменения были хорошо различимы при рутинном исследовании; применение методики, приближенной к протоколу эпилептического сканирования, в ряде случаев позволило более детально оценить площади поражения и сочетание различных вариантов нарушения кортикальной организации. Подробные результаты исследования представлены в табл. 1.

Мы не отмечали существенных улучшений МР-картины диффузных или полушарных пороков развития головного мозга при применении методики, приближенной к протоколу эпилептического сканирования. Вместе с тем в 7 случаях она позволила существенно изменить направляющий диагноз (поставленный по результатам проведенных ранее МРТ) и по-новому интерпретировать ранее выявленные изменения, описанные как резидуальные последствия

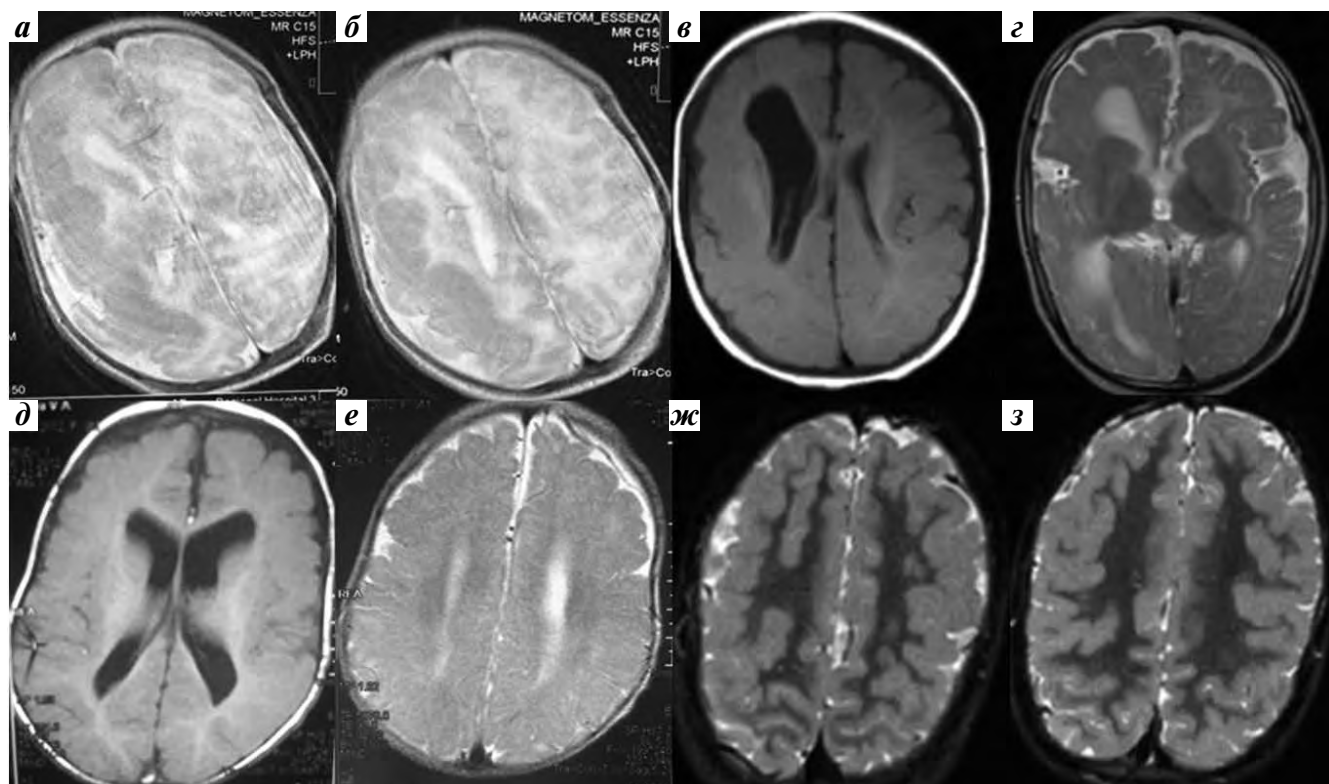


Рис. 3. Сравнение изображений с некорректным выполнением рутинного протокола, полученных на высокоиндуктивных магнитно-резонансных системах, и изображений, полученных по методике, приближенной к протоколу эпилептического сканирования: а, б — исследование с инъекционным анестезиологическим пособием. На аксиальных срезах в режиме T2-взвешенных изображений 1,5 T — выраженные двигательные артефакты, искажающие изображение и снижающие диагностические возможности. Предположительно регионарная пахирия — лиссенцефалия; в, г — исследование по методике, приближенной к протоколу эпилептического сканирования (0,4 T), достаточно убедительно демонстрирует признаки унилатеральной гемимегалэнцефалии; д, е — магнитно-резонансная томография с напряжением поля 1,5 T, срез — 5 мм, шаг — 4 мм: на фоне «инфантильного» релаксационного паттерна от белого вещества выявляются негрубые субатрофические изменения вещества мозга; ж, з — исследование по методике, приближенной к протоколу эпилептического сканирования (0,4 T): кортикальная пластинка истончена, подвержена избыточной складчатости и характеризуется дисгармоничным рисунком борозд — предположительно билатеральная полимикрия лобно-теменных регионов

Fig. 3. Comparison of images obtained with an incorrect routine protocol using high-field magnetic resonance systems and those obtained using a technique similar to epilepsy scanning: a, б — examination with injectable anesthesia. Axial 1.5 T T2-weighted images show pronounced motion artifacts, distorting the image and reducing diagnostic capabilities. Presumably regional pachyria — lissencephaly; в, г — examination using a technique similar to epilepsy scanning (0.4 T) demonstrates signs of unilateral hemimegalencephaly; д, е — 1.5 T magnetic resonance imaging (5 mm slice thickness, 4 mm pitch): mild subatrophy changes of brain matter on the background of the infantile relaxation pattern of white matter; ж, з — examination using a technique similar to epilepsy scanning (0.4 T): thinned cortical plate with excessive folding and abnormal sulcus pattern — presumably bilateral polymicrogyria of the frontoparietal areas

гипоксически-ишемического поражения или перенесенных нейроинфекций (рис. 3, 4, 7, 8). Несоблюдение норм протокола эпилептического сканирования может существенно снижать качество изображений даже при использовании суперкондуктивных МР-систем. Отход от критериев протокола происходит по разным причинам; по нашим наблюдениям, наиболее частые проблемы возникают при отсутствии возможностей выполнения адекватного обездвиживания пациента и небрежном отношении к позиционированию срезов. Даже незначительные двигательные артефакты могут заметно исказить изображения и делают практически невозможным обнаружение структурных основ эпилепсии (см. рис. 3а, б). Особенности релаксационных характеристик структурно незрелого мозга, слабое знакомство специалистов, интерпретирующих

изображения МРТ, со всеми тонкостями визуализации структурных эпилептогенных поражений также могут нивелировать мощности имеющегося в наличии оборудования. Использование адекватных возможностей низкоиндуктивного томографа в сочетании с проведением тщательной корреляции с данными нейрофизиологических исследований, феноменологией приступов и клиническими проявлениями помогли нам получить изображения, достаточные для интерпретации генеза изменений (см. рис. 3, 4, 7).

Недостовверные или ложноотрицательные результаты МРТ и назначенная на их основании неадекватная терапия послужили поводом для формирования тяжелого неврологического дефицита в сочетании с фармакорезистентной эпилепсией у нескольких пациентов (см. рис. 4, 8).

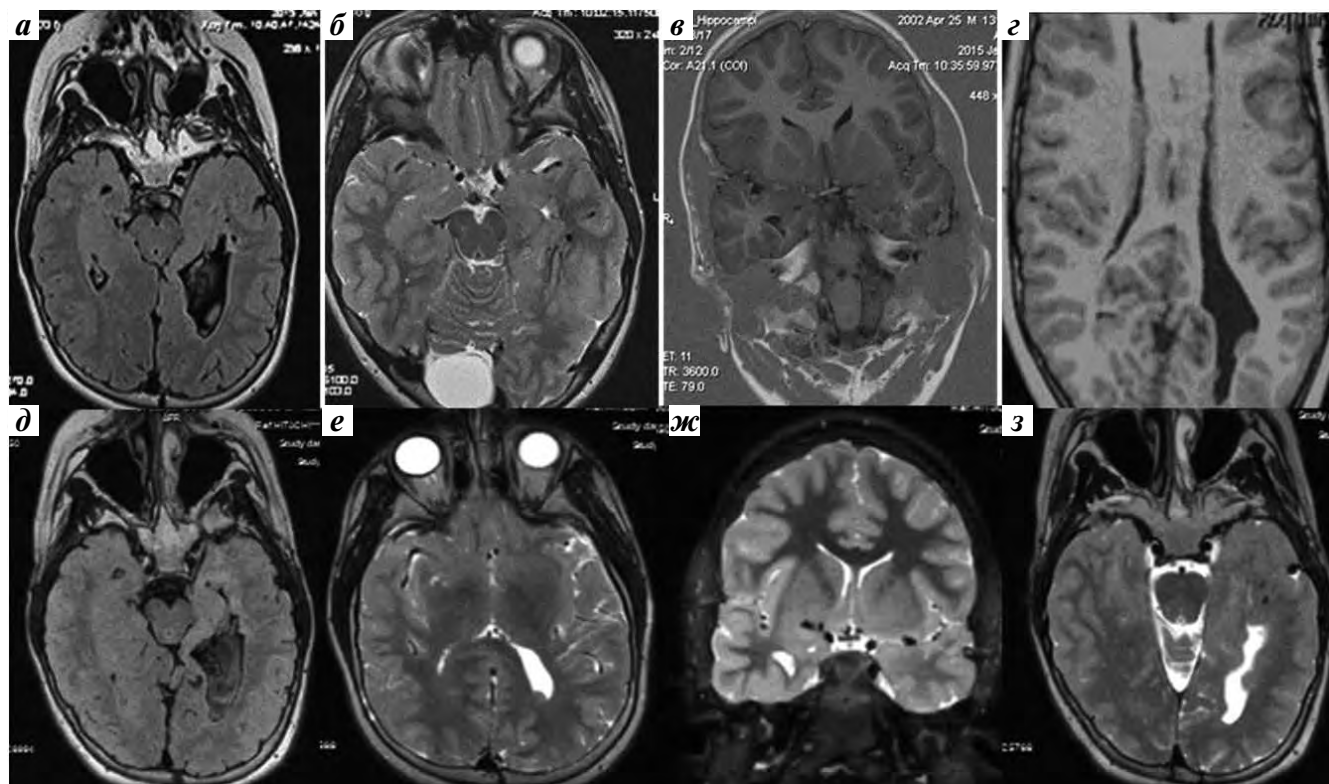


Рис. 4. Сравнение изображений с нарушением протокола эпилептического сканирования, полученных на супериндуктивной магнитно-резонансной системе, и изображений, полученных по методике, приближенной к протоколу эпилептического сканирования. По данным высокоразрешающей магнитно-резонансной томографии (МРТ) с напряжением поля 3 Т, выполненной по протоколу эпилептического сканирования по месту жительства, получено следующее заключение: картина билатеральной узловой субependymальной гетеротопии в области задних и нижних рогов боковых желудочков; признаки мезиального темпорального склероза справа, асимметрия ($D < S$) и деформация гиппокампов; асимметричная вентрикуломегалия (а, б, в, г). При анализе изображений отмечаются неправильная укладка пациента (б, е), двигательные артефакты, некорректное позиционирование срезов. Дополнительно определяются сглаженность серо-белой дифференциации передних отделов левой височной доли (а), извращенный рисунок извилин (б), диспластическое расширение левого бокового желудочка (д). МРТ по методике, приближенной к протоколу эпилептического сканирования (0,4 Т), регистрирует сглаженность серо-белой дифференциации передних отделов левой височной доли в режимах FLAIR- и STIR-взвешенных изображений (д, ж, з), локальное утолщение кортикальной пластинки (з), дезорганизованный рисунок борозд и уменьшение гиппокампа в объеме (ж). Изменения левой височной доли расценены как диспластические

Fig. 4. Comparison of images obtained with an incorrect epilepsy scanning protocol using very high-field magnetic resonance systems and those obtained using a technique similar to epilepsy scanning. High-resolution magnetic resonance imaging (MRI) with a field strength of 3 T performed using the epilepsy scanning protocol at local health care institutions allowed to make the following conclusion: signs of bilateral nodular subependymal heterotopia in the area of posterior and inferior horns of lateral ventricles; signs of right-sided mesial temporal sclerosis, hippocampal asymmetry ($D < S$) and deformation; asymmetric ventriculomegaly (a, б, в, г). The analysis of the images revealed an improper patient positioning (б, е), motion artifacts, and incorrect slice positioning. It also demonstrated reduced gray-white matter differentiation in the anterior portions of the left temporal lobe (а), abnormal gyral pattern (б), and dysplastic dilation of the left lateral ventricle (д). The 0.4 T MRI using the technique similar to epilepsy scanning shows reduced gray-white matter differentiation in the anterior portions of the left temporal lobe on FLAIR- and STIR-weighted images (д, ж, з), local thickening of the cortical plate (з), disorganized sulcus pattern, and reduced hippocampal volume (ж). The changes in the left temporal lobe are considered dysplastic

Представляем описание наблюдаемого нами клинического случая.

Клинический случай

Пациентка С., 17 лет. Диагноз: детский церебральный паралич, спастическая диплегия, умеренная степень двигательных нарушений, симптоматическая фокальная эпилепсия, частые парциальные приступы, когнитивная недостаточность умеренной степени. В 3 мес — дебют приступов в виде вздрагиваний, закатывания глаз вправо серийного характера до 60 раз в сутки. Установлен диагноз «перинатальное поражение центральной нервной

системы, судорожный синдром». По данным МРТ — умеренные атрофические изменения головного мозга. Дифференциальный диагноз проводили между лейкодистрофией, туберозным склерозом, синдромом Веста. Подбор противосудорожной терапии — без существенного эффекта. В мае 2000 г. впервые госпитализирована в психоневрологическое отделение ЦДКБ ФМБА России, где был установлен диагноз «органическое поражение центральной нервной системы; симптоматическая эпилепсия; сложные парциальные приступы». В дальнейшем неоднократно проходила обследование в ЦДКБ ФМБА России, в схемах лечения были использованы различные

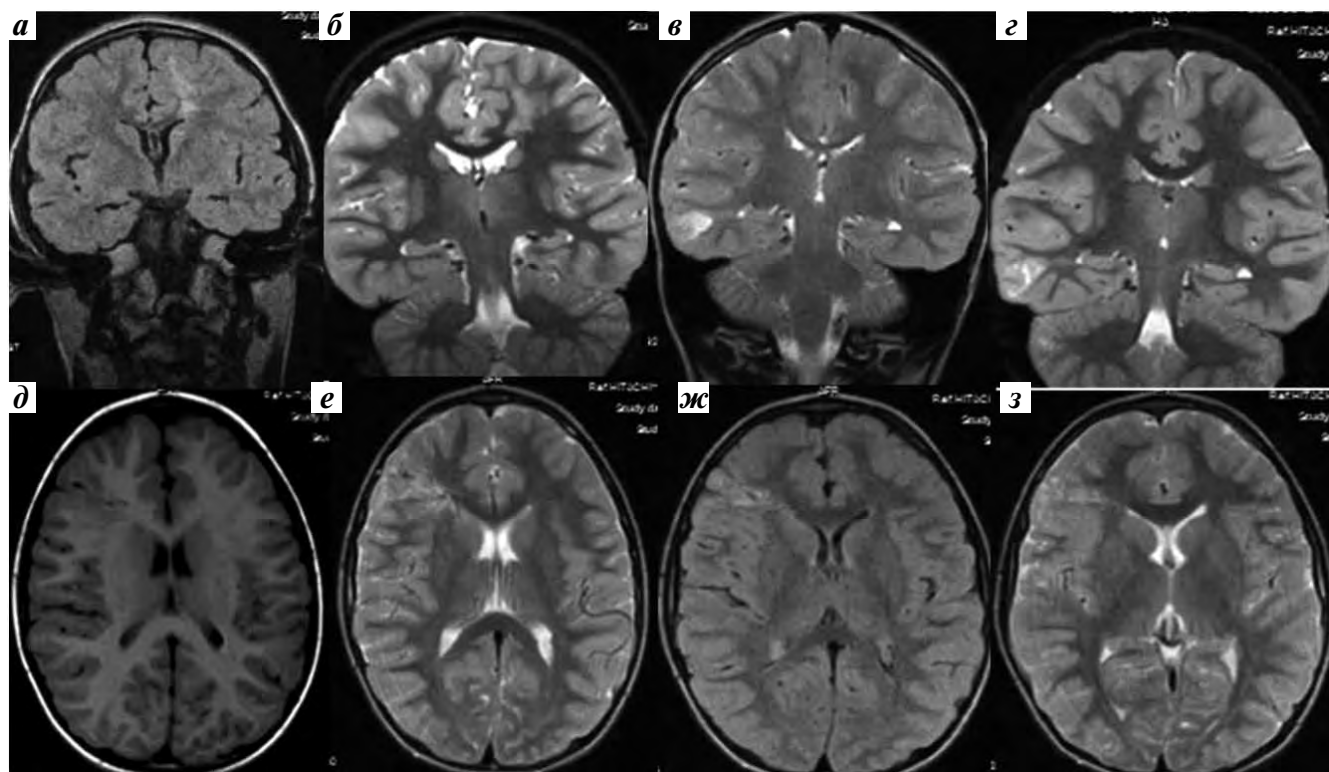


Рис. 5. Специфические паттерны визуализации, встречающиеся при фокальной кортикальной дисплазии (ФКД) IIb и нейронально-глиальных опухолях. Верхний ряд: в левом лобно-теменном регионе в режимах FLAIR- и STIR-взвешенных изображений (ВИ) определяется линейный трансмантальный паттерн высокого сигнала, оканчивающийся в кортикальной пластинке (а, б). В режиме STIR-ВИ (б) сигнал аналогичен таковому от коры. Предположительно признаки ФКД IIb. В кортикальной пластинке заднелатеральных отделов правой височной доли визуализируется гириформный паттерн высокого сигнала в T2-ВИ, без признаков перифокального отека, масс-эффекта и контрастного усиления (в, г). Методика, приближенная к протоколу эпилептического сканирования, определяет треугольную конфигурацию зоны (основание ее находится в базальной мембране коры, а вершина трансмантально распространяется в сторону височного рога правого бокового желудочка), что создает изображение, похожее на хвост кометы (г). В режиме STIR-ВИ четко визуализируется мелкокистозная структура (в, г). Дифференциальный диагноз проводился между дизембриопластической нейроэпителиальной опухолью/ганглиоглиомой (ДНЭО/ГГ) и ФКД IIb. Нижний ряд: локальное утолщение кортикальной пластинки средней и верхней извилин лобной доли, сглаживающее дифференциацию на серое и белое вещество (д). Также отмечаются сосудистый матрикс и единичные мелкокистозные включения (д, е). Выявленные изменения контрастотрицательны. Отмечается треугольная конфигурация очага с основанием в кортикальной пластинке с распространением вершины в сторону бокового желудочка, что создает изображение, похожее на хвост кометы. Учитывая наличие сосудистого матрикса, было высказано предположение о наличии ФКД III типа (по классификации ILAE 2011 г.) с дифференциальным диагнозом ДНЭО/ГГ

Fig. 5. Specific patterns observed in patients with focal cortical dysplasia (FCD) type IIb and neuronal glial tumors. Upper row: a linear transmantle hyperintense signal ending in a cortical plate is detected in the left frontoparietal area on the FLAIR- and STIR-weighted images (WI) (a, б). On the STIR-WI (б) the signal is similar to that from the cortex. Presumably signs of FCD type IIb. The T2-WI demonstrates a gyriform hyperintense pattern with no signs of perifocal edema, mass effect, and contrast enhancement in the cortical plate of the posterolateral portions of the right temporal lobe (в, г). The technique, which is close to the epilepsy scanning protocol, shows a triangular configuration of the area (its base is located in the cortical basement membrane, whereas the top spreads through the mantle towards the temporal horn of the right lateral ventricle), which creates a pattern similar to a comet tail (г). Microcystic structure is clearly seen on STIR-WI (в, г). The differential diagnosis was made between dysembryoplastic neuroepithelial tumor/ganglioglioma (DNET/GG) and FCD type IIb. Lower row: local thickening of the cortical plate in the medial and superior frontal gyri, which reduces gray-white matter differentiation (д). Vascular matrix and isolated microcystic inclusions are also observed (д, е). The changes detected are contrast-negative. The focus has a triangular configuration with its base located in the cortical plate and its top spreading towards the lateral ventricle, which creates a pattern similar to a comet tail. Considering the presence of the vascular matrix, we assumed that the patient has FCD type III (according to the ILAE 2011 classification) with a differential diagnosis of DNET/GG.

комбинации антиэпилептических препаратов — без существенного эффекта. В 2010 г. проведена МРТ головного мозга на аппарате с напряжением магнитного поля 3 Т по протоколу эпилептического сканирования. Заподозрен порок развития головного мозга в виде регионарной пахикирии теменной области слева (см. рис. 8а—г). По результатам исследования была рекомендована консультация в крупном центре, специализирующемся на лечении эпилепсии, получено заключение: изменения

в затылочных отделах мозга могут быть проявлениями последствий ишемии.

В 2016 г. в отделении МРТ ЦДКБ ФМБА России было проведено динамическое исследование по методике, приближенной к протоколу эпилептического сканирования (см. рис. 8д—з). По результатам этого исследования сделано заключение: учитывая отсутствие динамической трансформации выявленной зоны в заднетеменно-височно-затылочном регионе слева (по сравнению с 2010 г.),

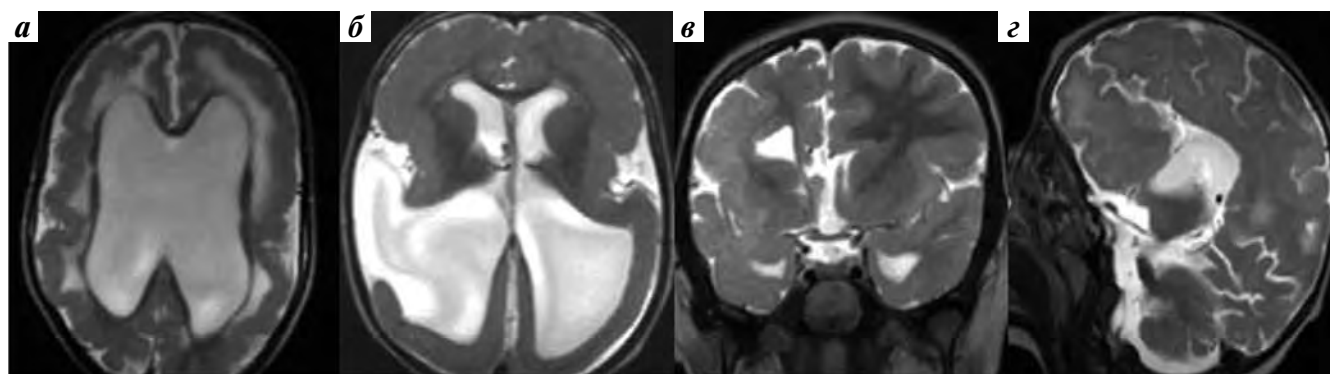


Рис. 6. Визуализация диффузных аномалий развития по данным магнитно-резонансной томографии с напряжением поля 0,4 Т. Билатеральные диффузные аномалии головного мозга были хорошо различимы при рутинном исследовании. Сочетанные гипогенетически-диспластические патологии включали следующие магнитно-резонансные признаки: диффузные нарушения кортикальной пластинки, извращенный рисунок борозд, шизэнцефалические расщелины, диспластичные желудочки, диффузную пахигирию, лиссэнцефалию и различные варианты агенезии и гипогенезии мозолистого тела (а, б, в, г)

Fig. 6. Visualization of diffuse developmental abnormalities using 0.4 T magnetic resonance imaging. Bilateral diffuse abnormalities of the brain were clearly visible upon routine examination. Combined hypogenetic dysplastic disorders had the following magnetic resonance imaging signs: diffuse impairments of the cortical plate, abnormal sulcus pattern, schizencephalic clefts, dysplastic ventricles, diffuse pachygyria, lissencephaly and different variants of agenesis and hypogenesis of corpus callosum (a, b, v, g)

ограничение основной зоны поражения кортикальной пластинкой, ее извращение и дезорганизацию, а также фармакорезистентные прогредиентные эпилептические приступы, наиболее вероятно диспластическое происхождение выявленных изменений. Дифференциальный ряд следует проводить с глиозными изменениями гипоксически-ишемического генеза, что маловероятно. Были рекомендованы консультации специалистов в области эпилептологии и интерпретации эпилептогенных поражений, по результатам которых предположение было подтверждено. В настоящий момент пациентке показано хирургическое вмешательство с целью избавления от приступов.

Большинству пациентов с расхождением в диагнозах или вновь выявленными изменениями было рекомендовано проведение динамического контроля на высоко-/супериндуктивных МР-системах. Следует заметить, что при соблюдении всех норм алгоритма проведения исследования по протоколу эпилептического сканирования хорошо видны его преимущества над изображениями, полученными на низкопольных аппаратах, даже с учетом сокращения толщины срезов, шага сканирования до минимальных и специального позиционирования срезов (рис. 9).

Несмотря на ограниченные разрешающие возможности низкопольного томографа, нам удалось получить достаточно специфические изображения для ФКД баллонно-клеточного типа (ФКД Пб), описанных в литературе (см. рис. 5, 7) [4, 9]. Вместе с тем даже по данным методики, приближенной к протоколу эпилептического сканирования, схожие релаксационные паттерны измененного МР-сигнала, кортикальная локализация и отсутствие (или замедление) динамической трансформации не позволяют четко дифференцировать ФКД Пб и некоторые варианты

нейронально-глиальных опухолей. Дифференциальный ряд «дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль/ганглиоглиома/ФКД Пб» был выстроен исходя из наличия некоторых специфических МР-признаков (см. рис. 5) [6, 8, 12]. Всем пациентам, нуждающимся в дифференциальной диагностике, было рекомендовано проведение МРТ ВР по протоколу эпилептического сканирования для подтверждения предположений о характере изменений. В направлениях подробно отражались сомнительные изменения со специфическими нейрорадиологическими признаками и наиболее подходящий дифференциальный ряд. Наиболее подробно основные клинические, нейрорадиологические проявления и дифференциальный диагноз представлены в табл. 2.

Главные трудности для интерпретации МР-изображений, полученных на аппарате с напряжением магнитного поля 0,4 Т, и построения дифференциального диагноза представляли локальные, малофокусные интракортикальные изменения, особенно если исследование проводилось на фоне физиологической незрелости головного мозга. По нашим наблюдениям, в условиях отсутствия возможности проведения МРТ ВР наиболее информативными для оценки серо-белой дифференциации темпоро-инсулярных и лобно-теменных регионов у таких пациентов были изображения в режиме STIR-ВИ (short tau inversion recovery; режим объединяет импульсные последовательности T1 и T2 с подавлением сигнала от жировой ткани) в коронарной и аксиальной плоскостях со специальным гиппокамальным позиционированием срезов (см. рис. 5б, г). Следует отметить неудовлетворительную визуализацию медиобазальных отделов височных долей на предмет обнаружения малофокусных аномалий развития на томографе с низкой индукцией

Таблица 1. Результаты магнитно-резонансной томографии у пациентов с фокальными формами эпилепсии
Table 1. Results of magnetic resonance imaging in patients with focal epilepsy

Вид структурного поражения Type of structural lesions	Число пациентов Number of patients	Локализация изменений Location of changes	Магнитно-резонансные характеристики изменений Magnetic resonance characteristics of changes
Аномалии развития: Developmental abnormalities; диффузные (сочетание различных пороков развития); diffuse (combination of various malformations);	11	Мультилобарная бilateralная локализация Multilobar bilateral changes	Различные по степени выраженности сочетания вариантов: гетеротопии, шизенцефалия + агенезия мозолистого тела + диффузное нарушение серо-белой дифференциации на FLAIR-, STIR-, T2-WI ($n = 1$), лиссенцефалия, гетеротопии + шизенцефалия + агенезия мозолистого тела ($n = 2$), диффузная пахирия + очаговая полимикрогирия ($n = 2$), билатеральная пахирия – лиссенцефалия ($n = 3$), билатеральный перисильвлярный синдром ($n = 1$), синдром «двойной коры» ($n = 1$), диффузная, мультинодулярная субependимальная гетеротопия серого вещества ($n = 1$) Different combinations of disorders of varying severity: heterotopia, schizencephaly + agenesis of the corpus callosum + diffuse impairment of gray-white matter differentiation on FLAIR-, STIR- and T2-WI ($n = 1$), lissencephaly, heterotopias + schizencephaly + agenesis of the corpus callosum ($n = 2$), diffuse pachygyria + focal polymicrogyria ($n = 2$), bilateral pachygyria-lissencephaly ($n = 3$), bilateral perisylvian syndrome ($n = 1$), double cortex syndrome ($n = 1$), diffuse, multinodular subependymal heterotopia of gray matter ($n = 1$)
полушарные; hemispheric;	6	Правое полушарие ($n = 4$), левое полушарие ($n = 2$) Right hemisphere ($n = 4$), left hemisphere ($n = 2$)	Диффузное нарушение серо-белой дифференциации, утолщение кортикальной пластинки, дезорганизованный рисунок борозд, участки гетеротопии ($n = 4$), унилатеральный перисильвлярный синдром ($n = 2$) Diffuse impairment of gray-white matter differentiation, cortical plate thickening, disorganized sulcus pattern, areas of heterotopia ($n = 4$), unilateral perisylvian syndrome ($n = 2$)
регионарные (фокальные), подтвержденные на высоко- ко-/супериндуктивных магнитно-резонансных системах, в том числе 1 случай сочетания билатеральной субependимальной узловой гетеротопии с ФКД IIb и 1 слу- чай сочетания фокальной дисплазии с артериовенозной мальформацией – ФКД IIIc regional (focal) abnormalities, confirmed using high/very high-field magnetic resonance systems, including one case of bilateral subependymal nodular heterotopia combined with FCD type IIb and one case of focal dysplasia combined with arteriovenous malformation – FCD type IIIc	7	Левая височная доля ($n = 2$), левая лобная доля ($n = 1$), правая височная доля ($n = 2$), правый лобно-височ- ный регион ($n = 1$) Left temporal lobe ($n = 2$), left frontal lobe ($n = 1$), right temporal lobe ($n = 2$), right frontotemporal area ($n = 1$)	Регионарное или локальное нарушение серо-белой дифференциации, могут встречаться изолированные участки пахирии, полимикрогирии, очаговые изменения магнитно-резонансного сигнала в режимах FLAIR- и T2-WI, могут присутствовать микрокисты и сочетаться с мезиальным темпоральным склерозом и дизэмбриопластической нейроэпителиальной опухолью/ганглиogliомой. Трансмантийный гиперинтенсивный паттерн на T2- и FLAIR-WI с треугольной конфигурацией, широким основанием в кортикальной пластинке и локальным утолщением последней. В структуре зоны визуализируется артериовенозная мальформация – ФКД IIIc Regional or focal impairment of gray-white matter differentiation; isolated areas of pachygyria, polymicrogyria, and focal changes can be observed on FLAIR- and T2-WI; sometimes microcysts in combination with mesial temporal sclerosis and dysembryoplastic neuroepithelial tumor/ganglioglioma. A triangular-shaped transmantle hyperintense pattern with a wide base located in the locally thickened cortical plate is observed on FLAIR- and T2-WI. An arteriovenous malformation can be seen in this area – FCD type IIIc

Таблица 1 (окончание)
Table 1 (end)

Вид структурного поражения Type of structural lesions	Число пациен- тов Number of patients	Локализация изменений Location of changes	Магнитно-резонансные характеристики изменений Magnetic resonance characteristics of changes
Полозрительные локальные кортикальные субстраты. Дифференциальный ряд между ФКД Ib/дисэмбриопластиче- ской нейроэпителиальной опухолью/ганглиоглиомой Suspicious local cortical substrates. Differential diagnosis between FCD type Ib/dysembryoplastic neuroepithelial tumor/ganglioglioma	12	Медиобазальные отделы височных долей: левая височная доля ($n = 8$), правая височная доля ($n = 4$) Mediobasal portions of temporal lobes: left temporal lobe ($n = 8$), right temporal lobe ($n = 4$)	Локальные, контрастотриггерируемые зоны нарушения серо-белой дифференциации с утолщением кортикальной пластинки, гиперинтенсивные на FLAIR-ВИ, неоднород- ные на T2-ВИ с наличием одного из специфических паттернов: трансмантийный ($n = 3$); треугольный ($n = 2$); «мыльный пузырь» ($n = 4$); перифокальные изменения ($n = 3$) Local, contrast-negative areas of impaired gray-white matter differentiation with cortical plate thickening seen hyperintense on FLAIR-WI and non-homogeneous on T2-WI with one of the following specific patterns: transmantle ($n = 3$); triangular ($n = 2$); «soap bubble» ($n = 4$); perifocal changes ($n = 3$)

Примечание. ФКД – фокальная кортикальная дисплазия, ВИ – взвешенные изображения.

Note. FCD – focal cortical dysplasia, WI – weighted images.

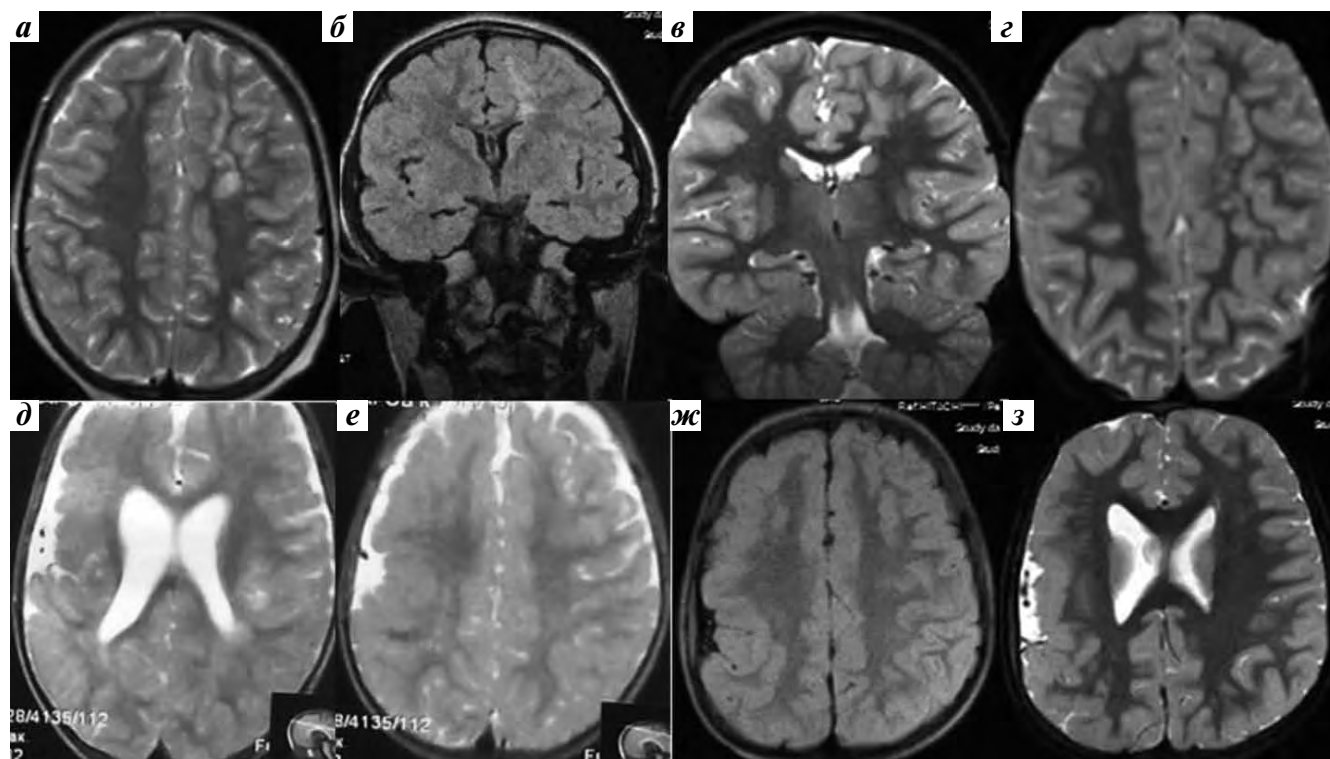


Рис. 7. Сравнение рутинных изображений, полученных на высокоиндуктивных магнитно-резонансных системах, и изображений, полученных по методике, приближенной к протоколу эпилептического сканирования. Верхний ряд: при предыдущем исследовании (1,5 Т) изменения в левой лобной доле были расценены как последствия резидуального гипоксически-ишемического поражения с дифференциальным диагнозом неопластического процесса (а, б). При динамическом контроле (0,4 Т) в режиме STIR-взвешенных изображений (ВИ) отмечается линейная зона с сигнальными характеристиками, аналогичными кортикальной пластинке, распространяющаяся от глубинного белого вещества переднего рога левого бокового желудочка до кортикальных отделов лобной доли — трансмантийный паттерн (в), который четко прослеживается на FLAIR-ВИ при предыдущем исследовании (б). Рисунок борозд извращен, кортикальная пластинка подвержена избыточной складчатости (в, г). Изменения диспластического генеза, предположительно фокальная кортикальная дисплазия IIb. Нижний ряд: при предыдущем исследовании (1,5 Т) изменения правой гемисферы были описаны как неравномерное диффузное расширение конвексимальных субарахноидальных пространств с заключением: картина внутренней и наружной умеренно выраженной гидроцефалии, постгипоксической энцефалопатии (д, е). При динамическом контроле (0,4 Т) на FLAIR- и STIR-ВИ отмечается неравномерное, диффузное утолщение кортикальной пластинки правого лобно-теменно-височного региона с акцентом на перисильвианную область. Рисунок извилин дисгармоничен, уплощен, борозды сглажены, хаотично ориентированы (ж, з). Изменения расценены как диспластические, предположительно унилатеральный перисильвианский синдром

Fig. 7. Comparison of routine images obtained using high-field magnetic resonance systems and those obtained using a technique similar to epilepsy scanning. Upper row: at previous examination (1.5 T), the changes in the left frontal lobe were considered as the consequences of residual hypoxic-ischemic lesions with a differential diagnosis of neoplastic process (a, б). Follow-up 0.4 T STIR-weighted images (WI) demonstrated a linear area with signal characteristics similar to those of the cortical plate, spreading from the deep white matter of the anterior horn of the left lateral ventricle towards the cortical areas in the frontal lobe, forming a transmantle pattern (в), which was clearly seen on previous FLAIR-WI (б). The sulcus pattern is abnormal; the cortical plate demonstrates excessive folding (в, г). The changes were concluded to be dysplastic; presumably focal cortical dysplasia type IIb. Lower row: at previous examination (1.5 T), the changes in the right hemisphere were described as diffusely and irregularly dilated subarachnoid spaces; conclusion: signs of internal and external moderate hydrocephalus and posthypoxic encephalopathy (д, е). Follow-up 0.4 T FLAIR- and STIR-WI demonstrated irregular and diffuse thickening of the cortical plate in the right frontoparietotemporal area with a focus on the perisylvian area. The gyral pattern appears abnormal and flattened; the sulci are smoothed and chaotically oriented (ж, з). The changes observed were considered dysplastic; presumably unilateral perisylvian syndrome

магнитного поля. Учитывая труднодоступность этих отделов для рутинной МРТ, исследование по методике, приближенной к протоколу эпилептического сканирования, позволило лишь с большей вероятностью дифференцировать ложноположительные или ложноотрицательные результаты у пациентов с эпилепсией даже в условиях отсутствия аппарата с высоким напряжением магнитного поля (рис. 5, 10). Такие пациенты ($n = 12$) были выделены в отдельную группу, в которой были учтены их косвенные МР-признаки и степень корреляции с данными нейрофизиологических

исследований и клинической симптоматики. Во всех этих случаях, даже с учетом корреляции с данными ЭЭГ, результаты полученных изображений не были признаны достоверными и не выносились в заключения. Косвенные признаки патологических изменений были включены в описание с наиболее подходящим дифференциальным диагнозом и рекомендацией проведения углубленного обследования, включающего консультацию эпилептолога, проведение МРТ ВР по протоколу эпилептического сканирования и видео-ЭЭГ-мониторинг. В 6 случаях удалось подтвердить

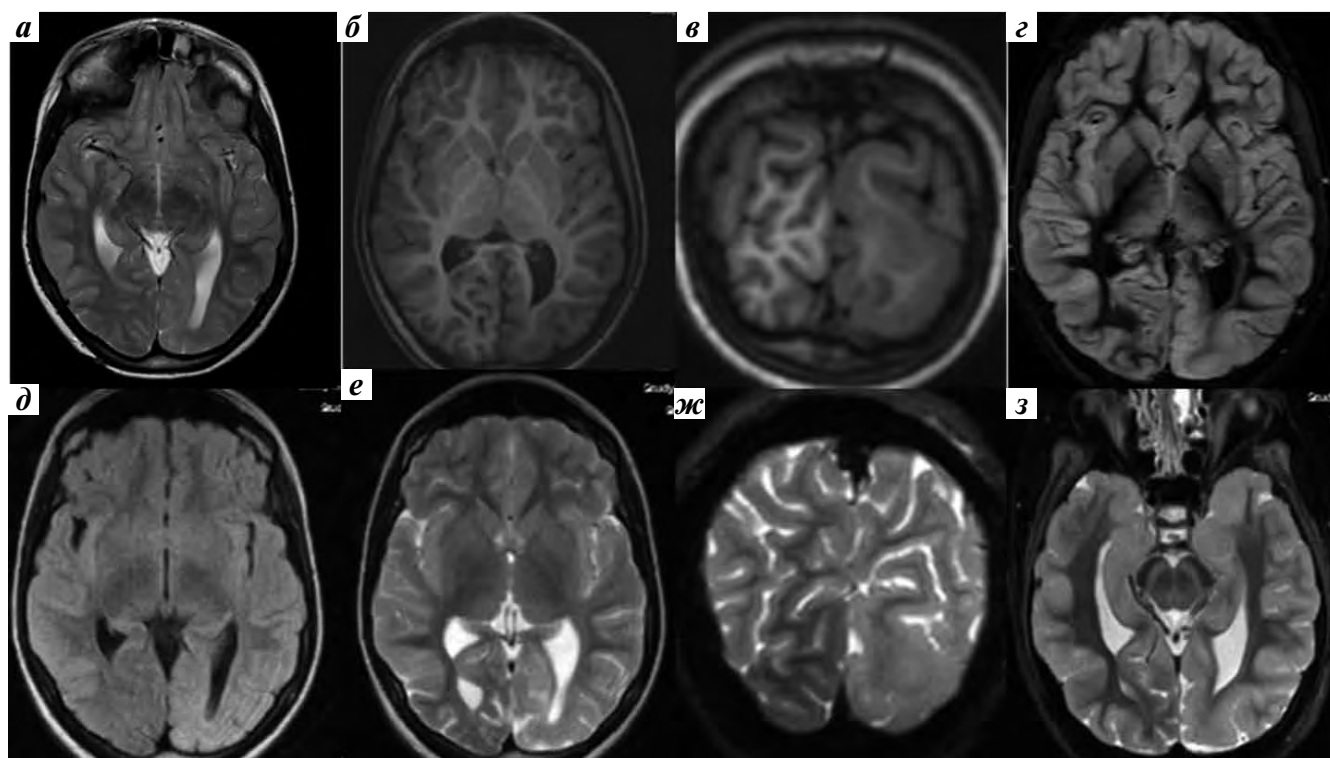


Рис. 8. Пациентка С., 17 лет. Фокальная кортикальная дисплазия задневисочно-затылочного региона слева. Симптоматическая фокальная фармакорезистентная эпилепсия. Магнитно-резонансная томография на аппарате с напряжением магнитного поля 3 Т от 29.03.2010 (а–г): мальформация кортикального слоя в виде пахигиирии левой теменной области. При динамическом контроле от 17.06.2016 по данным магнитно-резонансной томографии 0,4 Т (д–з) в задневисочно-затылочном регионе слева визуализируется регионарное нарушение серо-белой дифференциации за счет неравномерного утолщения кортикальной пластинки и редукции объема белого вещества. Архитектоника извилин извращена, рисунок борозд дезорганизован (ж, з). Локальное расширение конвекситальных субарахноидальных пространств в интересующем регионе. Предположительно — диспластические изменения в левом височно-теменно-затылочном регионе, нельзя исключить проявления фокальной кортикальной дисплазии I типа

Fig. 8. Patient S., 17 years old. Focal cortical dysplasia involving the left posterior occipital area. Symptomatic focal drug-resistant epilepsy. 3 T magnetic resonance images dated 29.03.2010 (a–g): cortical malformation — pachygyria in the left parietal area. Follow-up 0.4 T magnetic resonance images dated 17.06.2016 (d–z) demonstrate regional impairment of gray-white matter differentiation in the left posterior temporooccipital area due to irregular thickening of the cortical plate and white matter reduction. Gyral architectonics is changed; furrow pattern is disorganized (ж, з). Convexital subarachnoid spaces are locally dilated in this area. The patient presumably has dysplastic changes in the left temporo-parietooccipital area; manifestations of focal cortical dysplasia type I can not be excluded

подозрение о наличии патологических изменений гиппокампов (см. рис. 10).

Обсуждение

Как правило, при впервые возникшем эпилептическом приступе обязательно показано назначение нейрорадиологического исследования головного мозга [1, 2, 11]. При этом ряд специалистов в интерпретации изображений МРТ приводят доводы о том, что достоверная визуализация мелкокалиберных структурных поражений головного мозга у пациентов с симптоматическими формами эпилепсии на томографах с низкой индукцией магнитного поля представляется сомнительной [3, 13]. Есть мнение, что и рутинное исследование на аппарате с напряжением магнитного поля 1,5 Т имеет существенный процент ложноотрицательных заключений. В некоторых публикациях эти значения доходили до 50–60 % от всех наблюдений [3, 10]. Большую роль в визуализации эпилептогенного

субстрата в тех случаях, когда нет возможности проведения исследования на высокопольном аппарате, играет качественное взаимодействие специалиста, направляющего пациента, и врача, интерпретирующего полученные изображения. В одной из публикаций авторы сделали предположение о том, что большая доля ложноотрицательных результатов у пациентов с выявленными впоследствии потенциально эпилептогенными поражениями может быть следствием малой осведомленности интерпретатора МРТ в области эпилептологии. Наиболее любопытными представляются результаты 1-го этапа исследования: рутинные изображения оценивали специалисты МРТ общей практики, затем эти же изображения оценивались ведущими специалистами из профильных (эпилептологических) центров. В результате врачи МРТ общей практики описали потенциально эпилептогенные субстраты у 39 % пациентов по результатам рутинного исследования, тогда как специалисты в области визуализации

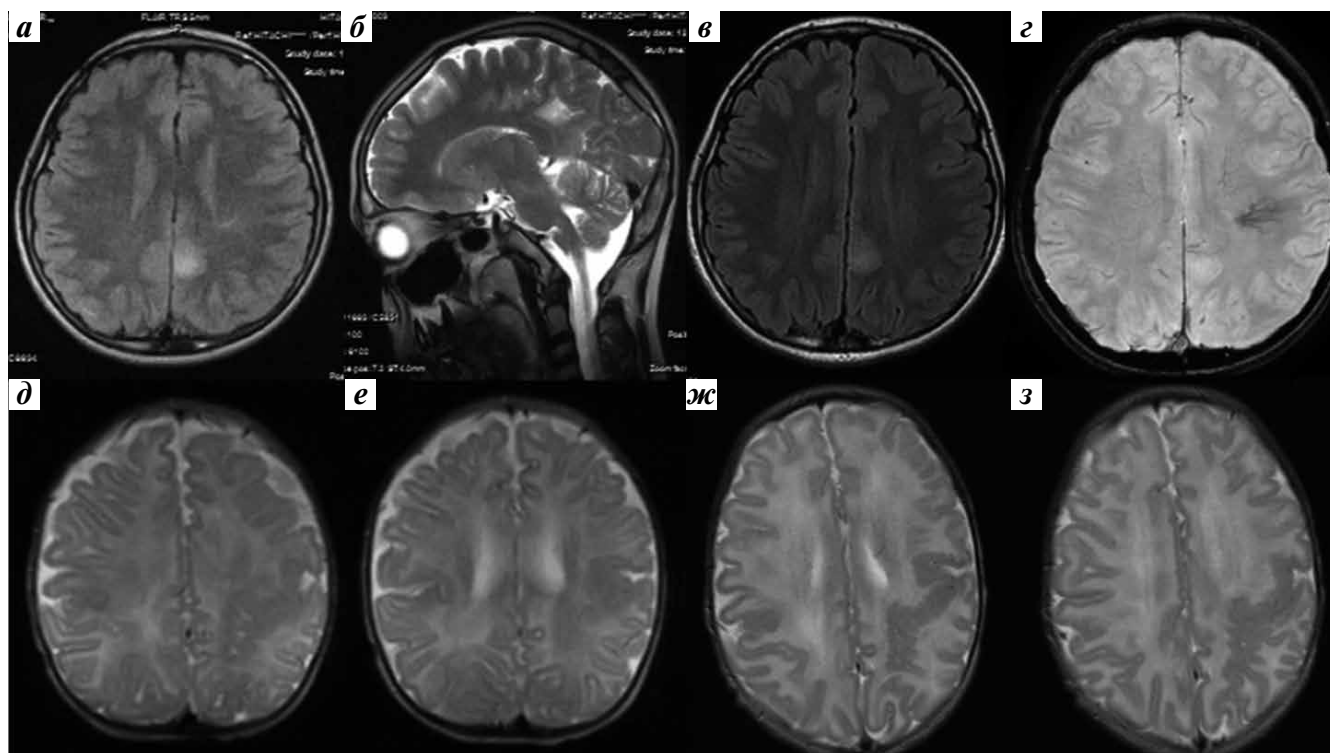


Рис. 9. Преимущества высоко-/супериндуктивных магнитно-резонансных систем при соблюдении всех норм протокола сканирования. Верхний ряд: исследование по методике, приближенной к протоколу эпилептического сканирования (0,4 Т): парасагитально в кортикальной пластинке левой теменной доли отмечается зона повышенного сигнала, имеющая тенденцию к «треугольной» конфигурации и наличие в структуре микрокист. Контрастное усиление отсутствует, перифокальной реакции, рестрикции диффузии нет (а, б). В комплексе преоперационного обследования проведена магнитно-резонансная томография с высоким разрешением (МРТ ВР) с применением модифицированного протокола эпилептического сканирования (3 Т), которая четко продемонстрировала кортикальную локализацию, «треугольную» конфигурацию и наличие микрокист в структуре ранее выявленного субстрата. На границе лобной и теменной долей левой гемисферы дополнительно к выявленным изменениям кортикальной пластинки в режиме SWAN (режим переноса намагниченности) определяется специфический паттерн «голова медузы», характерный для венозной ангиомы. Дифференциальный диагноз: предположительно дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль/ганглиoglioma/фокальная кортикальная дисплазия IIb левой теменной доли. Венозная ангиома (в, г). Нижний ряд: визуализация билатерального перисильвиарного синдрома по данным МРТ 0,4 и 1,5 Т, методика, приближенная к протоколу эпилептического сканирования (0,4 Т, режим STIR-взвешенных изображений (ВИ)): на фоне «инфантильного» релаксационного паттерна от белого вещества билатеральные перисильвиарные зоны плохо дифференцированной, диффузно утолщенной кортикальной пластинки, с преобладанием изменений в левой гемисфере. Создается впечатление о мелких, истонченных, радиально ориентированных извилинах слева, предположительно — полимикрогрия (д, е). В комплексе углубленного исследования, рекомендованного пациенту, проведена МРТ ВР по протоколу эпилептического сканирования (1,5 Т, режим T2-ВИ), которая показывает несомненное его преимущество в визуализации мелких структурных поражений кортикальной пластинки при соблюдении всех технических норм (ж, з)

Fig. 9. Advantages of high/very high-field magnetic resonance systems when strictly following the scanning protocol. Upper row: technique similar to epilepsy scanning (0.4 T): a hyperintense area close to a triangular configuration with microcysts in its structure can be seen in the cortical plate of the left parietal lobe in the parasagittal plane. No contrast enhancement, perifocal reaction, and diffusion restriction (a, b). Preoperational examination included high-resolution magnetic resonance imaging (HR-MRI) using a modified epilepsy scanning protocol (3 T), which clearly demonstrated cortical localization, triangular configuration, and presence of microcysts in the structure of the previously identified substrate. Additionally, SWAN images (magnetization transfer imaging) showed “medusa head” pattern typical of venous angioma on the border between the frontal and parietal lobes of the left hemisphere. Differential diagnosis: presumably dysembryoplastic neuroepithelial tumor/ganglioglioma/focal cortical dysplasia type IIb of the left parietal lobe. Venous angioma (v, g). Lower row: bilateral perisylvian syndrome according to the results of 0.4 T and 1.5 T MRI using the technique similar to epilepsy scanning (0.4 T, STIR-weighted images (WI)): bilaterally perisylvian areas of a poorly differentiated, diffusely thickened cortical plate on the background of the infantile relaxation pattern of white matter (changes are predominantly located in the left hemisphere). These findings make an impression of small, thinned, radially oriented gyri in the left hemisphere, which presumably indicates polymicrogyria (d, e). The patient was recommended to undergo more extensive examination, which included HR-MRI using the epilepsy scanning protocol (1.5 T, T2-WI). This method has undoubted advantages in visualizing small structural lesions of the cortical plate, when all technical recommendations are followed (zh, z)

структурных основ эпилепсии по данным этих же изображений обнаружили изменения уже в 50 % случаев [15]. Однако поражения, ассоциированные с эпилепсией, не всегда бывают мелкокалиберными и локализуются не только в труднодоступных регионах мозга. Большинство потенциально эпилептогенных поражений головного мозга были обнаружены нами уже

по результатам рутинной МРТ. В дифференциальном диагнозе преобладали последствия гипоксически-ишемического поражения, церебральных катастроф и нейроинфекции. Как уже было отмечено ранее, в некоторых случаях изменения могли быть не верифицированы даже при наличии в распоряжении специалистов МРТ супериндуктивных томографов.

Таблица 2. Дифференциальный диагноз по данным методики, приближенной к протоколу эпилептического сканирования

Table 2. Differential diagnosis based on the results obtained using the examination technique similar to epilepsy scanning

Клиническая симптоматика Clinical symptoms	Заключения предыдущих МРТ Result of previous MRI	Методика, подобная эпилептическому сканированию Technique similar to epilepsy scanning	Дифференциальный ряд Differential diagnosis	Вид поражения (подтвержден) Type of lesions (confirmed)
Фокальная эпилепсия, тетрапарез, задержка психоречевого развития Focal epilepsy, tetraparesis, delayed psycho-speech development	Данных, указывающих на патологические изменения, не получено (МРТ 1,5 Т) No evidence of pathological changes (1.5 T MRI)	Извращение рисунка борозд, истончение коры, избыточная складчатость Abnormal furrow pattern, cortical thinning, excessive folding	Диспластический генез/атрофические изменения (следствие гипоксии) Dysplastic genesis/atrophic changes (consequence of hypoxia)	Билатеральная полимикрогирия лобно-теменных регионов Bilateral frontoparietal polymicrogyria
Фокальная височная эпилепсия Focal temporal lobe epilepsy	Данных, указывающих на патологические изменения, не получено (компьютерная томография и МРТ 1,5 Т) No evidence of pathological changes (computed tomography and 1.5 T MRI)	Кольцевидный очаг патологического сигнала с наличием микрокист в левой височной доле Ring-shaped pathological focus with microcysts in the left temporal lobe	ДНЭО/ГГ/ФКД IIb DNET/GG/FCD type IIb	Предположительно ФКД IIb/ДНЭО. Подготовка к хирургическому лечению эпилепсии Presumably FCD type IIb/DNET. Preparation for epilepsy surgery
Эпилепсия, синдром Веста, детский церебральный паралич, спастическая диплегия Epilepsy, West syndrome, cerebral palsy, spastic diplegia	Пахигирия левой теменной области (МРТ 3 Т) Left-sided parietal pachygyria (3 T MRI)	Диспластические изменения височно-теменно-затылочного региона слева Dysplastic changes in the left temporoparietooccipital area	Последствия энцефалита/гипоксически-ишемическое поражение Consequences of encephalitis/hypoxic-ischemic lesions	Регионарная пахигирия левого височно-теменно-затылочного региона Regional left-sided temporoparietooccipital pachygyria
Фокальная эпилепсия, легкий верхний гемипарез справа Focal epilepsy, mild upper right-sided hemiparesis	Гипоксически-ишемический генез с дифференциальным диагнозом — неоплазма (МРТ 1,5 Т) Hypoxic-ischemic genesis with a differential diagnosis of neoplasm (1.5 T MRI)	Трансмантийный паттерн, избыточная складчатость коры левой лобной доли Transmantle pattern, excessive folding in the cortex of the left frontal lobe	Диспластические изменения Dysplastic changes	ФКД баллонного типа, полимикрогирия правой лобной доли FCD of balloon-cell type, right-sided frontal polymicrogyria
Фокальная височная эпилепсия Focal temporal lobe epilepsy	Данных, указывающих на патологические изменения, не получено (МРТ 0,4 и 1,5 Т) No evidence of pathological changes (0.4 T and 1.5 T MRI)	Нечеткий «треугольный» паттерн, паттерн «хвост кометы», мультикистозная структура в коре правой височной доли Unclear triangular pattern, «comet tail» pattern, multicystic structure in the cortex of the right temporal lobe	ДНЭО/ГГ/ФКД IIb DNET/GG/FCD type IIb	Гистопатологически подтвержденная ДНЭО Histologically confirmed DNET
Фокальная эпилепсия Focal epilepsy	Выраженные атрофические изменения лобно-теменных регионов (МРТ 0,4 Т) Pronounced atrophic changes in the frontoparietal areas (0.4 T MRI)	Билатеральное перисильвианное истончение коры, мелкие дисгармоничные извилины — перисильвианский синдром Bilateral perisylvian thinning of the cortex, small irregular gyri — perisylvian syndrome	Диспластические изменения/гипоксически-ишемическое повреждение/улегия слева Dysplastic changes/hypoxic-ischemic lesions/left-sided ulegia	Билатеральная перисильвианная полимикрогирия (МРТ 1,5 Т, протокол эпилептического сканирования) Bilateral perisylvian polymicrogyria (1.5 T MRI, epilepsy scanning protocol)

Таблица 2 (окончание)

Table 2 (end)

Клиническая симптоматика Clinical symptoms	Заключения предыдущих МРТ Result of previous MRI	Методика, подобная эпилептическому сканированию Technique similar to epilepsy scanning	Дифференциальный ряд Differential diagnosis	Вид поражения (подтвержден) Type of lesions (confirmed)
Фокальная височная эпилепсия (очаг в контралатеральном полушарии!) с эпилептическими аурами Focal temporal lobe epilepsy (focus in the contralateral hemisphere!) with epileptic auras	Билатеральные субэпендимальные гетеротопии (рутинная МРТ 0,4 Т) Bilateral subependymal heterotopions (routine 0.4 T MRI)	Дополнительно выявлено локальное утолщение коры левой височной доли Local cortical thickening was found in the left temporal lobe	Диспластические изменения и ФКД IIb/ДНЭО/ГГ (двойная патология) Dysplastic changes and FCD type IIb/DNET/GG (double pathology)	ФКД баллонного типа (МРТ 1,5 Т, протокол эпилептического сканирования) FCD of balloon-cell type (1.5 T MRI, epilepsy scanning protocol)

Примечание. МРТ – магнитно-резонансная томография, ФКД – фокальная кортикальная дисплазия, ДНЭО/ГГ – дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль/ганглиоглиома.

Note. MRI – magnetic resonance imaging, FCD – focal cortical dysplasia, DNET/GG – dysembryoplastic neuroepithelial tumor/ganglioglioma.

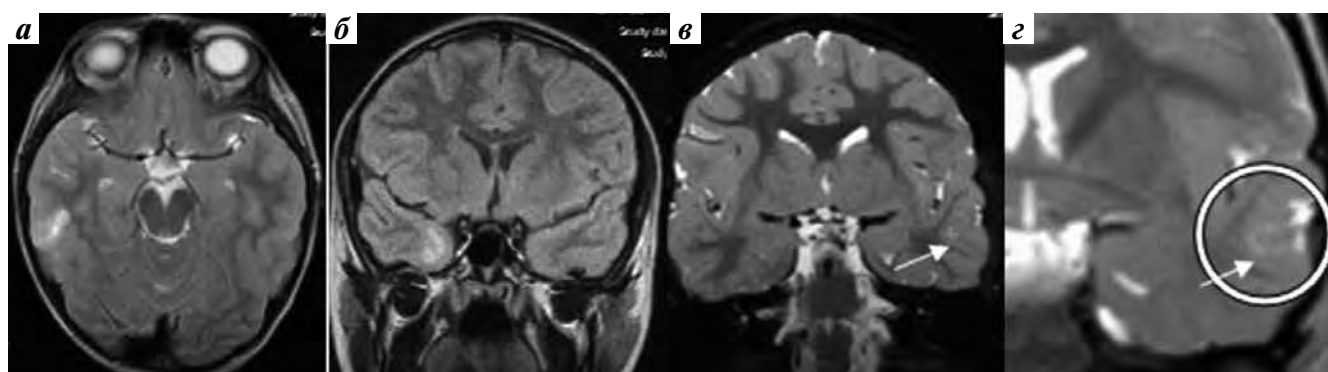


Рис. 10. Паттерны интракортикальных малофокусных изменений гиппокампов по данным магнитно-резонансной томографии 0,4 Т. Рутинное исследование в режимах T2- и FLAIR-взвешенных изображений (ВИ) (а, б) выявило очаговые гириформные интракортикальные паттерны высокого МР-сигнала, локально сглаживающие серо-белую дифференциацию. Убедительно судить о генезе изменений не представляется возможным. В коронарной плоскости (в, з) в режимах STIR- и T2-ВИ (срезы – 3 мм, шаг – 3,5 мм, со специальным гиппокампулярным позиционированием) в кортикальной пластинке переднелатеральных отделов левой височной доли определяется кольцевидная контрастотрицательная зона повышенного МР-сигнала диаметром не более 6 мм, не обнаруживающая себя на рутинных изображениях. Утолщение кортикальной пластинки, мелкокистозные включения в структуре, локальные сглаженность серо-белой демаркации и расширение арахноидального пространства в проекции вышеописанной зоны в сочетании с фокальной фармакорезистентной эпилепсией – характерные особенности картины МРТ при фокальной кортикальной дисплазии IIb/дизэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли. Перифокальной реакции нет. Учитывая низкую индукцию магнитного поля, убедительно судить о генезе изменений не представляется возможным. По косвенным признакам было высказано предположение о диспластическом характере изменений с дифференциальным диагнозом «дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль/ганглиоглиома»

Fig. 10. The 0.4 T magnetic resonance images suggest intracortical hippocampal changes with few foci. Routine T2- and FLAIR-weighted images (WI) (a, b) demonstrate intracortical focal gyriform hyperintense patterns that locally reduce gray-white matter differentiation. It is not possible to identify the genesis of changes observed. Coronal-plane (v, z) T2- and FLAIR-WI (3 mm slice thickness, 3.5 mm pitch, and special hippocampal positioning) demonstrate a ring-shaped contrast-negative hyperintense area no greater than 6 mm in diameter in the cortical plate of the anterolateral portions of the left temporal lobe; this area could not be seen on routine images. Cortical plate thickening, microcystic inclusions, locally decreased gray-white matter demarcation, and dilated arachnoid space in the projection of the area described above in combination with focal drug-resistant epilepsy are typical MRI signs of focal cortical dysplasia type IIb/dysembryoplastic neuroepithelial tumor. No perifocal reaction. Since we used low-field scanning, it is not possible to identify the genesis of changes observed. By analyzing indirect signs, we assumed that the patient has dysplastic changes with a differential diagnosis of dysembryoplastic neuroepithelial tumor/ganglioglioma

Как правило, это было связано с незрелостью детского мозга, атипичной нейрорадиологической картиной, а также с отсутствием у врача-рентгенолога осведомленности об особенностях визуализации и трактовки структурных основ симптоматической эпилепсии у пациентов детского возраста. В нашей работе мы

обращали внимание не только на технические особенности протокола сканирования, но и на описанные в литературе критерии потенциально эпилептогенных поражений. Также при определении индивидуального протокола исследования для конкретного пациента были проведены консультации экспертов в области

эпилептологии и интерпретации результатов ЭЭГ. При обнаружении мелкокалиберных или сомнительных изменений в гиппокампах (особенно в медиобазальных отделах) мы не смогли достоверно дифференцировать какой-либо специфический патологический процесс. Во всех сомнительных случаях результаты не были признаны достоверными и не выносились в заключение. Вместе с тем проведение корреляции с данными ЭЭГ и семиотикой приступов не давало исключить потенциально эпилептогенный субстрат, ответственный за регионарный эпилептогенез. Всем этим пациентам в обязательном порядке было рекомендовано углубленное обследование, включающее МРТ ВР в режиме эпилептического сканирования. Это подтверждает вышеуказанные тезисы о безоговорочном первенстве высоко- и супериндуктивных МР-систем в визуализации потенциально эпилептогенных малофокусных поражений при фокальной височной эпилепсии. В ряде случаев использование низкочастотного томографа с целью обнаружения эпилептогенного субстрата было обусловлено внезапно возникшим пароксизмом, анамнезом, тяжелой клинической симптоматикой и пролонгированными сроками возможного исследования на томографе с высоким напряжением магнитного поля. И в этих случаях, как нам кажется, главный принцип — скорейшее определение того, является ли эпилепсия основным заболеванием или сопутствует тяжелой, остро прогрессирующей патологии головного мозга. Исходя из этого, проведение исследования в кратчайшие

сроки после впервые возникшего эпилептического приступа без упора на технические возможности аппарата представляется нам актуальным.

Выводы

При отсутствии технических и экономических возможностей раннего направления пациентов на МРТ ВР по протоколу эпилептического сканирования описанная выше методика в сочетании с результатами клинического осмотра и нейрофизиологических исследований позволяет с высокой вероятностью идентифицировать структурную причину эпилепсии. Помимо этого при наличии специфических МР-критериев какого-либо патологического процесса возможно предположение о генезе выявленных изменений. Учитывая ограниченность технических возможностей томографа, используемого в исследовании, невозможна достоверная оценка мелкокалиберных изменений медиобазальных отделов височных долей. В случае обнаружения неясных, мелкокалиберных изменений в гиппокампах, четкой их корреляции с результатами ЭЭГ и клинического осмотра, пациента в обязательном порядке следует направлять в специализированные медицинские центры для углубленного обследования. В случае планирования хирургического лечения эпилепсии, безусловно, необходимо проведение обследования по протоколу эпилептического сканирования, но в большинстве прочих случаев обследование может быть ограничено методикой, описанной в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Алиханов А.А., Генералов В.О., Демущкина А.А. и др. Визуализация эпилептогенных поражений головного мозга у детей. М.: Издательский дом «Видар», 2009. С. 199–219. [Alikhanov A.A., Generalov V.O., Demushkina A.A. et al. Visualization of epileptogenic brain lesions in children. Moscow: Publishing house "Vidar", 2009. Pp. 199–219. (In Russ.)].
- Айвазян С.О. Фокальные корковые дисплазии: алгоритм предоперационного обследования. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2012;2(4):6–12. [Ayvazyan S.O. Focal cortical dysplasias: algorithm of preoperative examination. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2012;2(4):6–12. (In Russ.)].
- Алиханов А.А., Петрухин А.С., Мухин К.Ю. и др. Магнитно-резонансная томография с высоким разрешением в оценке эпилептогенных поражений мозга. РГМУ, 2006. 24 с. [Alikhanov A.A., Petrukhin A.S., Mukhin K.Yu. et al. High-resolution magnetic resonance imaging in evaluating epileptogenic brain lesions. RSMU, 2006. 24 p. (In Russ.)].
- Мухин К.Ю. Фокальные кортикальные дисплазии: клинко-электро-нейровизуализационные характеристики. Русский журнал детской неврологии 2016;(11):8–24. DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-2-8-24. [Mukhin K.Yu. Focal cortical dysplasias: clinical and electroneuroimaging characteristics. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2016;(11):8–24. (In Russ.)].
- Степаненко А.Ю. Хирургическое лечение симптоматической височной эпилепсии. Нейрохирургия 2012;(2):78–84. [Stepanenko A.Yu. Surgical treatment for symptomatic temporal lobe epilepsy. Neurokhirurgiya = Neurosurgery 2012;(2):78–84. (In Russ.)].
- Халилов В.С., Холин А.А., Костылев Ф.А. и др. Специфические МР-паттерны визуализации нейронально-глиальных опухолей, ассоциированных с фокальной эпилепсией у детей. Материалы конгресса НМРФ-2017. Лучевая диагностика и терапия 2017;2(8):63–4. [Khalilov V.S., Kholin A.A., Kostylev F.A. et al. Specific MRI patterns of neuronal glial tumors associated with focal epilepsy in children. Proceedings of the NMRF-2017 Congress. Radiation diagnostics and therapy 2017;2(8):63–4. (In Russ.)].
- Colombo N., Citterio A., Galli C. et al. Neuroimaging of focal cortical dysplasia: neuropathological correlations. Epileptic Disord 2003;5(Suppl 2):S67–72. PMID: 14617423.
- García-Fernández M., Fournier-Del Castillo C., Ugalde-Canitrot A. et al. Epilepsy surgery in children with developmental tumours. Seizure 2011;20(8):616–27. DOI: 10.1016/j.seizure.2011.06.003.
- Krsek P., Maton B., Korman B. et al. Different features of histopathological

- subtypes of pediatric focal cortical dysplasia. *Ann Neurol* 2008 63(6):758–69. DOI: 10.1002/ana.21398.
10. Oppenheim C., Dormont D., Biondi A. et al. Last of digitations of the hippocampal head on high-resolution fast spin-echo MR: a sign of mesial temporal sclerosis. *Am J Neuroradiol* 1998;19(3):457–63. PMID: 9541299.
11. Rosenow F., Luders H.O. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001; 124(Pt 9):1683–700. PMID: 11522572.
12. Suh Y.L. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *J Pathol Transl Med* 2015;49(6):438–49. DOI: 10.4132/jptm.2015.10.05.
13. Urbach H. Imaging of the epilepsies. *Eur Radiol* 2005;15(3):494–500. PMID: 15678321. DOI: 10.1007/s00330-004-2629-1.
14. Urbach H. MRI in epilepsy. 2013. Pp. 109–125, 245–257.
15. Von Oertzen J., Urbach H., Jungbluth S. et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73(6):643–7. PMID: 12438463.
16. Wang V.Y., Chang E.F., Barbaro N.M. Focal cortical dysplasia: a review of pathological features, genetics, and surgical outcome. *Neurosurg Focus* 2006;20(1):E7. PMID: 16459997.

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.

Коморбидность аутизма и эпилепсии. Взгляд с точки зрения онтогенеза

Г.В. Кузьмич¹, А.Н. Синельникова²

¹ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки»; Россия, 108840 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5;
ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой» ДЗМ;

Россия, 119334 Москва, 5-й Донской проезд, 21А;

²кафедра нормальной физиологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»;
Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Григорий Викторович Кузьмич kuzmichgv@mail.ru

Ранний детский аутизм, или расстройства аутистического спектра, с первых описаний синдрома представляет собой крайне разнородную группу состояний, объединенных едиными признаками дизонтогенеза. Наиболее значимым иотягощающим коморбидным заболеванием при аутизме является эпилепсия. В настоящей статье выполнен обзор литературы по различным аспектам коморбидности эпилепсии и аутизма за последние 50 лет. Цель обзора — анализ возникновения эпилепсии и аутизма в процессе онтогенеза, выявление причинно-следственных связей между данными заболеваниями с учетом имеющихся сведений о 2 возрастных пиках дебюта эпилепсии при аутизме.

Ключевые слова: аутизм, расстройства аутистического спектра, эпилепсия, онтогенез, аутизм как следствие эпилепсии, эпилепсия как следствие аутизма

Для цитирования: Кузьмич Г.В., Синельникова А.Н. Коморбидность аутизма и эпилепсии. Взгляд с точки зрения онтогенеза. Русский журнал детской неврологии 2018;13(4):40–52.

DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-4-40-52

COMORBIDITY BETWEEN EPILEPSY AND AUTISM FROM THE POINT OF VIEW OF ONTOGENESIS

G.V. Kuzmich¹, A.N. Sinelnikova²

¹Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108840, Russia;
Scientific and Practical Center for Mental Health of Children and Adolescents named after G.E. Sukhareva,
Moscow City Department of Health; 21A 5th Donskoy proezd, Moscow 119334, Russia;

²Department of Normal Physiology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia;
6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Early childhood autism, or autism spectrum disorders, is an extremely heterogeneous group of conditions that share similar symptoms of dysontogenesis. Epilepsy is the most significant comorbidity in autism. The present article covers various aspects of comorbidity between epilepsy and autism, described in the literature over the last 50 years. This review aims to analyze the development of epilepsy and autism during ontogenesis and to identify causal relationships between these diseases, considering the information on the two age peaks for epilepsy onset in patients with autism.

Key words: autism, autism spectrum disorders, epilepsy, ontogenesis, autism as a result of epilepsy, epilepsy as a result of autism

For citation: Kuzmich G.V., Sinelnikova A.N. Comorbidity between epilepsy and autism from the point of view of ontogenesis. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2018;13(4):40–52.

Введение

Расстройства аутистического спектра (РАС) — большая и разнородная группа нарушений психического развития, характеризующаяся 2 основными критериями: устойчивым дефицитом социальной коммуникации, социального взаимодействия и ограниченными, повторяемыми элементами поведения, интересов или действий, которые присутствуют с раннего детства [28].

Тяжесть РАС может быть обусловлена как проявлениями основного заболевания, так и коморбидными расстройствами, среди которых наиболее часто встречаются нарушения интеллекта и речевого развития, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, тревожные и депрессивные расстройства, нарушения сна, функции желудочно-кишечного тракта и эпилепсия [28]. При анализе большой популяции детей с РАС (более 13 700 пациентов) были достоверно выделены

3 основные подгруппы по наличию коморбидных нарушений: судороги, психические расстройства и нарушения функции желудочно-кишечного тракта в сочетании с инфекционными заболеваниями и нарушениями слуха [31].

Коморбидность аутизма и эпилепсии давно привлекает внимание медицинского сообщества. Представленные в историческом сообщении Лео Каннера (1943) 11 детей с аутизмом являли собой очень разнородную группу: у 1 ребенка описаны судороги, у 3 — отсутствие речи, у 5 — макроцефалия. При повторном описании данной группы пациентов во взрослом состоянии в 1971 г. эпилепсия была диагностирована в 2 случаях [47]. Начиная с первых исследований неврологической патологии при РАС была выявлена высокая частота эпилепсии (23–32 %) и эпилептиформной активности (ЭА) (17–56 %) [68, 83]. До настоящего времени по большинству вопросов сочетания эпилепсии и аутизма нет единого мнения. Данные о распространенности эпилепсии при РАС широко варьируют: от 2,2 [81] до 40–46 % [34, 41]. По мнению ведущих специалистов в этой области, столь противоречивые данные объясняются 2 причинами: во-первых, разнородностью РАС, которые по сути являются не самостоятельным диагнозом, а клиническим описательным термином, а во-вторых, тем, что большинство исследований проводятся в клинических группах пациентов, обращающихся за помощью в стационары различного профиля. Таким образом, данные о распространенности эпилепсии у пациентов с РАС часто оказываются завышенными [13, 43]. Кроме того, значительное влияние на результат может оказать возраст пациентов, так как существует 2 возрастных пика дебюта эпилепсии у пациентов с аутизмом [16, 58, 65].

На частоту эпилепсии при РАС также влияет методология обследования: точность определения эпилепсии как повторных неспровоцированных приступов в соответствии с критериями Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE) [23, 59], ошибочное установление диагноза эпилепсии на основании бессудорожных стереотипных состояний, характерных для детей с РАС [49], недопустимость включения фебрильных приступов в общую группу эпилепсии [53].

подавляющее большинство специалистов сходятся во мнении касательно лишь 2 моментов: более высокие показатели эпилепсии при РАС отмечаются у пациентов с когнитивными нарушениями (умственная отсталость) [6, 16, 23, 34, 36] и при симптоматических формах аутизма [5, 7, 43, 52, 54].

После открытия синдрома Ретта, выявления высокой частоты аутизма при туберозном склерозе и в популяции детей с различными проявлениями дизэмбриогенеза принято деление РАС по этиологическому признаку на симптоматический (синдромальный)

и идиопатический (несиндромальный) аутизм. По данным на 2005 г. под симптоматическим аутизмом подразумевается связь с известными неврологическими заболеваниями или генетическими синдромами. Симптоматический аутизм характеризуется как минимум 1 дизморфическим признаком или аномалией развития, а также умеренной или тяжелой интеллектуальной недостаточностью [54]. Синдромальный аутизм отличается неблагоприятным прогнозом, более высоким риском появления у сибсов и встречаемостью в семье, более высокой частотой эпилепсии, выявления патологической активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) и изменений при проведении нейровизуализации [21, 54, 66]. В первую очередь после установления диагноза РАС авторы настоятельно рекомендуют определять этиологию заболевания, т. е. дифференцировать синдромальный и идиопатический аутизм [21]. Технические достижения молекулярной генетики последнего десятилетия, применение методик сравнительной геномной гибридизации (comparative genomic hybridization, CGH) и экзомного секвенирования привели к открытию новых хромосомных нарушений и изолированных генных мутаций, ассоциированных с РАС. В настоящее время выделено более 40 синдромов с высокой встречаемостью аутистических нарушений [64] и более 140 генов-кандидатов для РАС [73]. Понятие синдромального аутизма становится зависимым от технического прогресса и активно пересматривается. Учитывая высокую генетическую и этиологическую гетерогенность, аутизм рассматривается как поведенческий синдром, связанный с известными генетическими нарушениями (синдромальный аутизм) или не связанный с данными нарушениями в настоящее время (вероятно несиндромальный аутизм) [77]. Пациенты, по данной классификации относящиеся в настоящее время к группе идиопатического аутизма, через несколько лет могут оказаться в группе синдромального [64]. Предполагается, что общая доля синдромального аутизма в настоящее время составляет 35–40 % [72]. При этом каждый синдром обладает отличительными характеристиками по частоте аутистических нарушений и эпилепсии, что подтверждается большим количеством современных научных работ [25, 40, 75]. Наряду с преобладанием эпилепсии у детей с симптоматическим аутизмом, при идиопатических РАС эпилепсия встречается значительно чаще, чем в популяции, — от 8 до 30 % [32, 37, 53].

При проведении метаанализа 24 исследований, включающих 3597 пациентов с РАС, частота эпилепсии при коэффициенте интеллекта (IQ) >70 составила 8 %, а при IQ <70 — 21,4 % [6]. Автор обзора предполагает, что к низким показателям IQ приводило не возникновение приступов, а наличие неврологической симптоматики до дебюта приступов. Отдельные

исследователи считают, что эпилепсия при аутизме связана исключительно с сопутствующей патологией центральной нервной системы и умственной отсталостью [59], что корреляция между эпилепсией и аутизмом существует только в рамках умственной отсталости и в настоящее время нет никаких доказательств, подтверждающих независимую ассоциацию между эпилепсией и аутизмом [12]. В большом проспективном когортном исследовании у пациентов с эпилепсией при IQ >70 критериям аутизма соответствовали 5 % пациентов, а при IQ >80 — только 2 % [10].

Исследование, проведенное на большой выборке детей с идиопатическим РАС в симплексных семьях (заболевание имеется только у 1 ребенка в семье, база данных Simons Simplex Collection; $n = 2645$), выявило частоту эпилепсии, равную всего 2,2 %. При этом нарушения интеллекта были выявлены у 30,3 % детей [81]. Имеются сведения и о различных профилях эпилепсии (частота, типы приступов, гендерные различия, выявляемые генетические аномалии) при идиопатическом аутизме в мультиплексных (несколько детей с РАС) и симплексных семьях [7].

Наиболее дискуссионным в настоящее время остается вопрос о причинно-следственных связях между эпилепсией и аутизмом: может ли быть эпилепсия причиной аутизма и наоборот.

Эпилепсия – причина аутизма? Или аутизм – причина эпилепсии?

Установление причинно-следственной связи между эпилепсией и РАС возможно только при учете возраста дебюта заболеваний. Так как РАС проявляются в возрасте с 1,5 до 3 лет (в атипичных случаях — до 5 лет), то эпилепсия с возрастом дебюта до 3 лет теоретически может быть причиной аутизма. Точно так же эпилепсия с возрастом дебюта после 5 лет может возникнуть вследствие РАС.

Таким образом, можно выделить 3 варианта причинно-следственных взаимоотношений между эпилепсией и аутизмом:

- 1) эпилепсия с дебютом до 3 лет и появление симптомов РАС после начала эпилепсии;
- 2) эпилепсия с дебютом от 3 до 6 лет, когда невозможно достоверно отделить появление аутистической симптоматики от дебюта эпилепсии;
- 3) эпилепсия с дебютом после 6 лет, появление РАС до дебюта эпилепсии.

Эпилепсия с дебютом в возрасте до 3 лет и появление симптомов РАС после начала эпилепсии: эпилепсия — причина аутизма? Общеизвестно, что эпилепсия может приводить к нарушениям психики. Многочисленные исследования подтверждают связь между умственной отсталостью и эпилепсией, в том числе в отношении характеристик, отражающих тяжесть эпилепсии

(ранний возраст дебюта, преобладание генерализованных приступов, наличие эпилептического статуса, политерапия антиэпилептическими препаратами) [11, 62, 63]. Связь других нарушений психики с признаками тяжести эпилепсии оказалась недостоверной [61, 63]. В исследовании А.Т. Berg и соавт. (2011) более ранний возраст дебюта эпилепсии, верифицированной до РАС, приводил к увеличению интеллектуальной недостаточности, но не был достоверным фактором риска для РАС [9]. Указанные данные позволяют сделать вывод о том, что эпилепсия в целом оказывает общее влияние на психические функции, приводя к тотальному недоразвитию психики, а причиной парциальных нарушений психики могут быть только определенные типы эпилепсий [9]. Также имеются различия в зависимости от статуса эпилепсии: при отсутствии ремиссии (активная эпилепсия) нарушения поведения выявляются значительно чаще, чем при эпилепсии в ремиссии [63, 67].

Отмечено, что у детей с дебютом эпилепсии до 2 лет РАС выявляются достоверно чаще, чем при дебюте эпилепсии в возрасте от 2 до 15 лет (7,1 % против 2,9 % соответственно) [9]. Если рассматривать аутизм как возможное следствие эпилепсии (симптоматический аутизм), очевидно, что только в части случаев эпилепсия может претендовать на роль причинного фактора. Проведенный недавно метаанализ, посвященный распространенности и факторам риска РАС при эпилепсии, в котором были обобщены данные 19 исследований за последние 15 лет, показал, что при определенных эпилептических синдромах частота аутизма существенно превышает показатели РАС при эпилепсии в целом: максимальная встречаемость аутизма отмечена при синдроме Драве (тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества) — 47,7 %, в меньшей степени — при эпилепсиях с фокальными приступами (41,9 %) и при инфантильных спазмах (ИС) (19,9 %) [76]. В рамках симптоматического аутизма наиболее изучено появление РАС у детей с синдромом Веста, в частности при туберозном склерозе.

Исследования, проводимые в клинических выборках эпилептологических центров с большой долей ИС, демонстрируют частоту РАС 32–37 % [20, 33]. ИС в подавляющем большинстве случаев представляют собой эпилептическую энцефалопатию с дебютом на 1-м году жизни, специфическим паттерном ЭЭГ в виде гипсаритмии и регрессом психомоторного развития. Потеря психомоторных навыков при ИС связана не только с частыми приступами, но и с грубой эпилептической межприступной дисфункцией головного мозга — гипсаритмией [13]. При сравнении распространенности РАС у детей с ИС и другими типами приступов, дебютирующими на 1-м году жизни, было показано, что в обеих группах частота РАС превышает

популяционные данные, но при ИС аутизм развивается значительно чаще [69]. Отмечено, что РАС достоверно чаще развиваются при симптоматической этиологии ИС. Одним из существенных факторов риска для аутизма было сохранение региональной ЭА после блокирования приступов и паттерна гипсаритмии [14]. По данным крупного обзора, посвященного ИС и коморбидным состояниям, РАС наиболее характерны для небольшого ряда генетических синдромов, в клинической картине которых присутствуют ИС, — для туберозного склероза, атипичного варианта синдрома Ретта, синдрома FOXP1 и D-глицеровой ацидурии [60]. Данные свидетельствуют о том, что повышение частоты РАС связано не столько с типами приступов и/или наличием на ЭЭГ гипсаритмии, сколько с этиологией эпилепсии.

Распространенность РАС у детей с эпилепсией при туберозном склерозе составляет от 25 до 61 %. В одной из последних работ проведен подробный анализ развития детей с туберозным склерозом, диагностированным на 1-м году жизни. Такие клинические характеристики эпилепсии, как возраст дебюта, длительность течения, частота приступов, наличие ИС, несколько преобладали в группе детей с развитием РАС в анамнезе, но без достоверного уровня различий. Единственным достоверным фактором, связанным с эпилепсией, была политерапия антиэпилептическими препаратами, что указывает на комплексное влияние эпилепсии и связанных с ней проблем на развитие РАС. При этом убедительно показано, что основными причинами, приводящими к развитию РАС, были тотальные когнитивные нарушения в возрасте 12 мес, т. е. до развития аутистической симптоматики [44].

С учетом того, что риск развития РАС у детей с приступами на 1-м году жизни увеличивается при симптоматической этиологии эпилепсии, интересным является предположение о влиянии локализации поражения в головном мозге. При дебюте эпилепсии на 1-м году жизни ЭА в височных отделах регистрировалась значительно чаще у детей с последующим развитием РАС, нежели у детей без появления аутизма: 38 % против 8,5 % соответственно [69]. Среди факторов риска для развития РАС у детей с туберозным склерозом были выделены ИС с ранним дебютом и наличие в височных областях ЭА при проведении ЭЭГ в сочетании с наличием туберов при нейровизуализации [15]. Имеются отдельные сообщения о пациентах с симптоматической фокальной височной эпилепсией и дебютом приступов в возрасте около 1 года, фармакорезистентным течением и сопутствующими аутистическими расстройствами, социально-коммуникативные навыки которых значительно улучшились после хирургического лечения эпилепсии. В 1 случае была проведена височная лобэктомия в возрасте 6 лет

[26], в другом — имплантация стимулятора блуждающего нерва в возрасте 23 лет [83]. При анализе динамики психопатологии у 21 пациента с хирургическим лечением эпилепсии в 3 случаях до лечения был установлен диагноз аутизма. Все 3 пациента страдали симптоматической височной эпилепсией (туберозный склероз, кортикальная мальформация, гипоталамическая гамартома) с дебютом приступов до 3 лет и длительностью эпилепсии более 8 лет. У всех пациентов после хирургического вмешательства отмечено уменьшение психопатологической симптоматики вне зависимости от результата по шкале Engel (классификация исходов хирургического лечения эпилепсии в зависимости от уменьшения частоты приступов) [24]. В отдельных исследованиях предполагается влияние региональной ЭА в лобных отделах на риск развития РАС у детей с ИС [14], но так как в анализ были включены и пациенты в возрасте от 3 мес до 6,5 года, достоверность влияния выявленной ЭА на развитие аутизма в данном исследовании сомнительна.

К. Ю. Мухин описывает развитие аутистическоподобных нарушений и аутистический регресс у пациентов с доброкачественным течением синдрома Веста при наличии гипсаритмии, регионально-акцентуированной в затылочных областях, после купирования приступов, но при сохранении региональной ЭА в задних отделах [3]. В работе S.S. Jeste и соавт. (2014) описывается достоверное преобладание нарушения зрительных функций (сосредоточение и прослеживание) у детей с туберозным склерозом в возрасте 6 мес при сравнении с контрольной группой здоровых детей [44]; к сожалению, авторы не представили данные ЭЭГ обследуемых детей. В другом исследовании у детей с туберозным склерозом проведение зрительных вызванных потенциалов в возрасте 1–2 года показало отсутствие повреждения зрительных путей и кортикальной функции вне зависимости от наличия ИС и истории приема вигабатрина [79]. Совокупность полученных данных позволяет говорить об отсутствии влияния на аутистические нарушения первичных зрительных зон, но нельзя исключать влияние нарушений функции вторичных зрительных областей, ответственных за восприятие сложных зрительных образов, а также регионально-акцентуированной в задних отделах гипсаритмии на 1-м году жизни.

Интересные данные о взаимоотношениях между эпилепсией и регрессом у детей с аутизмом были получены в работах Н. Ošlejšková и соавт. (2008). Было обследовано 205 детей с РАС в возрасте от 5 до 15 лет, из них детей с эпилепсией — 64 (31,2 %), возраст дебюта эпилепсии варьировал от 4 мес до 7 лет. Регресс развития выявлен у 71 (35 %) ребенка с РАС в возрасте от 14 мес до 4 лет. Была проанализирована зависимость возраста регресса от наличия эпилепсии. В группе без эпилепсии в большинстве случаев

регресс возникал в типичном для аутизма возрастном интервале — от 18 до 24 мес (69 % случаев), реже — с 24 до 48 мес (27 %), и в 2 случаях — до 18 мес (4 %). В группе с эпилепсией отмечалось смещение возраста регресса: всего у 9 % больных регресс отмечен в возрасте от 18 до 24 мес, у 23 % — до 18 мес и у большинства (68 %) — с 24 до 48 мес. Также отмечено, что у 28 из 64 пациентов с эпилепсией дебют приступов предшествовал появлению первых симптомов аутизма. К сожалению, не было проанализировано время между дебютом эпилептических приступов и возрастом начала регресса. Однако можно предполагать, что в группе с эпилепсией у существенной части детей с дебютом приступов до начала регресса последний был напрямую связан с эпилепсией и возникал через несколько месяцев после дебюта приступов [56].

Полученные данные позволяют с достаточной уверенностью говорить о том, что в субпопуляции пациентов с симптоматическим аутизмом, возникающим после дебюта приступов, эпилепсия оказывает существенное влияние на развитие РАС. Можно выделить 2 основных независимых фактора риска:

- симптоматическая природа эпилепсии с локализацией поражения в височных, теменно-затылочных и, возможно, лобных областях;
- тотальное нарушение психики после дебюта эпилепсии, риск появления которого зависит от возраста дебюта приступов.

Однако эпилепсия, ЭА и вызвавший их возникновение морфологический субстрат в головном мозге не являются исчерпывающим комплексом причин для развития РАС. Существенным доводом в пользу отсутствия прямой связи между эпилепсией и аутизмом является тот факт, что уменьшение аутистической симптоматики при лечении эпилепсии — редкое явление, частота которого, по данным крупного исследования, не превышает 8 % [52]. Отмечено, что ранняя диагностика синдромов с ИС и адекватное лечение с достижением клинической ремиссии не приводят к снижению частоты развития РАС [14]. В последнее время появляется все больше сообщений о наследственно обусловленном нарушении синаптогенеза. Большинство описанных симптоматических эпилепсий с дебютом на 1-м году жизни и последующим развитием РАС связаны с синаптической дисфункцией посредством aberrантного синтеза белка рапамицина [57, 85, 86]. Мишень для рапамицина у млекопитающих (mammalian target of rapamycin, mTOR) — это многокомпонентная сеть внутриклеточных передатчиков сигналов, участвующих в синтезе синаптических белков. Недавние исследования показали роль mTOR в развитии аутистикопоподобных нарушений [35].

Еще одной проблемой является недостаточная диагностика и низкая выявляемость аутистических нарушений у пациентов с эпилепсией. В популяционном

исследовании у пациентов с активной эпилепсией РАС были выявлены в 21 % случаев, но только у 1/3 пациентов диагноз аутизма был установлен до начала исследования [63]; в большинстве случаев это были пациенты с дебютом эпилепсии до РАС. Полученные результаты могут быть объяснены разобщением эпиптологической и психиатрической помощи детям с сочетанной патологией. После установления диагноза эпилепсии пациенты продолжают наблюдаться у эпиптолога, и многие проблемы развития часто остаются недиагностированными [52].

Эпилепсия с дебютом в возрасте от 3 до 6 лет — в период, когда невозможно достоверно разделить появление аутистической симптоматики от дебюта эпилепсии. Если роль эпилепсии в развитии симптоматического аутизма достаточно понятна на приведенных выше примерах, то независимая ассоциация данных заболеваний в тех случаях, когда эпилепсия и аутизм являются идиопатическими, а также влияние идиопатического аутизма на развитие эпилепсии вызывают много вопросов.

В крупном исследовании с участием пациентов со смешанной этиологией РАС ($n = 1014$, средний возраст 9,3 года) пик дебюта приступов приходился на возраст 2–6 лет, частота эпилепсии составила 37 %. При этом отмечается, что в большинстве случаев эпилепсия носила симптоматический характер, соответственно в этих случаях должны преобладать и симптоматические варианты РАС [87]. Однако авторы не проводили анализ возраста появления эпилепсии, ЭА и аутистических симптомов и не указали наличие аутистического регресса, что снижает информативность исследования.

Другим вариантом в данном возрасте может быть сочетание эпилепсии и аутизма в тех случаях, когда оба заболевания являются идиопатическими. Данные о распространенности сочетания идиопатического аутизма и эпилепсии существенно разнятся при анализе в клинических выборках пациентов с эпилепсией и с аутизмом. В популяционном исследовании у пациентов с эпилепсией в возрасте от 0 до 15 лет при длительности катмнеза до 9 лет РАС выявлен в 5 % случаев и только у 0,7 % пациентов выявлен дебют РАС до начала эпилепсии [10]. Исследование пациентов с идиопатическим аутизмом в возрасте от 2,5 до 6 лет (средний возраст 3 года 11 мес) демонстрирует самую низкую частоту эпилепсии при РАС — 3,3 % [5].

Имеются сведения о наличии у детей с аутизмом субклинической эпилептиформной активности (СЭА) по типу доброкачественных эпилептиформных паттернов детства (ДЭПД). По данным G. Baird и соавт. (2006), у пациентов с идиопатическими РАС в возрасте от 2 до 4 лет СЭА выявляется в 31 % случаев, также отмечается нарастание частоты выявления СЭА при увеличении возраста [8]. По данным исследования большой клинической группы пациентов

с идиопатическими РАС без эпилепсии ($n = 889$, средний возраст 5,3 года), при проведении суточного видео-ЭЭГ-мониторинга СЭА выявлена у 60,7 % детей. Авторы не уточняют морфологические характеристики выявленной ЭА, но отмечают значительное преобладание фокальных разрядов центрально-височной локализации (56,8 %) [19]. Схожие данные получены в исследовании Ö. Ünal и соавт. (2009): у детей с идиопатическими РАС (средний возраст — 6,6 года) СЭА достоверно преобладала в центрально-височных областях (68,4 %) и чаще регистрировалась у детей более старшего возраста (средний возраст при отсутствии СЭА — 6,2 года, при регистрации СЭА — 7,6 года) [78]. Ни в одном из приведенных исследований авторы не классифицируют выявленную ЭА, но средний возраст пациентов, локализация СЭА и нарастание частоты ее выявляемости позволяют сделать вывод о достаточно большой доле ДЭПД. В исследовании Е.В. Малининой и соавт. (2013) ДЭПД составили 53 % от всей выявленной СЭА у детей с различными формами аутизма [1]. Однако сведения о влиянии антиэпилептической терапии на этот вид СЭА противоречивы: положительная динамика по данным ЭЭГ отмечена в диапазоне от 30 до 63,6 % [1, 19]. Кроме того, в работе Е.В. Малининой ЭА, по морфологии соответствующая ДЭПД, чаще блокировалась при назначении нейролептиков, чем антиэпилептических препаратов. Полученные результаты указывают на возможность принципиально различных механизмов возникновения ЭА по типу ДЭПД у детей с РАС и при идиопатической фокальной эпилепсии. Подтверждением наличия ДЭПД при идиопатических формах РАС являются случаи развития синдрома Ландау—Клеффнера у пациентов с аутистическими нарушениями [5].

Крупное исследование было проведено на основе базы данных AGRE (Autism Genetic Resource Exchange) в США. Данное сообщество пациентов с РАС отличается наличием мультиплексных семей (более 1 ребенка с РАС в семье) и сравнительно высоким общим уровнем IQ (средний показатель — 78). При исключении возможных заболеваний, которые могли бы быть причиной аутизма (любые известные в настоящее время синдромы, включая эпилептические синдромы с паттерном продолженной ЭА во время медленного сна, а также пациенты, подозрительные в отношении симптоматического аутизма), из базы данных AGRE была выбрана группа из 610 детей с идиопатическим аутизмом (средний возраст 8,3 года). На основании структурированного интервью родителей эпилепсия выявлена у 8,2 % детей; средний возраст дебюта приступов — 4,2 года. Преобладали генерализованные судорожные приступы — у 32 % пациентов, сложные фокальные — у 18 % и абсансы — у 14 %. Отмечены наличие большой группы пациентов с эпилепсией, не требующих антиэпилептической терапии, — 52 %

и низкая доля фармакорезистентной эпилепсии — 16 %. При исследовании sibсов без аутизма эпилепсия была выявлена у 2,5 % детей, что превышает популяционные данные. При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа авторы выявили, что наличие фебрильных приступов в 5 раз увеличивает риск эпилепсии у детей с РАС из мультиплексных семей [53]. Полученные результаты могут свидетельствовать о достаточно высокой доле идиопатических эпилепсий с дебютом в детском возрасте в данной группе идиопатического аутизма.

В отдельных случаях диагноз идиопатического аутизма может быть установлен и после дебюта эпилепсии [52, 58]. Анализ большой группы пациентов с идиопатическим аутизмом и эпилепсией (средний возраст 11 лет) в крупном эпилептологическом центре показал, что у 47 % больных аутизм был диагностирован после установления диагноза эпилепсии, в некоторых случаях через 5–19 лет. Но общей во всех случаях была недостаточная диагностика РАС, связанная со сравнительно высоким уровнем интеллекта (пациенты с высокофункциональным аутизмом или синдромом Аспергера). Данная группа пациентов существенно отличалась от детей с идиопатическим аутизмом, диагностированным раньше эпилепсии: по возрасту дебюта приступов (средний возраст 4 года), типу и частоте приступов (преобладали сложные фокальные приступы с частотой 1 раз в месяц и реже), а также по достижению ремиссии на монотерапии. Интересно, что частота встречаемости идиопатической фокальной эпилепсии с центрально-темпоральными спайками (так называемая роландическая эпилепсия) в данном исследовании была небольшой — всего 7 % [52]. Однако большая частота фебрильных приступов в данной группе пациентов (более 1/3 случаев), а также семейная история эпилепсии и фебрильных приступов позволяют предположить сравнительно большую часть идиопатических эпилепсий. Так, в другом исследовании в группе подростков и молодых взрослых с идиопатическими РАС (средний возраст 17 лет), несмотря на наличие интеллектуальных нарушений у всех пациентов, в 17,4 % случаев была диагностирована роландическая эпилепсия [65].

В последнее время широко обсуждается вклад единых генетических причин для аутистических нарушений и эпилептических энцефалопатий. Несмотря на то что в настоящее время отсутствуют прямые доказательства участия эпилептических энцефалопатий в патогенезе РАС (за исключением единичных клинических описаний), известно, что имеется существенное генетическое «наложение» этих заболеваний. Из известных на сегодня 62 генов, ответственных за эпилептические энцефалопатии, 34 также являются фактором риска для развития аутизма. Этот набор генов включает как идиопатический аутизм (когда

РАС — основное состояние), так и синдромальный (сочетается с другими клиническими симптомами и синдромами) [74]. Из генетических мутаций, связанных с эпилептическими энцефалопатиями и наиболее часто являющихся причиной РАС, выделяют повреждения в гене *SCN2A*. Нарушение экспрессии данного гена — одна из причин многих эпилептических синдромов: ИС, ранней инфантильной эпилептической энцефалопатии, эпилепсии младенческого возраста с мигрирующими фокальными приступами, синдрома Леннокса—Гасто). Кроме того, в группах мультиплексных и симплексных семей с аутизмом мутации в данном гене выявляются примерно в 1 % случаев у детей без каких-либо эпилептических синдромов [27, 70].

Эпилепсия с дебютом после 6 лет: идиопатический аутизм — причина эпилепсии? Анализ представленных в настоящем обзоре данных позволяет выделить несколько субтипов сочетания эпилепсии и аутизма (табл. 1).

Остается существенная группа аутизма с дебютом эпилепсии после 6–7 лет — около 35–50 %. Второй пик развития эпилепсии при аутизме по данным многочисленных исследований приходится на возраст от 8 до 14 лет [23, 54, 58]. С учетом данных из табл. 2 этот пик достигается в основном за счет идиопатического аутизма. В табл. 2 представлены исследования сочетания эпилепсии и аутизма у подростков и молодых взрослых. Особое внимание уделено возрасту дебюта

эпилепсии и уровню интеллектуального развития. Для сравнения частоты эпилепсии представлено исследование со средним возрастом пациентов 6 лет [32].

Имеются сведения о том, что этиология активной эпилепсии у детей в возрасте от 5 до 15 лет при сочетании с РАС в большинстве случаев не связана с известными структурными, метаболическими или генетическими причинами [63]. При проведении нейровизуализации у пациентов с сочетанием эпилепсии и РАС в среднем возрасте 17 лет эпилептогенные структурные изменения в головном мозге выявлены не были [65]. Сопоставление полученных данных позволяет говорить о преобладании идиопатической эпилепсии и идиопатического аутизма в описанной возрастной группе.

Приведенные ранее примеры значительного преобладания эпилепсии при симптоматическом аутизме в сравнении с идиопатическим могут быть пересмотрены с учетом возраста пациентов. Так, в работе J. H. Miles и соавт. (2005) частота эпилепсии при симптоматическом аутизме составила 39 % (средний возраст пациентов 12,6 года), а при идиопатическом — 17 % (средний возраст 8,1 года) [54]. С учетом того, что пик дебюта эпилепсии при идиопатических РАС приходится на возраст после 8 лет, имеющаяся разница должна нивелироваться с возрастом пациентов.

Эпилепсия «второго пика» при аутизме, а также предшествующая ей ЭА обладают рядом отличительных

Таблица 1. Распределение сочетания эпилепсии и аутизма в зависимости от клинических характеристик и возраста дебюта

Table 1. Distribution of various combinations of epilepsy and autism depending on clinical characteristics and age of onset

Клинические характеристики Clinical characteristics	Доля в общей группе Proportion
Первый возрастной пик дебюта эпилепсии при РАС. Симптоматический аутизм в рамках известного синдромального заболевания, когда у эпилепсии и РАС имеются единые генетические механизмы (синдромы Ретта, ломкой X-хромосомы, Драве и др.); симптоматический аутизм как следствие симптоматической эпилепсии, возникшей в первые 2 года жизни (туберозный склероз и др.) First age peak for epilepsy onset in patients with ASD. Symptomatic autism within a known syndrome, when epilepsy and ASD share the same genetic mechanisms (Rett syndrome, fragile X syndrome, Dravet syndrome, etc.); symptomatic autism as a result of symptomatic epilepsy developed during the first two years of life (tuberous sclerosis etc.)	≈40–50 %
Дебют эпилептических синдромов с аутистическими нарушениями (синдром Ландау—Клеффнера, когнитивная эпилептиформная дезинтеграция и связанные синдромы) Epileptic syndromes begin with autistic disorders (Landau—Kleffner syndrome, cognitive epileptiform disintegration, and associated syndromes)	Единичные случаи Rare cases
Второй (отрицательный) возрастной пик дебюта эпилепсии при РАС. Сочетание у одного пациента аутизма неизвестной этиологии (симптоматический и предположительно идиопатический) и эпилепсии с дебютом в возрасте от 3 до 6 лет (симптоматические и предположительно идиопатические фокальные эпилепсии или эпилептические энцефалопатии). РАС развиваются сразу после эпилепсии, одновременно с ней или до нее, но в любом случае эпилепсия отягощает аутистические нарушения Second (negative) age peak for epilepsy onset in patients with ASD. Combination of autism of unknown etiology (symptomatic and presumably idiopathic) and epilepsy with onset between 3 and 6 years of age (symptomatic and presumably idiopathic focal epilepsy or epileptic encephalopathy). ASD may develop before epilepsy onset, at the same time, or immediately after it; epilepsy always aggravates autistic disorders	≈10–15 %

Примечание. РАС — расстройства аутистического спектра.
Note. ASD — autism spectrum disorders.

Таблица 2. Пациенты с идиопатическим расстройством аутистического спектра и эпилепсией с дебютом приступов после 6 лет

Table 2. Patients with idiopathic autism spectrum disorder and epilepsy with seizures onset after the age of 6 years

Источник Author	Число пациен- тов Number of patients	Воз- раст/Сред- ний возраст, лет Age/Mean age, years	Эпилеп- сия, % Epilepsy, %	СЭА, % SEA, %	Возраст дебюта эпилепсии Age at epilepsy onset	IQ
O. Ekinici et al., 2010 [32]	57	2,5– 16,0/6,6	14,2	—	—	IQ не связан с СЭА There was no correlation between SEA and IQ
H. Kanemura et al., 2013* [46]	21	9,0–13,0/—	21*	52	У всех пациентов дебют после 8 лет; средний возраст — 8,8 года All patients were older than 8 years at onset; mean age — 8.8 years	У всех пациентов с эпилепсией IQ <60 All patients with epilepsy had IQ <60
M. Hartley-McAndrew, A. Weinstock, 2010 [37]	21	7,0–23,0/—	28,5	33	—	—
P.G. Rossi et al., 2000 [65]	60	12,0– 30,0/17,2	30	6,7	У 66,7 % пациентов после 12 лет 66.7 % patients were older than 12 years at onset	У всех пациентов IQ <70 All patients had IQ <70
H. Hara, 2007** [36]	130	18,0– 35,0/21,0	25**	21	У 69,7 % пациентов дебют между 10 и 18 годами. Средний возраст — 14 лет 69.7 % of patients were between 10 and 18 years at onset. Mean age — 14 years	При эпилепсии IQ достоверно ниже: у 95 % пациентов с эпилепсией IQ <50 Epilepsy was significantly associated with a lower IQ: 95 % of patients with epilepsy had IQ <50
P.F. Bolton, 2011 [16]	150	26,0– 56,0/32,6	22	—	Исключен дебют приступов до 5 лет. У 60 % дебют после 10 лет. Средний возраст — 13,3 года Patients with onset at the age of 5 and earlier were excluded. 60 % of patients were older than 10 years at onset. Mean age — 13.3 years	Исключены пациенты с IQ <50. При эпилепсии IQ достоверно ниже: у всех пациентов с эпилепсией IQ <70 Patients with IQ <50 were excluded. Epilepsy was significantly associated with a lower IQ: all patients with epilepsy had IQ <70

Примечание. РАС — расстройства аутистического спектра, СЭА — субклиническая эпилептиформная активность, IQ — коэффициент интеллекта. *Катамнез 6,0–7,5 года. На момент начала исследования возраст 3–6 лет, эпилепсия исключена.

**Катамнез более 10 лет. На момент начала исследования возраст 3–16 лет, эпилепсия исключена.

Note. ASD — autism spectrum disorders, SEA — subclinical epileptiform activity, IQ — intelligence quotient. *Follow up for 6.0–7.5 years. By the moment of study initiation the age is 3–6 years, epilepsy is excluded. **Follow up for more than 10 years. By the moment of study initiation the age is 3–16 years, epilepsy is excluded.

характеристик. Большинство исследователей находят, что среди детей с РАС и дебютом эпилепсии после 5 лет крайне высока доля умственной отсталости [52, 63], что подтверждается данными из табл. 2.

Как уже отмечалось, некоторые авторы сообщают о наличии при аутизме ЭА по типу ДЭПД. Паттерн ДЭПД — наследственно обусловленный ЭЭГ-феномен

с аутосомно-доминантным типом наследования и возрастзависимой пенетрантностью [17]. Семейная предрасположенность к ДЭПД является одним из генетических факторов развития идиопатических фокальных эпилепсий и связанных с ними эпилептических энцефалопатий с риском развития эпилепсии 8–9 % и возрастом дебюта от 4 до 10 лет [4, 30].

Наиболее типична центрально-височная локализация. Важнейшими хронологическими особенностями ДЭПД являются миграция фокусов при проведении ЭЭГ в динамике, нарастание индекса во время медленного сна, снижение выявляемости после 9 лет и полная редукция после полового созревания [2, 29]. В отличие от ДЭПД в популяционных исследованиях у пациентов с РАС частота выявления ЭА достоверно возрастает в возрасте от 2 до 10–15 лет и сохраняется на высоком уровне до 20 лет [37, 48, 58, 78]. При этом у пациентов с РАС в возрасте 9–15 лет отмечается существенное возрастание доли ЭА в лобных областях при увеличении возраста: от 40 % в 9 лет до 78 % в 15 лет [48]. После 20 лет у пациентов с РАС отмечаются снижение СЭА до 6,7–9,7 % и существенный спад возникновения эпилепсии [58, 65]. Частота СЭА в 6,7 % [65] приближается к популяционным данным о выявлении ЭА типа ДЭПД у здоровых детей: от 1,63 до 6–8 % [4, 18]. Но существенным различием является возраст пациентов при РАС (более 20 лет) и у здоровых детей (средний возраст – 9 лет) [4]. Последним и существенным отличием является то, что у здоровых детей ДЭПД после 12 лет не являются фактором риска для эпилепсии [18], в отличие от СЭА у пациентов с аутизмом в аналогичном возрасте.

В 2 исследованиях идиопатического аутизма с длительным анамнезом и регулярным проведением ЭЭГ-исследований отмечается появление СЭА до дебюта приступов (67–83 %) с достоверным преобладанием локализации в лобных областях [36, 46]. У пациентов без дебюта эпилепсии с возрастом на момент начала исследования 3–6 лет и анамнезом в течение 6–7 лет преобладала центрально-височная локализация СЭА, которая, в отличие от разрядов в лобных областях, характеризовалась нарастанием индекса во время сна [46]. С учетом перечисленного выше, а также возраста пациентов можно предположить наличие при идиопатическом аутизме 2 типов ЭА:

- ЭА по типу ДЭПД в центрально-височных областях, которая к пубертату постепенно угасает, не приводя к развитию эпилепсии;
- потенциально эпилептогенные разряды в лобных областях, которые нарастают после 8 лет.

В Японии проведено несколько последовательных исследований, которые подтверждают наличие ЭА в лобных областях у пациентов с РАС как до дебюта эпилепсии во 2-м «возрастном пике», так и при первых приступах [36, 48, 50, 52]. Исследование онтогенетических особенностей созревания головного мозга показало, что наиболее активное развитие лобных областей происходит именно в возрасте от 8 до 14 лет [45]. На основании этих работ авторы предположили, что дисфункция созревания лобных долей является одной из причин появления ЭА в лобных отделах и эпилепсии у детей с РАС после 8 лет [46].

Анализ эпилепсии при идиопатических РАС показывает, что чем моложе возраст начала приступов, тем лучше прогноз когнитивного развития. У детей со средним возрастом дебюта приступов 4 года (в диапазоне от 1 до 9 лет) в 55 % случаев был нормальный или пограничный уровень интеллекта. При дебюте приступов в среднем возрасте 8 лет (диапазон от 4 до 18 лет) у всех пациентов IQ был менее 70, а у 75 % из них – менее 35 [52]. В исследовании Т. Miyajima и соавт. (2011) у пациентов с РАС и эпилепсией при отсутствии структурных изменений в головном мозге отмечается достоверное различие возраста дебюта эпилепсии в зависимости от уровня нарушений интеллекта. В группе пациентов с IQ <50 средний возраст дебюта эпилепсии составил 8,8 года, а в группе с уровнем IQ ≥50 – 5,2 года [55]. Результаты приведенных исследований противоречат известному факту о том, что более раннее начало эпилепсии ведет к более тяжелым когнитивным нарушениям [80], и могут служить подтверждением того, что в субпопуляции пациентов с РАС сочетание идиопатического аутизма и тяжелых когнитивных нарушений, в свою очередь, может быть причиной эпилепсии.

Важным вопросом в предложенной Н. Kanemura и соавт. (2013) «дисфункциональной» гипотезе возникновения СЭА и эпилепсии при идиопатических РАС является сочетание аутистических нарушений и умственной отсталости [46]. Исследование Y. Kawasaki и соавт. (1997) с длительностью анамнеза 15 лет показало существенные различия в группах смешанного по этиологии аутизма (группа 1) и умственной отсталости без аутистических нарушений (группа 2). В группе 1 дебют эпилепсии после 10 лет зафиксирован у 64 % пациентов, отмечено нарастание частоты выявляемости ЭА с 9 до 15 лет, а также ее преобладание в лобных областях, причиной которого было появление ЭА, а не ее миграция из других областей головного мозга (как часто бывает при ДЭПД). Появление ЭА в группе 1 не зависело от пола, истории приема психотропных препаратов и наличия регресса в анамнезе. В группе 2 определены существенное снижение выявляемости СЭА с 10 до 15 лет и отсутствие преобладания лобной локализации [48]. Таким образом, имеется предположение о том, что именно аутистические, а не когнитивные нарушения являются причиной дисфункции лобных областей и появления СЭА. Гипотеза о «дисфункциональной» эпилепсии как следствии отсутствия онтогенетически запрограммированного развития определенных областей мозга и нарушения синаптогенеза может найти свое отражение и в случаях с повышением частоты встречаемости региональной ЭА в затылочных областях у слепых с рождения детей [42]. Однако полного подтверждения описанные наблюдения до настоящего времени не получили.

Эпилепсия у подростков и молодых взрослых с идиопатическими РАС характеризуется преобладанием фокальных приступов с вторичной генерализацией [36, 56] или генерализованных тонико-клонических приступов [16]. Различие опять может быть объяснено возрастом. В исследовании М. Matsuo и соавт. (2010) у пациентов с идиопатическим аутизмом при дебюте эпилепсии до 8 лет преобладали фокальные приступы, при дебюте эпилепсии в период с 8 до 14 лет — сложные фокальные приступы с вторичной генерализацией примерно у 50 % пациентов, при дебюте эпилепсии после 14 лет — только генерализованные тонико-клонические [52]. Максимальная частота приступов у большинства пациентов не превышала 1 раза в неделю [16, 65]. У пациентов с РАС при более позднем дебюте эпилепсии прогноз по приступам более благоприятный [71]. Отмечается отсутствие любых типов приступов, кроме судорожных (абсансы, миоклонические и проч.) [36], в отличие от эпилепсии при РАС у детей из мультиплексных семей со средним возрастом дебюта приступов 8 лет [53].

Интересным является предположение об идиопатическом характере эпилепсии с возрастом дебюта после 8 лет при идиопатическом аутизме. В исследовании Р. F. Bolton и соавт. (2011) (см. табл. 2) проведен ретроспективный анализ данных 150 взрослых людей с идиопатическим РАС и их родственников, и было выявлено, что частота эпилепсии у родственников пробандов с РАС существенно не отличается от популяционных данных (0,74 %). При раздельном анализе данных родственников пробандов с сочетанием эпилепсии и аутизма и изолированным РАС получены аналогичные данные (0,76 и 0,6 % соответственно) [16]. Приведенные результаты существенно отличаются от данных о рисках развития идиопатических эпилепсий в общей популяции: 4–8 % для генерализованных идиопатических эпилепсий и 2–3 % для идиопатических фокальных эпилепсий с дебютом в подростковом возрасте [39]. Приведенные семейные исследования позволяют утверждать, что наблюдаемые случаи эпилепсии не могут быть отнесены к известным в настоящее время идиопатическим эпилепсиям, несмотря на отсутствие любых известных причин (структурных, метаболических и генетических) [63].

Таким образом, в настоящее время этиология эпилепсии у детей с идиопатическим аутизмом при дебюте приступов после 8 лет остается неизвестной. Гипотеза о «дисфункциональной» эпилепсии и «дисфункциональной» ЭА в лобных областях имеет полное право на существование, но не объясняет всех вопросов. Одними из ответов могут стать генетические исследования и так называемая синаптическая гипотеза аутизма, согласно которой РАС объясняются нарушением синтеза белков, отвечающих за различные пути регуляции синаптогенеза, в том числе в лобных областях [22].

Возможно, что обе гипотезы займут свое место в сложной и многогранной проблеме коморбидности аутизма и эпилепсии, в связи с чем необходимы новые прицельные клинические и генетические исследования.

Выводы

Изучение коморбидности аутизма и эпилепсии, а также взаимоотношений между ними невозможно без учета онтогенеза (возраста дебюта каждого заболевания). Имеющиеся 2 возрастных пика возникновения эпилепсии при аутизме свидетельствуют о различных эпилептических синдромах, а также принципиально различных взаимоотношениях между этими состояниями:

- эпилепсии с дебютом в первые 2 года жизни могут быть причиной развития симптоматического аутизма. Основными факторами риска в данных случаях являются симптоматическая природа эпилепсии с локализацией в височных, теменно-затылочных и, возможно, лобных областях, а также тотальное нарушение психики после дебюта эпилепсии, риск появления которого зависит от возраста дебюта приступов;
- дебют эпилепсии в возрасте от 2 до 7 лет (отрицательный пик) чаще всего связан с редкими случаями позднего развития симптоматического аутизма после дебюта эпилепсии (атипичный аутизм) или с сочетанием аутизма и эпилепсии, когда оба заболевания являются идиопатическими, при этом идиопатические эпилепсии укладываются в известные эпилептические синдромы (роландическая эпилепсия, синдром Ландау–Клеффнера и др.);
- при дебюте эпилепсии после 8 лет у детей с имеющимся аутизмом она развивается в основном при наличии нарушений интеллекта, характеризуется исключительно судорожными приступами и связана с ЭА в лобных отделах.

Возможно, имеется 2 различных типа СЭА:

- по типу ДЭПД с максимальной представленностью в возрасте 3–9 лет и низким риском развития эпилепсии;
- ЭА в лобных областях, возникающая после 8 лет, с высоким риском развития эпилепсии.

Обсуждается гипотеза «дисфункциональной» СЭА и эпилепсии, возникающих за счет вторичной дисфункции лобных областей (отсутствие онтогенетически запрограммированного синаптогенеза в лобных областях).

В настоящее время сохраняется повышенный интерес к вопросам значения СЭА при аутизме и синдроме аутистического эпилептиформного регресса, а также возможного влияния психофармакотерапии на риск развития эпилепсии. Эти вопросы будут подробно рассмотрены в статье «Дискуссионные вопросы коморбидности аутизма и эпилепсии» в следующих выпусках журнала.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Малинина Е.В., Забозлаева И.В., Саблина Т.Н., Сединкин А.А. Аутизм, эпилепсия и эпилептиформная активность. Психиатрия 2013;4(60):11–5. [Malinina E.V., Zabozaeva I.V., Sablina T.N., Sedinkin A.A. Autism, epilepsy, and epileptiform activity. Psikhatriya = Psychiatry 2013;4(60):11–5. (In Russ.)].
2. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Глухова Л.Ю. Эпилепсия: атлас электроклинической диагностики. М.: Альварес Паблишинг, 2004. С. 277–89. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Glukhova L.Yu. Epilepsy: atlas of electroclinical diagnostics. Moscow: Alvares Publishing, 2004. Pp. 277–89.
3. Мухин К.Ю. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция и схожие синдромы. В кн.: Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис Лтд, 2011. С. 390–424. [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.)].
4. Ноговицын В.Ю., Нестеровский Ю.Е., Осипова Г.Н. и др. Эпилептиформная активность у детей без эпилепсии: клинико-электроэнцефалографические корреляции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2006;6:42–6. [Nogovitsyn V.Yu., Nesterovskiy Yu.E., Osipova G.N. et al. Epileptiform activity in children without epilepsy: clinical and electroencephalographic correlations. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2006;6:42–6. (In Russ.)].
5. Akshoomoff N., Farid N., Courchesne E., Haas R. Abnormalities on the neurological examination and EEG in young children with pervasive developmental disorders. J Autism Dev Disord 2007;37(5):887–93. PMID: 17048091. DOI: 10.1007/s10803-006-0216-9.
6. Amiet C., Gourfinkel-An I., Bouzamondo A. et al. Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence from a meta-analysis. Biol Psychiatry 2008;64(7):577–82. PMID: 18565495. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.04.030.
7. Amiet C., Gourfinkel-An I., Laurent C. et al. Epilepsy in simplex autism pedigrees is much lower than the rate in multiplex autism pedigrees. Biol Psychiatry 2013;74(3):e3–4. PMID: 23507000. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.01.037.
8. Baird G., Robinson R.O., Boyd S., Charman T. Sleep electroencephalograms in young children with autism with and without regression. Dev Med Child Neurol 2006;48(7):604–8. PMID: 16780632. DOI: 10.1017/S0012162206001265.
9. Berg A.T., Caplan R., Hesdorffer D.C. Psychiatric and neurodevelopmental disorders in childhood-onset epilepsy. Epilepsy Behav 2011;20(3):550–5. PMID: 21315660. DOI: 10.1016/j.yebeh.2010.12.038.
10. Berg A.T., Plioplys S., Tuchman R. Risk and correlates of autism spectrum disorder in children with epilepsy: a community-based study. J Child Neurol 2011;26(5):537–47. PMID: 21421903. DOI: 10.1177/0883073810384869.
11. Berg A.T., Langfitt J.T., Testa F.M. et al. Global cognitive function in children with epilepsy: a community-based study. Epilepsia 2008;49(4):608–14. PMID: 18070088. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01461.x.
12. Berg A.T., Plioplys S. Epilepsy and autism: is there a special relationship? Epilepsy Behav 2012;23(3):193–8. PMID: 22381386.
13. Besag F.M.C. Epilepsy in patients with autism links, risks and treatment challenges. Neuropsychiatr Dis Treat 2018;14:1–10. PMID: 29296085. DOI: 10.2147/NDT.S120509.
14. Bitton J.Y., Demos M., Elkouby K. et al. Does treatment have an impact on incidence and risk factors for autism spectrum disorders in children with infantile spasms? Epilepsia 2015;56(6):856–63. PMID: 25944453. DOI: 10.1111/epi.12997.
15. Bolton P.F., Park R.J., Higgins J.N. et al. Neuro-epileptic determinants of autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. Brain 2002;125(Pt 6):1247–55. PMID: 12023313.
16. Bolton P.F., Carcani-Rathwell I., Hutton J. et al. Epilepsy in autism: features and correlates. Br J Psychiatry J Ment Sci 2011;198(4):289–94. PMID: 21972278. DOI: 10.1192/bjp.bp.109.076877.
17. Bray P.F., Wiser W.C. Evidence for a genetic etiology of temporal-central abnormalities in focal epilepsy. N Engl J Med 1964;271:926–33. PMID: 14197414. DOI: 10.1056/NEJM196410292711803.
18. Cavazzuti G.B., Cappella L., Nalin A. Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children. Epilepsia 1980;21(1):43–55. PMID: 6766393.
19. Chez M.G., Chang M., Krasne V. et al. Frequency of epileptiform EEG abnormalities in a sequential screening of autistic patients with no known clinical epilepsy from 1996 to 2005. Epilepsy Behav 2006;8(1):267–71. PMID: 16403678. DOI: 10.1016/j.yebeh.2005.11.001.
20. Clarke D.F., Roberts W., Daraksan M. et al. The prevalence of autistic spectrum disorder in children surveyed in a tertiary care epilepsy clinic. Epilepsia 2005;46(12):1970–7. PMID: 16393164. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2005.00343.x.
21. Cohen D., Pichard N., Tordjman S. et al. Specific genetic disorders and autism: clinical contribution towards their identification. J Autism Dev Disord 2005;35(1):103–16. PMID: 15796126.
22. Corradi A., Fadda M., Piton A. et al. SYN2 is an autism predisposing gene: loss-of-function mutations alter synaptic vesicle cycling and axon outgrowth. Hum Mol Genet 2014;23(1):90–103. PMID: 23956174. DOI: 10.1093/hmg/ddt401.
23. Danielsson S., Gillberg I.C., Billstedt E. et al. Epilepsy in young adults with autism: a prospective population-based follow-up study of 120 individuals diagnosed in childhood. Epilepsia 2005;46(6):918–23. PMID: 15946331. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2005.57504.x.
24. Danielsson S., Viggedal G., Steffenburg S. et al. Psychopathology, psychosocial functioning, and IQ before and after epilepsy surgery in children with drug-resistant epilepsy. Epilepsy Behav 2009;14(2):330–7. PMID: 19026763. DOI: 10.1016/j.yebeh.2008.10.023.
25. Dawson A.J., Cox J., Hovanes K., Spriggs E. PWS/AS MS-MLPA confirms maternal origin of 15q11.2 microduplication. Case Rep Genet 2015;2015:474097.
26. Deonna T., Roulet-Perez E. Epilepsy and autistic disorders. In: The neuropsychiatry of epilepsy. Eds.: Trimble M., Schmitz B. 2nd edn. Cambridge University Press, 2011. Pp. 24–38.
27. De Rubeis S., He X., Goldberg A.P. et al. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. Nature 2014;515:209–15. PMID: 25363760. DOI: 10.1038/nature13772.
28. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th edn. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
29. Doose H. EEG in childhood epilepsy. London: John Libbey Eurotext, 2003. Pp. 72–80.
30. Doose H., Brigger-Heuer B., Neubauer B. Children with focal sharp waves: clinical and genetic aspects. Epilepsia 1997;38(7):788–96. PMID: 9579906.
31. Doshi-Velez F., Ge Y., Kohane I. Comorbidity clusters in autism spectrum disorders: an electronic health record time-series analysis. Pediatrics 2014;133(1):e54–63. PMID: 24323995. DOI: 10.1542/peds.2013-0819.
32. Ekinici O., Arman A.R., Işık U. et al. EEG abnormalities and epilepsy in autistic spectrum disorders: clinical and familial

- correlates. *Epilepsy Behav* 2010;17(2):178–82. PMID: 20042370. DOI: 10.1016/j.yebeh.2009.11.014.
33. Fisher B., Dezort C., Nordli D.R., Berg A.T. Routine developmental and autism screening in an epilepsy care setting. *Epilepsy Behav* 2012;24(4):488–92. PMID: 22789633. DOI: 10.1016/j.yebeh.2012.06.006.
34. Gabis L., Pomeroy J., Andriola M.R. Autism and epilepsy: cause, consequence, comorbidity, or coincidence? *Epilepsy Behav* 2005;7(4):652–6. PMID: 16246635. DOI: 10.1016/j.yebeh.2005.08.008.
35. Gkogkas C.G., Khoutorsky A., Ran I. et al. Autism-related deficits via dysregulated eIF4E-dependent translational control. *Nature* 2013;493(7432):371–7. PMID: 23172145. DOI: 10.1038/nature11628.
36. Hara H. Autism and epilepsy: a retrospective follow-up study. *Brain Dev* 2007;29(8):486–90. PMID: 17321709. DOI: 10.1016/j.braindev.2006.12.012.
37. Hartley-McAndrew M., Weinstock A. Autism spectrum disorder: correlation between aberrant behaviors, EEG abnormalities and seizures. *Neurol Int* 2010;2(1):e10. PMID: 21577334. DOI: 10.4081/ni.2010.e10.
38. Hashimoto T., Sasaki M., Sugai K. et al. Paroxysmal discharges on EEG in young autistic patients are frequent in frontal regions. *J Med Invest* 2001;48(3–4):175–80. PMID: 11694957.
39. Helbig I., Scheffer I.E., Mulley J.C., Berkovic S.F. Navigating the channels and beyond: unravelling the genetics of the epilepsies. *Lancet Neurol* 2008;7(3):231–45. PMID: 18275925. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70039-5.
40. Holder J.L., Quach M.M. The spectrum of epilepsy and electroencephalographic abnormalities due to SHANK3 loss of function mutations. *Epilepsia* 2016;57(10):1651–9. PMID: 27554343. DOI: 10.1111/epi.13506.
41. Hughes J.R., Melyn M. EEG and seizures in autistic children and adolescents: further findings with therapeutic implications. *Clin EEG Neurosci* 2005;36(1):15–20. PMID: 15683193. DOI: 10.1177/155005940503600105.
42. Jeavons P.M. The Electro-encephalogram in blind children. *Br J Ophthalmol* 1964;48:83–101. PMID: 14189747.
43. Jeste S.S., Tuchman R. Autism spectrum disorder and epilepsy: two sides of the same coin? *J Child Neurol* 2015;30(14):1963–71. PMID: 26374786. DOI: 10.1177/0883073815601501.
44. Jeste S.S., Wu J.Y., Senturk D. et al. Early developmental trajectories associated with ASD in infants with tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2014;83(2):160–8. PMID: 24920850. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000568.
45. Kanemura H., Aihara M., Aoki S. et al. Development of the prefrontal lobe in infants and children: a three-dimensional magnetic resonance volumetric study. *Brain Dev* 2003;25(3):195e9. PMID: 12689699.
46. Kanemura H., Sano F., Tando T. et al. Can EEG characteristics predict development of epilepsy in autistic children? *Eur J Paediatr Neurol* 2013;17(3):232–7. PMID: 23122323. DOI: 10.1016/j.ejpn.2012.10.002.
47. Kanner L. Follow-up study of eleven autistic children originally reported in 1943. *J Autism Child Schizophr* 1971;1(2):119–45.
48. Kawasaki Y., Yokota K., Shinomiya M. et al. Brief report. Electroencephalographic paroxysmal activities in the frontal area emerged in middle childhood and during adolescence in a follow-up study of autism. *J Autism Dev Disord* 1997;27(5):605–20. PMID: 9403375.
49. Kim H.L., Donnelly J.H., Nournay 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. PMID: 16499766. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00434.x.
50. Kurokawa T., Yokomizo Y., Lee S., Kusuda T. Clinical features of epilepsy with pervasive developmental disorder. *Brain Dev* 2010;32:764e8. PMID: 20708864. DOI: 10.1016/j.braindev.2010.05.008.
51. Levy S.E., Giarelli E., Lee L.C. et al. Autism spectrum disorder and co-occurring developmental, psychiatric, and medical conditions among children in multiple populations of the United States. *J Dev Behav Pediatr* 2010;31(4):267–75. PMID: 20431403. DOI: 10.1097/DBP.0b013e3181d5d03b.
52. Matsuo M., Maeda T., Sasaki K. et al. Frequent association of autism spectrum disorder in patients with childhood onset epilepsy. *Brain Dev* 2010;32(9):759–63. PMID: 20542395. DOI: 10.1016/j.braindev.2010.05.005.
53. McCue L., Flick L., Twyman K. et al. Prevalence of non-febrile seizures in children with idiopathic autism spectrum disorder and their unaffected siblings: a retrospective cohort study. *BMC Neurol* 2016;16(1):245. PMID: 27894273. DOI: 10.1186/s12883-016-0764-3.
54. Miles J.H., Takahashi T.N., Bagby S. et al. Essential versus complex autism: Definition of fundamental prognostic subtypes. *Am J Med Genet* 2005;135(2):171–80. PMID: 15887228. DOI: 10.1002/ajmg.a.30590.
55. Miyajima T., Kimura N., Kumada T. et al. Epilepsy in pervasive developmental disorder without brain MRI abnormalities. *Brain Dev* 2011;33(6):504e7. PMID: 20863637. DOI: 10.1016/j.braindev.2010.08.014.
56. Ošlejšková H., Dusek L., Makovska A. et al. Complicated relationship between autism with regression and epilepsy. *Neuroendocrinol Lett* 2008;29(4):558–70. PMID: 18766162.
57. Paciorkowski A.R., Thio L.L., Rosenfeld J.A. et al. Copy number variants and infantile spasms: evidence for abnormalities in ventral forebrain development and pathways of synaptic function. *Eur J Hum Genet* 2011;19(12):1238–45. PMID: 21694734. DOI: 10.1038/ejhg.2011.121.
58. Parmeggiani A., Barcia G., Posar A. Epilepsy and EEG paroxysmal abnormalities in autism spectrum disorders. *Brain Dev* 2010;32(9):783–9. PMID: 20691552. DOI: 10.1016/j.braindev.2010.07.003.
59. Pavone P., Incorpora G., Fiumara A. et al. Epilepsy is not a prominent feature of primary autism. *Neuropediatrics* 2004;35(4):207–10. PMID: 15328558. DOI: 10.1055/s-2004-821079.
60. Pavone P., Striano P., Falsaperla R. et al. Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: what we know in 2013. *Brain Dev* 2014;36(9):739–51. PMID: 24268986. DOI: 10.1016/j.braindev.2013.10.008.
61. Plioplys S., Dunn D.W., Caplan R. 10-year research update review: psychiatric problems in children with epilepsy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(11):1389–402. PMID: 18049289. DOI: 10.1097/chi.0b013e31815597fc.
62. Rantanen K., Eriksson K., Nieminen P. Cognitive impairment in preschool children with epilepsy. *Epilepsia* 2011;52(8):1499–505. PMID: 21569019. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03092.x.
63. Reilly C., Atkinson P., Das K.B. et al. Neurobehavioral comorbidities in children with active epilepsy: a population-based study. *Pediatrics* 2014;133(6):e1586–93. PMID: 24864167. DOI: 10.1542/peds.2013-3787.
64. Robert C., Pasquier L., David D. et al. Role of genetics in the etiology of autistic spectrum disorder: towards a hierarchical diagnostic strategy. *Int J Mol Sci* 2017;18(3):618. PMID: 28287497. DOI: 10.3390/ijms18030618.
65. Rossi P.G., Posar A., Parmeggiani A. Epilepsy in adolescents and young adults with autistic disorder. *Brain Dev* 2000;22(2):102–6. PMID: 10722961.
66. Rosti R.O., Sadek A.A., Vaux K.K., Gleeson J.G. The genetic landscape of autism spectrum disorders. *Dev Med. Child Neurol* 2014;56(1):12–8. PMID: 24116704. DOI: 10.1111/dmcn.12278.
67. Russ S.A., Larson K., Halfon N. A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder. *Pediatrics* 2012;129(2):256–64.

- PMID: 22271699. DOI: 10.1542/peds.2010-1371.
68. Rutter M., Lockyer L.A. A five to fifteen follow-up study of infantile psychosis. I. Description of sample. *Br J Psychiatry* 1967;113(504):1169–82. PMID: 6075451.
 69. Saemundsen E., Ludvigsson P., Rafnsson V. Risk of autism spectrum disorders after infantile spasms: A population-based study nested in a cohort with seizures in the first year of life. *Epilepsia* 2008;49(11):1865–70. PMID: 18557779. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01688.x.
 70. Sanders S.J., Murtha M.T., Gupta A.R. et al. De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature* 2012;485(7397):237–41. PMID: 22495306. DOI: 10.1038/nature10945.
 71. Sansa G., Carlson C., Doyle W. et al. Medically refractory epilepsy in autism. *Epilepsia* 2011;52(6):1071–5. PMID: 21671922. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03069.x.
 72. Schaefer G.B. Clinical genetic aspects of autism spectrum disorders. *Int J Mol Sci* 2016;17(2):180. PMID: 26840296. DOI: 10.3390/ijms17020180.
 73. Sener E.F., Canatan H., Ozkul Y. Recent advances in autism spectrum disorders: applications of whole exome sequencing technology. *Psychiatry Invest* 2016;13(3):255–64.
 74. Srivastava S., Sahin M. Autism spectrum disorder and epileptic encephalopathy: common causes, many questions. *J Neurodev Disord* 2017;9:23. PMID: 28649286. DOI: 10.1186/s11689-017-9202-0.
 75. Steinman K.J., Spence S.J., Ramocki M.B. et al. 16p11.2 deletion and duplication: Characterizing neurologic phenotypes in a large clinically ascertained cohort. *Am J Med Genet* 2016;170(11):2943–55. DOI: 10.1002/ajmg.a.37820.
 76. Strasser L., Downes M., Kung J. et al. Prevalence and risk factors for autism spectrum disorder in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2018;60(1):19–29. PMID: 29119560. DOI: 10.1111/dmcn.13598.
 77. Tordjman S., Cohen D., Anderson G.M. et al. Reframing autism as a behavioral syndrome and not a specific mental disorder: Implications of genetic and phenotypic heterogeneity. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;80:210. PMID: 28153685. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.01.030.
 78. Ünal Ö., Özcan Ö., Öner Ö. et al. EEG and MRI findings and their relation with intellectual disability in pervasive developmental disorders. *World J Pediatr* 2009;5(3):196–200. PMID: 19693463. DOI: 10.1007/s12519-009-0037-y.
 79. Varcin K., Nelson C.A., Ko J. et al. Visual evoked potentials as a readout of cortical function in infants with tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2016;31(2):195–202. PMID: 26018199. DOI: 10.1177/0883073815587328.
 80. Vasconcellos E., Wyllie E., Sullivan S. et al. Mental retardation in pediatric candidates for epilepsy surgery: the role of early seizure onset. *Epilepsia* 2001;42(2):268–74. PMID: 11240601.
 81. Viscidi E.W., Johnson A.L., Spence S.J. et al. The association between epilepsy and autism symptoms and maladaptive behaviors in children with Autism Spectrum Disorder. *Autism* 2014;18(8):996–1006.
 82. Viscidi E.W., Triche E.W., Pescosolido M.F. et al. Clinical characteristics of children with autism spectrum disorder and co-occurring epilepsy. *PLoS One* 2013;8(7):e677–97.
 83. Warwick T.C., Griffith J., Reyes B. et al. Effects of vagus nerve stimulation in a patient with temporal lobe epilepsy and Asperger syndrome: case report and review of the literature. *Epilepsy Behav* 2007;10(2):344–7. PMID: 17300990. DOI: 10.1016/j.yebeh.2007.01.001.
 84. White P.T., DeMyer W., DeMyer M. EEG abnormalities in early childhood schizophrenia; A double-blind study of psychiatrically disturbed and normal children during promazine sedation. *Am J Psychiatry* 1964;120:950–8. PMID: 14138845. DOI: 10.1176/ajp.120.10.950.
 85. Wong M. Animal models of focal cortical dysplasia and tuberous sclerosis complex: recent progress toward clinical applications. *Epilepsia* 2009;50(Suppl 9):34–44. PMID: 19761452. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02295.x.
 86. Wong M. Mammalian target of rapamycin (mTOR) activation in focal cortical dysplasia and related focal cortical malformations. *Exp Neurol* 2013;244:22–26. PMID: 22015915. DOI: 10.1016/j.expneurol.2011.10.002.
 87. Yasuhara A. Correlation between EEG abnormalities and symptoms of autism spectrum disorder (ASD). *Brain Dev* 2010;32(10):791–8. PMID: 20826075. DOI: 10.1016/j.braindev.2010.08.010.

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

Синдром Веста: отдаленные исходы в зависимости от этиологии и лечения (обзор литературы)

Т.М. Прыгунова

Отделение для детей с поражением ЦНС и нарушением психики ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница»; Россия, 603136 Нижний Новгород, ул. Ванеева, 211

Контакты: Татьяна Михайловна Прыгунова p-tanchita@ya.ru

Синдром Веста является тяжелой формой эпилепсии детского возраста вследствие сложности контроля приступов и в связи с задержкой умственного развития. Заболевание характеризуется особым типом приступов в виде инфантильных спазмов, гипсаритмией на электроэнцефалограмме и задержкой психомоторного развития. Установление этиологии заболевания может повлиять на его прогноз и выбор терапии. Выделен ряд прогностически значимых факторов: этиология, наличие патологических неврологических знаков, наличие других видов эпилептических приступов до и после развития эпилептических спазмов, ответ на начало терапии независимо от вида препарата. Трудности установления диагноза и длительное обследование на амбулаторном этапе приводят к персистенции гипсаритмии и ухудшают прогноз. Отсутствие единых стандартов терапии обуславливает различия по исходам заболевания в разных регионах. Несмотря на длительную историю изучения синдрома Веста, многие вопросы остаются нерешенными. Дальнейшие исследования могут помочь в выборе оптимальной терапии и сроков динамического наблюдения, а также способствовать улучшению прогноза заболевания.

Ключевые слова: эпилепсия, синдром Веста, инфантильные спазмы, этиология, исходы, гипсаритмия, прогностические факторы

Для цитирования: Прыгунова Т.М. Синдром Веста: отдаленные исходы в зависимости от этиологии и лечения (обзор литературы). Русский журнал детской неврологии 2018;13(4):53–63.

DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-4-53-63

WEST SYNDROME: LONG-TERM OUTCOMES DEPENDING ON ETIOLOGY AND TREATMENT (LITERATURE REVIEW)

T.M. Prygunova

Department for Children with CNS Lesions and Mental Disorders, Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital; 211 Vaneeva St., Nizhny Novgorod 603136, Russia

West syndrome is a severe form of childhood epilepsy associated with drug-resistant seizures and intellectual disability. The disease is characterized by specific seizures called infantile spasms, hypsarrhythmia on the electroencephalogram, and delayed psychomotor development. The identification of the disease etiology may affect the prognosis and the choice of therapy. The following prognostic factors have been described so far: etiology, abnormal neurological signs, presence of other epileptic seizures before and after epileptic spasms, response to therapy regardless of the drug type. Difficulties associated with the diagnosis of West syndrome and long-term examination in outpatient settings lead to persistence of hypsarrhythmia and worsen the prognosis. Lack of universal standards for IS therapy results in significant differences in treatment outcomes observed in different regions. Despite significant efforts made towards studying West syndrome, many aspects are still poorly understood. Further studies are needed to help physicians in choosing an optimal treatment strategy and appropriate duration of follow-up as well as to improve the disease prognosis.

Key words: epilepsy, West syndrome, infantile spasms, etiology, outcomes, hypsarrhythmia, prognostic factors

For citation: Prygunova T.M. West syndrome: long-term outcomes depending on etiology and treatment (literature review). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2018;13(4):53–63.

Синдром Веста является «одной из катастрофических форм эпилепсии детского возраста» вследствие сложности контроля приступов и задержки умственного развития [56]. Впервые данное заболевание описал английский педиатр W.J. West в 1841 г. в журнале Lancet на примере собственного сына [3, 32]. Заболеваемость составляет около 2–3 случаев на 10 000

живорожденных. Ее пик приходится на первые 6 месяцев жизни, а на возраст старше 1 года — только 10 % случаев дебюта [39, 60].

Синдром Веста — младенческая эпилептическая энцефалопатия, характеризующаяся триадой симптомов: инфантильными спазмами, изменениями на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) в виде гипсаритмии

и задержкой психомоторного развития [3, 16]. Инфантильные спазмы — быстрые сокращения мышц продолжительностью 1–2 с, занимающие по своей скорости промежуточное положение между миоклоническими и тоническими [2, 16]. Как правило, они внезапные, двусторонние и симметричные, с вовлечением мышц шеи, туловища и конечностей. Тип приступа зависит от групп вовлекающихся мышц (сгибатели или разгибатели) и выраженности сокращений [3, 58]. Приступ может быть кратковременным в виде внезапной остановки поведенческой активности или подергивания глазных яблок, может маскироваться под рефлекс Моро и часто сопровождается вегетативной симптоматикой [11, 28]. Судороги могут быть одиночными, но чаще объединяются в серии и связаны с засыпанием или пробуждением ребенка. Во время или после серии инфантильных спазмов отмечаются раздражительность и плач младенца [16, 22]. Особые изменения на ЭЭГ в виде гипсаритмии (от греч. «гипсос» — высокий) впервые были описаны супругами F.A. Gibbs и E.L. Gibbs в 1952 г. и представляют собой дезорганизованный паттерн очень высокой амплитуды [3, 56]. Несмотря на наличие четких критериев, диагноз синдрома Веста может быть установлен при наличии на ЭЭГ картины модифицированной гипсаритмии или при ее отсутствии в случае инфантильных спазмов с характерным иктальным паттерном [3, 9, 50].

Крайне важно установить этиологию синдрома Веста, что позволит правильно подобрать специфическую терапию и улучшить прогноз [51, 56]. Тщательное клиническое обследование может выявить ряд специфических заболеваний, таких как факотомозы (нейрофиброматоз, туберозный склероз), церебральный паралич или синдром Дауна [29, 42, 56]. Такие методы, как компьютерная томография, магнитно-резонансная томография (МРТ) и позитронно-эмиссионная томография, позволяют диагностировать врожденные аномалии развития, травмы головного мозга, нейроинфекции, опухоли, дегенеративные заболевания, которые служат причиной синдрома Веста у 70 % больных [56, 58, 63]. Однако у 5–20 % пациентов МРТ не выявляет эпилептогенных нарушений, и такие больные нуждаются в применении дополнительных методов диагностики [46, 63]. Генетические методы позволяют выявить хромосомные и метаболические синдромы, которые также могут служить причиной синдрома Веста [29, 41, 55].

После полного обследования более чем у 70 % детей удается установить причину заболевания [56, 63]. Среди этиологических факторов наиболее распространенными исследователи считают перинатальные поражения нервной системы и церебральные мальформации. Согласно данным М. Юре

и соавт., перинатальные поражения диагностированы у 20 из 50 детей с синдромом Веста. В работах В.Р. Mohamed и соавт., G. Karvelas и соавт. данный этиологический фактор отмечен у 18 из 75 и у 9 из 80 пациентов соответственно. Церебральные мальформации в указанных выше группах детей были выявлены у 21 пациента (7 из них имели фокальные кортикальные дисплазии) по данным G. Karvelas и соавт. и у 10 пациентов по данным М. Юре и В.Р. Mohamed соответственно. При этом во всех исследованиях частота туберозного склероза составляла 6–8 % (3 ребенка в группе М. Юре и соавт., 7 — в группе G. Karvelas и соавт., 6 — в группе В.Р. Mohamed и соавт.) [24, 27, 36].

В лечении синдрома Веста применяют медикаментозную терапию, кетогенную диету и хирургическое вмешательство [21, 26, 33, 57]. Препаратами выбора служат традиционные антиэпилептические препараты (АЭП), такие как вальпроевая кислота, вигабатрин*, бензодиазепины, гормоны (преднизолон, гидрокортизон, адренотропный гормон (АКТГ)*), препараты метаболического действия (пиридоксин, иммуноглобулин) [8, 15, 23, 44, 49]. Однако, несмотря на большой мировой опыт лечения, не существует единого подхода к выбору препарата 1-й линии, дозам назначаемых средств и продолжительности терапии [43, 54].

Целью терапии служат купирование приступов, блокирование интериктальной эпилептиформной активности и улучшение психического развития ребенка [14, 30]. Исходы у детей с синдромом Веста различны и зависят от этиологии, времени дебюта заболевания и начала лечения [13, 51].

В своей статье R. Riikonen (2010), рассматривая вопросы влияния этиологии и лечения на исход инфантильных спазмов, описала ряд критериев, которые можно считать прогностически благоприятными [52]. К ним она отнесла криптогенную этиологию, возраст начала заболевания ≥ 4 мес, отсутствие атипичных и фокальных приступов, отсутствие асимметричных изменений на ЭЭГ, раннее начало лечения, ранний и стойкий ответ на терапию. Исследование показало, что благоприятный исход может быть достигнут не только при криптогенной форме заболевания, а о прогнозе можно говорить уже при первом клиническом осмотре пациента [37, 52].

S. Yilmaz и соавт. (2016) ретроспективно обследовали 216 больных с синдромом Веста с различной этиологией, демографическими особенностями, схемами лечения, исходами развития и течения приступов с целью выявления предикторов исхода данной патологии [64]. Они учитывали этиологию, возраст начала заболевания, асимметрию спазма, время от начала заболевания до начала терапии, а также пол, наличие патологических неврологических симптомов,

* Препарат не зарегистрирован в РФ.

выявление других видов эпилептических приступов до развития эпилептических спазмов и появление других приступов, кроме спазмов (независимо от сроков их прекращения). Особое внимание уделяли терапии — выбору препарата 1-й линии и ответу на стартовую терапию независимо от выбора АЭП [52, 64]. В ходе исследования было выявлено, что после 2 лет наблюдения только 12 % пациентов имели нормальное развитие, 90 % нуждались в постоянном приеме АЭП вследствие сохранения приступов. В подгруппе детей с симптоматической формой заболевания среди этиологических факторов преобладали гипоксия (29 % случаев), нарушения обмена веществ (11 %), инфекционные заболевания (9 %), нарушения развития мозга (8 %). В результате исследования 5 из 10 прогностических факторов были определены как значимые: этиология, наличие патологических неврологических симптомов, возникновение других видов эпилептических приступов до и после появления эпилептических спазмов, ответ на начало терапии независимо от 1-го выбранного АЭП [64].

На прогностическую роль этиологии еще в 1993 г. обратили внимание О. Dulac и соавт. В исследовании этих авторов у 30 из 45 пациентов с криптогенной формой синдрома Веста при наблюдении в течение более 2 лет было отмечено нормальное психомоторное развитие и достигнута клиническая ремиссия [13]. Особенности картины заболевания у данных пациентов с благоприятным исходом характеризовались отсутствием значительного регресса психического развития, сохранением зрительной функции, отсутствием очаговых интериктальных аномалий на ЭЭГ после внутривенного введения диазепама и повторным появлением гипсаритмии между последовательными спазмами кластера (требуется регистрация ЭЭГ при серии спазмов). Благоприятный исход у этих детей позволил предположить, что у них отсутствовало поражение коры головного мозга. Данный тип синдрома Веста можно считать идиопатическим, и при его обнаружении можно предполагать благоприятный исход терапии [13, 40].

D. Nikolic и соавт. в проспективном исследовании 65 детей в возрасте 6–30 мес с идиопатической, симптоматической и криптогенной формами синдрома Веста показали, что наилучшие результаты психомоторного развития спустя 12 и 24 мес наблюдаются в группе детей с идиопатической формой заболевания [40].

Особое внимание уделяется времени установления диагноза и начала терапии [6, 52, 64]. Учитывая малую выраженность приступов и сохранность сознания, при осмотре легко пропустить дебют заболевания, что приводит к увеличению времени диагностики и отдаляет начало лечения [6, 38, 61]. Позднее начало лечения служит предиктором неблагоприятного исхода независимо от наличия когнитивного дефицита до начала инфантильных спазмов [6, 20].

S. Hamano и соавт. (2007) при наблюдении и изучении медицинской документации 32 пациентов с синдромом Веста в течение >1 года в качестве прогностических критериев учитывали отсроченное начало терапии, данные ЭЭГ и эволюцию приступов. Для исследования были выбраны дети от нормально протекавших беременностей, имевшие криптогенную форму заболевания, с развитием кластеров инфантильных спазмов до 3 лет, гипсаритмией на ЭЭГ, отсутствием очаговой патологии при неврологическом обследовании и нормальными результатами МРТ головного мозга. При этом средний возраст дебюта составил $5,8 \pm 3,0$ мес, средний период наблюдения — $96,4 \pm 54,6$ мес, средний возраст пациентов на момент оценки исхода — $8,6 \pm 4,7$ года. Для лечения применяли препараты вальпроевой кислоты, клоназепама, АКТГ. Раннюю эффективность терапии оценивали по отсутствию спазмов в течение ≥ 28 дней с момента последнего приступа. Для оценки отдаленных результатов лечения проводили ЭЭГ в динамике до начала терапии, после купирования приступов и далее каждые 6 мес с целью установления времени редукции гипсаритмии, возобновления эпилептиформной активности на фоне лечения, оценки эволюционных изменений и топографического распределения пароксизмальных разрядов. Всех пациентов разделили на 2 группы: больные с нормальным развитием ($n = 12$) и отставанием в развитии ($n = 20$). При этом степень умственной отсталости во 2-й группе не коррелировала с возрастом дебюта спазмов и их продолжительностью, но отмечалась достоверная корреляция худшего исхода с отсроченной терапией. Во 2-й группе детей чаще возникали рецидивы судорожных приступов. Эволюция данных ЭЭГ показала, что пароксизмальные разряды вновь появлялись в лобных областях. В группе детей с отставанием в развитии чаще развивались и другие виды приступов. В этой группе также отмечалась большая частота фокальной эпилепсии. Полученные результаты позволили предположить, что повторное появление пароксизмальных разрядов в лобных областях может быть связано с наличием структурных поражений мозга в этих областях (которые не были определены на данный момент), влияющим не только на течение синдрома Веста, но и на когнитивное развитие детей [20].

По данным G. Karvelas и соавт., в группе из 80 обследованных детей интервал до начала терапии составлял ≥ 1 мес, что наблюдалось преимущественно у детей с криптогенными формами заболевания. Однако у части детей этой группы отмечен достаточно благоприятный исход, несмотря на длительность спазмов и гипсаритмии. И хотя у 61 % детей сохранялись эпилептические приступы после ремиссии спазмов, ни в одном случае не было зарегистрировано исхода в синдром Леннокса–Гасто. По результатам данного

исследования, среди симптоматических форм можно выделить несколько, при которых прогноз будет более благоприятным. К ним были отнесены туберозный склероз, синдром Айкарди и трисомия по 21-й хромосоме [27].

В последнее десятилетие исследуется влияние гипсаритмии и ее продолжительности до начала терапии на интеллектуальное развитие ребенка [20, 47]. При ретроспективном исследовании 48 детей в возрасте 3–13 лет с проведением психологического тестирования Z.R. Primes и соавт. в качестве наиболее важного прогностического фактора выделили не этиологию, а именно продолжительность гипсаритмии. Так, у 18 детей выявили криптогенную форму заболевания с типичной гипсаритмией на ЭЭГ, у 30 — симптоматическую с модифицированной гипсаритмией, классифицируемой в 15 случаях как мультифокальная, в 10 — как псевдопериодическая и в 5 — как односторонняя. Отсроченное на 1–2 нед лечение зарегистрировано в 25 случаях, на 3–4 нед — в 10 случаях. Эпилептические спазмы прекратились в течение 1 мес лечения у 23 детей. При дальнейшем наблюдении 15 детей имели нормальное психическое развитие (в том числе и пограничное с нормой). Авторами установлена корреляция между продолжительностью гипсаритмии >3 нед и отставанием в психическом развитии [47].

При оценке исходов синдрома Веста ряд авторов обращают пристальное внимание на нарушение зрительного и слухового развития [18, 19, 35, 48]. При динамическом наблюдении в течение 2 лет за 21 ребенком с проведением комплексной оценки (ЭЭГ-мониторирование, вызванные зрительные и слуховые потенциалы) F. Guzzetta и соавт. (2008) установили корреляцию между нейросенсорными нарушениями и развитием ребенка на протяжении всего дальнейшего периода наблюдения. Кроме того, нарушение зрительной функции служило предиктором неблагоприятного исхода развития ребенка [18]. В течение первых 2 мес с момента появления клиники синдрома Веста зрительные нарушения связывали с дезорганизацией медленного сна, а не с формированием гипсаритмии. Спустя 2 мес на развитие зрительного анализатора оказывали влияние оба фактора [35, 48]. У детей с криптогенной формой заболевания и туберозным склерозом на фоне терапии и достижения контроля над приступами отмечено улучшение зрительной функции, тогда как при симптоматических формах с преимущественным поражением базальных ганглиев, зрительной лучистости и затылочной коры изменения зрительной функции чаще имели необратимый характер. Несмотря на небольшое влияние гипсаритмии в дебюте, ее длительная персистенция, как и резистентность приступов к терапии, является предиктором худшего развития зрительного анализатора [35].

Также в исследованиях показано, что зрительная функция нарушается при дебюте инфантильных спазмов, и это проявляется не только в нарушении движений глаз, фиксации взора и слежения, но и в ухудшении кортикально опосредованных функций, таких как острота зрения, изменение полей зрения, зрительное сосредоточение [10, 25]. Позднее начало лечения ухудшает прогноз развития зрительной функции, а зрительные нарушения при синдроме Веста, вероятнее всего, связаны с совпадением возраста созревания анализатора и дебюта инфантильных спазмов [19, 20].

Изменение функции слуха при синдроме Веста изучено меньше. Не показано существенной корреляции между слуховыми потенциалами и паттернами ЭЭГ [7]. При исследовании вызванных слуховых потенциалов у детей выявлено нарушение созревания височной доли, которое является вероятным осложнением синдрома Веста вследствие связанного с ним дефекта нейропластичности [62].

Конечной целью терапии является улучшение психического развития больного ребенка. Единого взгляда на выбор оптимального препарата нет. Стероиды и вигабатрин служат препаратами первого выбора в Европе для лечения инфантильных спазмов [4, 34]. В проспективном исследовании UKISS (N. Maheshwari и соавт., 2008) краткосрочный результат гормонотерапии был лучше, чем исход применения вигабатрина (туберозный склероз исключали из исследования). Тем не менее число пациентов, у которых удалось достичь стойкой ремиссии (продолжительностью ≥3–4 мес), в различных исследованиях сходно. Наиболее прогностически ценным фактором когнитивного исхода у детей с криптогенными спазмами, вероятно, является ранний ответ на лечение. Несмотря на хороший клинический результат, стероидная терапия сопровождается большим количеством побочных эффектов. Однако и при применении вигабатрина есть риск появления необратимых дефектов полей зрения [4, 34, 49, 52].

M. Djuric и соавт. (2014) в проспективном исследовании оценили эффект вигабатрина как препарата 1-й линии лечения синдрома Веста у 180 детей с инфантильными спазмами. После первоначальной оценки и 48-часового периода наблюдения с подсчетом количества спазмов вводили вигабатрин по единому протоколу. Через 14 дней у всех детей изучали первичный исход в зависимости от типа приступов и эпилептических синдромов. При анализе отдаленных результатов учитывали неврологический статус, развитие эпилепсии в последующем, психомоторное развитие и когнитивные функции. После применения вигабатрина спазмы прекратились у 101 (56,9 %) больного в среднем в течение 5 дней. Лучший ответ на терапию отмечен у пациентов с нормальным развитием до дебюта спазмов. При наблюдении в течение

2,4–18,9 года (в среднем 10,6) 38,1 % больных, получавших вигабатрин, имели тяжелую неврологическую дисфункцию, 42 % страдали эпилепсией, а 42,2 % имели нарушения когнитивных функций. Группы пациентов с синдромом Веста симптоматической этиологии и пациентов с нарушениями в неврологическом статусе продемонстрировали худший исход, чем больные криптогенной и идиопатической групп (85,1 и 81,6 % по сравнению с 14,9 и 0 % соответственно). При идиопатической форме заболевания пациенты, получавшие вигабатрин, не имели интеллектуальных нарушений, за исключением 1 пациента с пограничной познавательной функцией [12]. Высокая прогностическая роль этиологии и первичного развития ребенка до дебюта спазмов подтверждена и в ряде других публикаций [13, 52, 61]. Отдаленные результаты у пациентов, получавших вигабатрин, были схожими с результатами у пациентов, получавших АКТГ или кортикостероиды. Долгосрочный прогноз при идиопатических формах на фоне применения вигабатрина был благоприятным [12].

По данным В.Р. Mohamed и соавт. (2011), при ретроспективном исследовании 75 пациентов с синдромом Веста препаратами 1-й линии были преимущественно вигабатрин ($n = 54$), стероиды ($n = 18$) и вальпроат натрия ($n = 3$). Среднее время от дебюта спазмов до начала терапии составило 31,3 дня, среднее время ответа на препарат 1-й линии терапии — 13,2 дня. Время наблюдения составило 3–84 мес, при этом 40 детей наблюдали >1 года. Прекращение инфантильных спазмов гораздо быстрее наступало при применении стероидной терапии в сравнении с вигабатрином, даже если стероиды были препаратом 2-й линии. В этом состоит потенциальное преимущество стероидных гормонов, особенно при длительном течении заболевания [36]. Авторы исследования считают, что реакция на препарат 1-й линии является единственным прогностическим фактором долгосрочного результата. По их мнению, этиология не позволяет дать долгосрочный прогноз развития новых типов приступов. Полученные результаты подтверждаются и другими исследованиями [45].

Вместе с тем при анализе эффективности проводимой терапии рядом авторов выявлено значительное ее различие в криптогенной и симптоматической группах. Лучший ответ на стероидную терапию, в частности на АКТГ, получен в криптогенной группе. При симптоматических формах заболевания, преимущественно в группе детей с туберозным склерозом, лучший эффект достигнут с помощью вигабатрина [36, 59]. Значительного различия результатов при применении комбинированной терапии стероидами и вигабатрином в сравнении с монотерапией не выявлено [36]. Таким образом, в своем исследовании В.Р. Mohamed и соавт. (2011) показали большую

эффективность гормонотерапии в лечении криптогенных спазмов, в то время как при симптоматических формах синдрома Веста четкого преимущества в выборе того или иного препарата выявлено не было [36].

С учетом отсутствия единых рекомендаций и данных об эффективности выбор стартовой терапии нередко обусловлен страной и ее возможностями. В Таиланде проведено ретроспективное исследование, позволяющее оценить эффективность препаратов вальпроевой кислоты при синдроме Веста [5]. Были проанализированы 24 истории болезни детей с инфантильными спазмами и гипсаритмией на ЭЭГ, которые получали вальпроат натрия в виде монотерапии или в комбинации с нитрозепамом или клоназепамом. Детей распределили по полу, возрасту дебюта, этиологии, данным нейровизуализации, результату лечения. При этом средний возраст дебюта составил 177 дней; мальчиков было больше, чем девочек. Тринадцать (54,2 %) детей имели криптогенную форму заболевания, 11 (45,8 %) — симптоматическую. Наиболее распространенными этиологическими факторами симптоматической формы были гипоксически-ишемическая энцефалопатия (45,5 %) и микроцефалия (36,4 %). Полученные результаты коррелировали с данными других авторов [24, 27, 36]. Десять (41,7 %) пациентов получали вальпроат натрия в монотерапии, 10 (41,7 %) — вальпроат натрия с клоназепамом, 4 (16,7 %) — вальпроат натрия с нитрозепамом. Эффект от терапии в виде полной клинической ремиссии или сокращения количества приступов на >50 % наблюдали в 45,8 % случаев, при этом у 18,2 % пациентов отмечались рецидивы. При оценке психомоторного развития в 83,3 % случаев наблюдали задержку развития [5]. Таким образом, авторы сделали вывод о том, что препараты вальпроевой кислоты могут быть эффективными при лечении синдрома Веста, особенно в комбинации с бензодиазепинами, при недоступности, непереносимости АКТГ и вигабатрина или развитии побочных эффектов на данные препараты, но значительного преимущества перед последними не имеют [4, 21, 33].

В рамках наиболее крупного европейского исследования (R. Riikonen, 2001) проводилось динамическое наблюдение за группой из 214 финских детей в течение 20–35 лет или до их летального исхода [53]. Из всех пациентов 31 % умерли в возрасте <3 лет. Наиболее частой причиной смерти была инфекция. У 25 (66 %) из 28 пациентов на вскрытии выявлены аномалии мозга. Более чем у 24 больных отмечены осложнения терапии АКТГ в виде снижения иммунитета и тяжелых инфекционных осложнений (преимущественно пневмоний). У 24 % пациентов интеллект был сохранен (у 25 пациентов $IQ \geq 85$) или отмечалось его умеренное снижение (у 11 пациентов $IQ 68–84$); все они получили школьное образование. Еще 25 % обследуемых обучались в специальных учебных заведениях,

а у 45 % установлена умственная отсталость. У некоторых пациентов с нормальным интеллектом были выявлены избирательные нарушения когнитивных функций. Девять пациентов окончили среднюю школу, и 7 из них получили профессиональное образование. Десять пациентов состояли в браке, и 5 из них имели детей. У 1/3 пациентов отмечалась клиническая ремиссия эпилептических приступов, еще у 1/3 эпилептические приступы возникали ежедневно или ежемесячно, у остальных пациентов приступы отмечались реже. Локальные нарушения структуры височной доли чаще выявлялись у пациентов с аутизмом. Автором были выявлены факторы благоприятного прогноза в симптоматической и криптогенной группах. По мнению R. Riikonen, симптоматические формы, связанные с фокальной корковой дисплазией, также могут иметь благоприятный исход при хорошем контроле над приступами, а позднее появление очаговых нарушений на ЭЭГ не может служить предвестником неблагоприятного исхода. В исследовании было показано, что предикторами благоприятного прогноза служат криптогенная этиология, нормальное психомоторное развитие до начала спазмов, раннее начало лечения, хороший ответ на терапию гормональными препаратами и быстрое достижение контроля над приступами [53, 54].

В Бельгии было проведено многоцентровое исследование (L. Lagae и соавт., 2010) с небольшой группой включения (51 ребенок) и коротким периодом наблюдения (18 мес) [31]. Критериями отбора пациентов служили гипсаритмия или модифицированная гипсаритмия на ЭЭГ до начала лечения, возраст дебюта спазмов 1 мес – 2 года. У каждого пациента отмечали возраст дебюта спазмов, педиатрический и неврологический диагноз, время между дебютом спазмов и началом терапии, наличие и тип приступов, предшествующих инфантильным спазмам, возраст начала лечения, стартовую терапию, коррекцию лечения в течение последующего периода наблюдения. Оценивали эффективность разных методов лечения и частоту обострений. Изучали ответ на терапию инфантильных спазмов: положительный ответ, рецидив или резистентность, при этом положительным ответом считали отсутствие спазмов >1 нед. В течение раннего периода наблюдения каждый ребенок посещал врача 4 раза: в начале лечения инфантильных спазмов, через 15 дней (диапазон 9–42 дня) после начала лечения, через 41 день (диапазон 25–70 дней) и через 110 дней (диапазон 66–212 дней). Таким образом, регулярные визиты совершались в течение первых 3–4 мес. Последний визит был не ранее чем через 18 мес после начала терапии (в среднем 2,07–2,55 года), при этом исследователи оценивали отдаленные результаты терапии и нервно-психическое развитие ребенка [31].

Пациенты были разделены на 2 группы: с симптоматической ($n = 41$; 80,4 %) и криптогенной ($n = 10$; 19,6 %) формой заболевания. У 11 детей с симптоматической формой отмечали задержку развития до дебюта инфантильных спазмов. Большую часть симптоматической группы составляли дети с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением нервной системы и туберозным склерозом (3 пациента), что сопоставимо с результатами других авторов [5, 24, 36]. Возраст дебюта инфантильных спазмов существенно не различался в обеих группах. Средний возраст начала заболевания составил 6,2 мес (4,4–9,3 мес) в симптоматической группе и 6,5 мес (6,2–8,6 мес) – в криптогенной. При этом у 17 (41 %) детей из 41 в симптоматической группе исследователи отмечали различные типы приступов до появления спазмов, и у 12 из 17 детей эти приступы носили генерализованный характер. В криптогенной группе лишь в 1 случае зарегистрирован короткий генерализованный фебрильный приступ до начала инфантильных спазмов.

Другим исследуемым параметром было время от дебюта спазмов до начала лечения. Этот показатель варьировал от 0 до 155 дней и зависел от сложности постановки диагноза. Время задержки до начала лечения в симптоматической группе было больше (в среднем 7 дней, интервал 0–155 дней), чем в криптогенной (в среднем 2 дня, интервал 0–19 дней), что сопоставимо с данными других исследований [27, 31]. В качестве начальной терапии 34 пациента из 51 получали вигабатрин, 1 – АКТГ, 9 – вальпроовую кислоту, 4 – топирамат, 2 – пиридоксин. Некоторые больные получали АЭП до начала исследования: 3 ребенка – вальпроат натрия, 1 – пиридоксин. В симптоматической и криптогенной группах частота назначения вигабатрина значимо не различалась (66 % против 70 % соответственно). Вальпроат натрия и топирамат в качестве препарата 1-й линии широко назначали в симптоматической группе и только однократно – в криптогенной. При 2-м визите 80 % детей (41 из 51) получали вигабатрин. При дальнейшем наблюдении возрастала доля пациентов, получавших АКТГ, вальпроат натрия и топирамат. Стали чаще применять бензодиазепины (клобазам, клоназепам и нитразепам), реже назначались леветирацетам и ламотриджин. Таким образом, в симптоматической группе 60 % детей принимали вигабатрин, из них 19 % – в виде монотерапии и 41 % – в комбинации с вальпроатом натрия или топираматом. В криптогенной группе 8 из 9 больных принимали вигабатрин и 2 – АКТГ (в 1 случае – в комбинации с вигабатрином). При оценке результатов терапии во время 4-го визита у 69 % пациентов отмечали клиническую ремиссию: в криптогенной группе – в 9 из 10 случаев, в симптоматической – в 27 из 41. У 2 детей с симптоматической формой синдрома Веста с предшествующей клинической ремиссией к 4-му визиту возник рецидив.

Пятьдесят процентов детей достигли ремиссии через 45 дней лечения, при этом 50 % показатель ремиссии в криптогенной группе был достигнут через 13 дней (4 из 10 достигли ремиссии в течение 1-й недели), а в симптоматической группе — только спустя 66 дней. Через 1 мес лечения положительный ответ достигнут только у 14 % пациентов в симптоматической группе и у 90 % — в криптогенной. Выявлено, что вероятность достижения ремиссии через 120 дней после начала лечения крайне низка [31].

При оценке отдаленных результатов удалось установить, что 1 ребенок исчез из поля зрения исследователей, и 2 погибли (1 — от септического шока во время терапии АКТГ, 1 — вследствие митохондриальной энцефалопатии). Сорок из 48 детей получали АЭП. Двадцать три пациента получали вальпроат натрия, из них 10 — в виде монотерапии и 13 — в сочетании с другими АЭП (топирамат, леветирацетам или вигабатрин). Десять детей принимали вигабатрин. У 6 пациентов схема лечения включала бензодиазепины, реже — ламотриджин и сультиам. У 60 % детей исследуемой группы сохранялись приступы. При этом в криптогенной группе приступы отсутствовали у 90 % пациентов, в симптоматической — у 54 %. Среди всех случаев продолжения приступов в 44 % случаев диагностировали генерализованные приступы. Наличие инфантильных спазмов при 4-м посещении врача служило предиктором для перехода эпилепсии в другую форму при дальнейшем наблюдении. У 84 % детей с продолжением инфантильных спазмов на 4-м визите в дальнейшем сохранялись эпилептические приступы. В противоположность этому, 77 % детей без инфантильных спазмов при 4-м посещении достигли стойкой ремиссии. У 75 % детей при длительном наблюдении отмечали задержку психомоторного развития. В симптоматической группе частота пациентов с отставанием в развитии достигала 80 %. В криптогенной группе у 5 из 10 пациентов выявляли задержку развития: у 1 ребенка без клинической ремиссии была диагностирована задержка речевого развития, 4 детей с ранней ремиссией спазмов занимались с логопедом из-за задержки речевого развития и/или получали физиопроцедуры для коррекции двигательных нарушений. Двое из этих 5 детей страдали нарушением аутистического спектра. По результатам описанного многоцентрового исследования наихудший результат развития также отмечался в группе с симптоматической формой синдрома Веста [31].

М. Юре и соавт. (2016) оценивали исходы синдрома Веста у 50 детей с дебютом эпилептических спазмов в возрасте от 1 до 12 мес и регистрацией на ЭЭГ гипсаритмии или ее модификаций. Авторы проводили комплексное наблюдение за детьми в течение 3 лет с оценкой нервно-психического развития и социально-экономического положения, слуха и зрения, в ряде

случаев с проведением слуховых вызванных потенциалов и разделением детей на этиологические группы. Идиопатическая и симптоматическая формы синдрома Веста выявлены у 6 и 44 детей соответственно. Первичный исход лечения считали положительным при отсутствии эпилептических спазмов в течение ≥ 7 дней. При контрольном обследовании через 3 года улучшением считали свободу от приступов в течение ≥ 3 мес. В качестве стартовой терапии применяли АКТГ в течение 28 дней, при положительном эффекте пациента переводили на АЭП. При отсутствии эффекта от первичной терапии АКТГ назначали повторный курс в течение 28 дней с последующим переходом на АЭП (вигабатрин, ламотриджин, топирамат, бензодиазепины). При отсутствии положительного эффекта вигабатрин отменяли через 6 нед. При получении положительного результата прием препарата продолжали в течение 6–8 мес с постепенным снижением его дозы. Пациенты с клинической ремиссией продолжали лечение вальпроатом натрия в монотерапии или в комбинации с другими АЭП до полного контроля над приступами в течение 2 лет и нормализации ЭЭГ. В связи с риском аггравации фенитоин, фенобарбитал и карбамазепин не применяли. При каждом контрольном обследовании регистрировали возникающие побочные эффекты. Детей, принимавших вигабатрин, 1 раз в 3 мес осматривал офтальмолог [24].

На фоне терапии АКТГ у 20 % пациентов отмечали ремиссию через 14 дней после начала лечения, у 40 % — через 28 дней. У 56 % детей отмечали уменьшение частоты приступов. В 1 случае выявлена аггравация приступов, и в 1 случае отмечен летальный исход. Из 20 детей с полной ранней ремиссией только у 5 в дальнейшем не было отмечено рецидива приступов, а в 15 случаях диагностирован рецидив с последующим повторным достижением ремиссии.

Через 28 дней применения АКТГ полная нормализация ЭЭГ констатирована только у 4 % больных. У 66 % пациентов сохранялась гипсаритмия, у 28 % отмечали улучшение в виде нормализации циклов сна и уменьшения пиков на ЭЭГ. Один пациент умер ранее 28 дней после начала лечения. В возрасте 1 года только у 4 (9,3 %) из 43 детей отмечали нормальное психомоторное развитие. Четыре ребенка выпали из исследования, 1 пациент умер спустя 2 нед после начала наблюдения, 1 — в течение 1 года. В 1 случае отмечалось тяжелое клиническое течение заболевания.

Обследование завершили 43 ребенка (4 выпали из наблюдения, 3 погибли: 1 — на фоне терапии АКТГ вследствие развития пневмонии, 2 пациента с пороками мозга — голопрозэнцефалией и лиссэнцефалией). При контрольном обследовании спустя 3 года 22 (51,2 %) ребенка достигли ремиссии (≥ 3 мес без приступов), у 13 детей отмечались одиночные спазмы, у 7 — другие типы приступов, и в 1 случае — эволюция

в синдром Леннокса—Гасто. Среди пациентов, достигших ремиссии, 2 не принимали АЭП, и по 10 детей принимали монотерапию или комбинацию АЭП соответственно. У 16 из 22 детей в группе ремиссии отмечали полную нормализацию ЭЭГ, у 5 диагностировали интериктальные изменения и у 1 — гипсаритмию. Среди 43 детей, завершивших обследование, у 16 (37,2 %) выявлены интериктальные изменения на ЭЭГ, у 8 (18,6 %) — гипсаритмия, у 3 (6,9 %) — синдром Леннокса—Гасто.

Через 3 года нарушения зрения наблюдали у 30 % детей, нарушения слуха — у 16 %, отсутствие нарушений мелкой и крупной моторики — у 14 и 16 % детей соответственно, нормальное речевое развитие — у 16 %, отсутствие аутизма — у 25,5 %. Только у 11,6 % пациентов отмечена ремиссия без моторных или когнитивных нарушений, аутизма, синдрома двигательной гиперактивности с дефицитом внимания, нормальным зрением и слухом. При этом только у 7 % детей клиническая ремиссия сочеталась с нормализацией ЭЭГ. Из них 4,6 % пациентов не получали АЭП в течение ≥ 3 мес [24]. В ходе данного исследования не было выявлено факторов, способствующих улучшению результатов применения АКТГ и психомоторного развития у детей с синдромом Веста [24].

В.Т. Guveli и соавт. (2015) проводили амбулаторное наблюдение за 109 детьми с синдромом Веста. Диагноз был установлен на основании данных анамнеза, клинических данных и результатов ЭЭГ. Пациенты проходили регулярное обследование 1 раз в год до достижения возраста 6—7 лет и далее каждые 1—3 года в зависимости от стабильности состояния. По этиологии пациентов распределили на симптоматическую, криптогенную и идиопатическую группы. В соответствии с уровнем нервно-психического развития и социального статуса детей также разделили на 3 группы (по данным осмотра, консультации психиатра и опроса родителей): А — дети с нормальным или субнормальным двигательным и интеллектуальным развитием и социальным статусом; В — пациенты, нуждающиеся в уходе и помощи для реализации потребностей; С — пациенты с тяжелыми двигательными или психическими расстройствами, нуждающиеся в уходе для поддержания жизни. По клиническому течению эпилепсии детей распределили на 3 группы: 1) пациенты в ремиссии, без эпилепсии или получавшие лечение < 2 лет; 2) пациенты с контролем над приступами в течение ≥ 2 лет, но получающие АЭП; 3) резистентные пациенты с сохранением приступов вне зависимости от приема АЭП. По данным МРТ головного мозга выявлены нормальное состояние головного мозга, диффузное корковое и/или субкортикальное поражение, одностороннее корковое и/или субкортикальное поражение. В статистическую оценку включали возраст начала спазмов и фокальных приступов,

пол, наследственность, родственный брак, задержку развития или неврологический дефицит до начала эпилептических приступов, этиологию, характеристику познавательной и двигательной активности во время активной фазы спазмов и при дальнейшем наблюдении, реакцию на лечение и течение эпилепсии при дальнейшем наблюдении [17].

Группа наблюдения состояла из 65 (59,6 %) мальчиков и 44 (40,4 %) девочек. Средняя продолжительность наблюдения составила 8 (3—16) лет. По группам нервно-психического развития пациенты распределились следующим образом: в группе А — 9 (8,3 %) детей, в группе В — 63 (57,8 %), в группе С — 30 (27,5 %). При этом лучшие показатели нервно-психического развития отмечены у девочек. В группах В и С у 91,3 % детей диагностирована симптоматическая форма синдрома Веста. Семь умерших пациентов не включены в эти группы. По клиническому течению эпилепсии 6 (5,5 %) детей отнесены к 1-й группе, 50 (45,9 %) — ко 2-й, 46 (42,2 %) — к 3-й. В качестве препаратов 1-й линии применяли вальпроат натрия (48,6 %), вигабатрин (23,9 %), АКТГ (19,3 %), фенobarбитал (8,2 %). По возрасту дебюта пациентов разделили на 3 группы: 0—3 мес, 4—9 мес и ≥ 10 мес. В ходе исследования не выявлено прогностической значимости нервно-психического развития, социального статуса, тяжести эпилепсии, типов инфантильных спазмов и возраста на момент начала заболевания. Нарушения нервно-психического развития до начала заболевания, свидетельствующие о пре- или перинатальной этиологии поражения нервной системы, служили предвестником негативного исхода. На прогноз не влияли близкородственный брак и семейный анамнез. Наличие фокальных приступов имело отрицательную корреляцию с возрастом дебюта. Фокальные приступы отмечали в 81,3; 24,5 и 21,2 % случаев у больных с началом эпилептических спазмов в возрасте ≥ 10 , 4—9 и 0—3 мес соответственно. Таким образом, авторы сделали вывод о том, что при симптоматической этиологии синдрома Веста фокальные приступы, нарушения нервно-психического развития до появления эпилептических спазмов и плохой ответ на АЭП служат предикторами неблагоприятного прогноза и будущей инвалидности, что коррелирует с данными других авторов [17, 52, 53, 64].

Проведенные в России исследования, посвященные анализу факторов прогноза при синдроме Веста, немногочисленны. В исследовании Л.С. Краевой (2009) изучались клинико-эпидемиологические характеристики эпилепсии и эпилептических синдромов у детей и подростков Томской области [1]. В течение 7 лет автор наблюдала 31 пациента с синдромом Веста, из них 14 (45,16 %) мальчиков и 17 (54,84 %) девочек. Заболевание дебютировало в возрасте ≤ 5 мес у 20 (64,52 %) пациентов и > 5 мес — у 11 (35,48 %). Криптогенная форма диагностирована у 2 (6,45 %) пациентов,

симптоматическая — у 29 (93,55 %). Только у 2 детей с криптогенным синдромом Веста и у 5 — с симптоматической формой заболевания отмечались нормальное психомоторное развитие и неврологический статус до дебюта инфантильных спазмов. В 24 (82,76 %) случаях при симптоматической форме заболевания наблюдалась задержка психомоторного развития с раннего возраста, которая прогрессировала после дебюта заболевания. В исследуемой группе типичная гипсаритмия диагностирована у 5 (16,12 %) пациентов, из них у 2 детей с криптогенным и у 3 — с симптоматическим синдромом Веста. Различные виды атипичной гипсаритмии, характеризующиеся наличием локальных паттернов на фоне дисритмичной ЭЭГ, наблюдали у 26 (83,88 %) детей. У пациентов с атипичной гипсаритмией чаще отмечали более грубые нарушения постнатального созревания нервной системы, сопровождающиеся задержкой психомоторного и речевого, а у детей с типичной гипсаритмией — психоречевого развития. Частота инфантильных спазмов у пациентов с симптоматическим синдромом Веста и атипичным вариантом гипсаритмии была выше, чем при криптогенной форме с типичным вариантом гипсаритмии на ЭЭГ (различия недостоверны). У 13 пациентов в качестве стартовой терапии применяли гормонотерапию синактеном депо. Длительная ремиссия приступов наступила в 6 (46,15 %) случаях (1 ребенок с криптогенной и 5 — с симптоматической формой заболевания). У 4 (30,77 %) пациентов зафиксировано уменьшение частоты приступов более чем на 50 % от исходной, у 3 (23,08 %) — незначительное снижение количества пароксизмов. У 6 пациентов применяли базовую терапию препаратами вальпроевой кислоты с последующим присоединением топирамата. У 1 (7,14 %) ребенка достигнута ремиссия, у 4 (28,57 %) — значительное уменьшение частоты приступов (более чем на 50 % от исходной), у 9 (64,29 %) пациентов частота инфантильных спазмов снизилась на ≤ 25 % от исходной. В период от 6 мес до 10 лет ремиссия приступов зафиксирована у 10 (32,26 %) пациентов, трансформация в симптоматическую фокальную эпилепсию — у 11 (35,48 %), трансформация в синдром Леннокса—Гасто — у 5 (16,13 %). У 4 (12,9 %) детей раннего возраста сохранился синдром Веста, 1 (3,23 %) ребенок умер от сопутствующей пневмонии. У всех детей с криптогенной формой синдрома Веста наступила ремиссия. Среди пациентов с симптоматической формой ремиссия достигнута только у больных с наименее тяжелым поражением, наличием типичной гипсаритмии на ЭЭГ и ранним началом и высокой

интенсивностью лечения гормонами и современными АЭП. При назначении гормонотерапии достоверно реже происходила эволюция в фокальные формы эпилепсии и реже отмечались нарушения психомоторного развития. Через 7 лет наблюдения только 4 (13,3 %) пациента, находящиеся в длительной клинической ремиссии, не получали АЭП, 7 (23,33 %) находились на монотерапии препаратами вальпроевой кислоты, 19 (63,33 %) — на политерапии сочетанием вальпроевой кислоты с топираматом, ламикталом, вигабатрином, кеппрой, суксилепом и барбитуратами. Автор сделал вывод о том, что на исход синдрома Веста наряду с ранним началом гормональной терапии и последующим длительным приемом АЭП влияют этиология и характер нарушений биоэлектрической активности головного мозга на ЭЭГ. Криптогенные формы с типичной гипсаритмией на ЭЭГ и симптоматические формы с минимальным поражением центральной нервной системы и легкими неврологическими нарушениями имеют более благоприятный прогноз [1].

В заключение необходимо отметить, что, несмотря на длительную историю изучения синдрома Веста, остается много вопросов касательно исхода заболевания и выбора терапии. По данным многих авторов, лучший прогноз имеют дети с криптогенной формой синдрома [1, 13, 31, 36, 40], при этом симптоматическая форма также не исключает благоприятный прогноз [27]. Неясен период негативного влияния гипсаритмии на развивающийся мозг [20, 47, 48], при этом существует единое мнение о том, что промедление в установке диагноза и начале терапии ухудшает исход [6, 52, 64]. Однако стандартов стартовой терапии не существует не только в мире, но и в рамках отдельного государства, при этом основные препараты по данным разных исследований демонстрируют различную эффективность, что обуславливает индивидуальный подход к терапии каждого больного [4, 5, 34, 36]. Отмеченные в литературе прогностические факторы, которые помогают при определении исхода заболевания, требуют дальнейшего исследования [37, 52, 53, 64]. Малочисленность групп детей, короткий период наблюдения, особенности страны, лекарственные ограничения и нередко эмпирический подход к терапии, ограничение в выборе методов обследования усложняют прогнозирование исхода синдрома Веста. В связи с этим необходимо проведение дальнейших исследований, которые могут помочь в выборе оптимальной терапии, определении сроков динамического наблюдения и улучшении результатов лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Краева Л.С., Алифиров В.М., Гребенюк О.В. Синдром Веста: этиология, лечение, отдаленные исходы. Бюллетень сибирской медицины 2009;4(2):137–41. [Краева Л.С., Alifirova V.M., Grebenyuk O.V. West syndrome: etiology, treatment, and long-term outcomes. Belleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine 2009;4(2):137–41. (In Russ.)].
- Мухин К.Ю., Миронов М.Б. Эпилептические спазмы. Русский журнал детской неврологии 2014;9(4):20–9. [Mukhin K.Yu., Mironov M.V. Epileptic spasms. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2014;9(4):20–9. (In Russ.)].
- Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис Лтд, 2011. С. 95–156. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Kholin A.A. Epileptic encephalopathies and similar syndromes in children. Moscow: ArtServis Ltd, 2011. Pp. 95–156. (In Russ.)].
- Appleton R.E. The treatment of infantile spasms by paediatric neurologists in the UK and Ireland. Dev Med Child Neurol 1996;38(3):278–9. PMID: 8631525.
- Auvichayapat N., Tassniyom S., Treerophon S., Auvichayapat P. Treatment of infantile spasms with sodium valproate followed by benzodiazepines. J Med Assoc Thai 2007;90(9):1809–14. PMID: 17957923.
- Auvin S., Hartman A.L., Desnoux B. et al. Diagnosis delay in West syndrome: misdiagnosis and consequences. Eur J Pediatr 2012;171(11):1695–701. PMID: 22892960. DOI: 10.1007/s00431-012-1813-6.
- Baranello G., Randò T., Bancalè A. et al. Auditory attention at the onset of West syndrome: Correlation with EEG patterns and visual function. Brain Dev 2006;28(5):293–9. PMID: 16481138. DOI: 10.1016/j.braindev.2005.10.004.
- Bingel U., Pinter J.D., Rho L.M. Intravenous immunoglobulin as adjunctive therapy for juvenile spasms. J Child Neurol 2003;18:379–82.
- Bisulli F., Volpi L., Meletti S. et al. Ictal pattern of EEG and muscular activation in symptomatic infantile spasms: a video-polygraphic and computer analysis. Epilepsia 2002;43(12):1559–63. PMID: 12460259.
- Castano G., Lyons C.J., Jan J.E., Connolly M. Cortical visual impairment in children with infantile spasms. J AAPOS 2000;4(3):175–8. PMID: 10849395.
- Chugani H.T. Pathophysiology of infantile spasms. Adv Exp Med Biol 2002;497:111–21. PMID: 11993727.
- Djuric M., Kravljanc R., Tadic B. et al. Long-term outcome in children with infantile spasms treated with vigabatrin: a cohort of 180 patients. Epilepsia. 2014;55(12):1918–25. PMID: 25377998. DOI: 10.1111/epi.12847.
- Dulac O., Plouen P., Jambaqué I. Predicting favourable outcome in idiopathic West syndrome. Epilepsia 1993;34(4):747–56. PMID: 8330588.
- Dulac O., Tuxhorn I. Infantile spasms and West syndrome. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 3rd edn. Eds.: J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet et al. London: John Libbey, 2002. Pp. 47–63.
- Elterman R.D., Shields W.D., Mansfield K.A., Nakagawa J. US Infantile Spasms Vigabatrin Study Group Randomized trial of vigabatrin in patients with infantile spasms. Neurology. 2001;57(6):1416–21. PMID: 11673582.
- Fois A. Infantile spasms: review of the literature and personal experience. Ital J Pediatr 2010;36:15. DOI: 10.1186/1824-7288-36-15.
- Güveli B.T., Çokar Ö., Dörtcan N. et al. Long-term outcomes in patients with West syndrome: an outpatient clinical study. Seizure 2015;25:68–71. PMID: 25645640. DOI: 10.1016/j.seizure.2015.01.001.
- Guzzetta F., Cioni G., Mercuri E. et al. Neurodevelopmental evolution of West syndrome: a 2-year prospective study. Eur J Paediatr Neurol 2008;12(5):387–97. PMID: 18063397. DOI: 10.1016/j.ejpn.2007.10.008.
- Guzzetta F., Frisone M.F., Ricci D. et al. Development of visual attention in West syndrome. Epilepsia 2002;43(7):757–63. PMID: 12102680.
- Hamano S., Yoshinari S., Higurashi N. et al. Developmental outcomes of cryptogenic West syndrome. J Pediatr 2007;150(3):295–9. PMID: 17307550. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.12.004.
- Hancock E.C., Osborne J.P., Edwards S.W. Treatment of infantile spasms. Cochrane Database Syst Rev 2013;6:CD001770. PMID: 18843624.
- Hrachovy R. West's syndrome (infantile spasm). Clinical description and diagnosis. Adv Exp Med Biol 2002;497:33–50. PMID: 11993738.
- Huvichayapat N., Tassniyom S., Treerophon S., Auvichayapat P. Treatment of infantile spasm with sodium valproate followed by benzodiazepines. J Med Ass Thai 2007;90(9):1809–14. PMID: 17957923.
- Iype M., Saradakutty G., Kunju P.A. et al. Infantile spasms: a prognostic evaluation. Ann Indian Acad Neurol 2016;19(2):228–35. PMID: 27293335. DOI: 10.4103/0972-2327.173314.
- Jambaqué I., Chiron C., Dulac O. et al. Visual Inattention in West Syndrome: A Neuropsychological and Neurofunctional Imaging Study. Epilepsia 1993;34(4):692–700. PMID: 8330580.
- Jonas R., Asarnow R.F., LoPresti C. et al. Surgery for symptomatic infant-onset epileptic encephalopathy with and without infantile spasms. Neurology 2005;64(4):746–50. PMID: 15728309. DOI: 10.1212/01.WNL.0000151970.29205.70.
- Karvelas G., Lortie A., Scantlebury M.H. et al. A retrospective study on aetiology based outcome of infantile spasms. Seizure 2009;18(3):197–201. PMID: 18976934. DOI: 10.1016/j.seizure.2008.09.006.
- Kellaway P., Hrachovy R.A., Frost J.D., Zion T. Precise characterization and quantification of infantile spasms. Ann Neurol 1979;6(3):214–18. PMID: 534418. DOI: 10.1002/ana.410060306.
- Kendall N., Sullivan J. Myoclonic seizures and infantile spasms. In: Swaiman's pediatric neurology: principles and practice. 5th edn. Edinburgh: Elsevier Saunders, 2012. Pp. 774–89.
- Kivity S., Lerman P., Ariel R. Long-term cognitive outcomes of a cohort of children with cryptogenic infantile spasms treated with high-dose adrenocorticotrophic hormone. Epilepsia 2004;45(3):255–62. PMID: 15009227.
- Lagae L., Verhelst H., Ceulemans B. et al. Treatment and long term outcome in West syndrome: the clinical reality. A multicentre follow up study. Seizure 2010;19(3):159–64. PMID: 20149693. DOI: 10.1016/j.seizure.2010.01.008.
- Lux A.L. West & son: the origins of West syndrome. Brain Dev 2001;23(7):443–6. PMID: 1170123.
- Mackay M.T., Weiss S.K., Adams-Webber T. et al. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. Neurology 2004;62(10):1668–81. PMID: 15159460.
- Maheshwari N., Zaiwalla Z., McShane M.A. Management of infantile spasms in a regional centre before and after the United Kingdom infantile spasms study (UKISS). Arch Dis Child 2008;93(5):448. PMID: 18426942. DOI: 10.1136/adc.2008.137125.
- Millichap J.G. Visual function in West syndrome. Pediatric Neurology Briefs 2004;18(7):55.
- Mohamed B.P., Scott R.C., Desai N. et al. Seizure outcome in infantile spasms – a retrospective study. Epilepsia 2011;52(4):746–52. PMID: 21320111. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02963.x.

37. Nabbout R., Melki I., Gerbaka B. et al. Infantile spasms in Down syndrome: Good response to a short course of vigabatrin. *Epilepsia* 2001;42(12):1580–3. PMID: 11879370.
38. Napuri S., Le Gall E., Dulac O. et al. Factors associated with treatment lag in infantile spasms. *Dev Med Child Neurol* 2010;52(12):1164–6. PMID: 20964673. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2010.03811.x.
39. Nelson G.R. Management of infantile spasms. *Transl Pediatr* 2015;4(4):260–70. PMID: 26835388. DOI: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.09.01.
40. Nikolić D., Ivanovski P., Bogićević D. et al. Evaluation of psycho-motor development in children with West syndrom. *Srp Arh Celok Lek* 2012;140(5–6):278–84. PMID: 22826979.
41. Nordli D.R.Jr., De Vivo D.C. Classification of infantile seizures: Implications for identification and treatment of inborn errors of metabolism. *J Child Neurol* 2002;17(Suppl 3):3S3–7. PMID: 12597050.
42. Ohtahara S., Ohtsuka Y., Yamatogi Y. et al. Prenatal etiologies of West syndrome. *Epilepsia* 1993;34(4):716–22. PMID: 8330583.
43. Osborne J.P., Lux A. Towards an international consensus on definitions and standardized outcome measures for therapeutic trials (and epidemiological studies) in West syndrome. *Brain Dev* 2001;23:677–82.
44. Overby P.J., Kossoff E.H. Treatment of infantile spasms. *Curr Treat Options Neurol* 2006;8(6):457–64. PMID: 17032566.
45. Partikian A., Mitchell W.G. Neurodevelopmental and epilepsy outcomes in a North American cohort of patients with infantile spasms. *J Child Neurol* 2010;25(4):423–8. PMID: 19749181. DOI: 10.1177/0883073809341664.
46. Pellock J.M., Hrachovy R., Shinnar S. et al. Infantile spasms: a U.S. consensus report. *Epilepsia* 2010;51(10):2175–89. PMID: 20608959. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02657.x.
47. Primec Z.R., Stare J., Neubauer D. The risk of lower mental outcome in infantile spasms increases after three weeks of hypsarrhythmia duration. *Epilepsia* 2006;47(12):2202–5. PMID: 17201726. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00888.x.
48. Rando T., Baranello G., Ricci D. et al. Cognitive competence at the onset of West syndrome: correlation with EEG patterns and visual function. *Dev Med Child Neurol* 2005;47(11):760–5. PMID: 16225740. DOI: 10.1017/S0012162205001593.
49. Riikonen R. ACTH therapy for West syndrome: Finnish views. *Brain Dev* 2001;23(7):642–60. PMID: 11701269.
50. Riikonen R. Decreasing perinatal mortality: unchanged infantile spasms morbidity. *Dev Med And Child Neurol* 1995;37(2):232–8.
51. Riikonen R. Epidemiological data of West syndrome in Finland. *Brain Dev* 2001;23(7):539–41. PMID: 11701251.
52. Riikonen R. Favourable prognostic factors with infantile spasms. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14(1):13–8. PMID: 19362867. DOI: 10.1016/j.ejpn.2009.03.004.
53. Riikonen R. Long-term outcome of patients with West syndrome. *Brain Dev* 2001;23(7):683–7. PMID: 11701277.
54. Riikonen R. The latest of infantile spasms. *Curr Opin Neurol* 2005;18(2):91–5. PMID: 15791136.
55. Shah N.S., Mitchell W.G., Boles R.G.J. Mitochondrial disorders a potentially under-recognized etiology of infantile spasms. *Child Neurol* 2002;17:369–72.
56. Shields W.D. Infantile Spasms: little seizures, BIG consequences. *Epilepsy Curr* 2006;6(3):63–9. PMID: 16761063. DOI: 10.1111/j.1535-7511.2006.00100.x.
57. Shields W.D., Shewmon D.A., Chugani H.T., Peacock W.J. The role of surgery in the treatment of infantile spasms. *J Epilepsy* 1990;3(Suppl):321–4. DOI: 10.1111/j.1535-7511.2006.00100.x.
58. Taghdiri M.M., Nemati H. Infantile spasm: a review article. *Ir J Child Neurol* 2014;8(3):1–5.
59. Vigeveno F., Cilio M.R. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia* 1997;38(12):1270–4. PMID: 9578521.
60. Wang C.J., Jonas R., Fu C.M. et al. Quality-of-care indicators for infantile spasms. *J Child Neurol* 2013;28(1):13–20. PMID: 22566712. DOI: 10.1177/0883073812443590.
61. Watanabe K. West syndrome: etiological and pronostic aspects. *Brain Dev* 1998;20(1):1–8. PMID: 9533552.
62. Werner K., Fosi T., Boyd S.G. et al. Temporal lobe impairment in West syndrome: Event-related potential evidence. *Ann Neurol* 2015;77(1):47–57. PMID: 25363285. DOI: 10.1002/ana.24297.
63. Wirrell E.C., Shellhaas R.A., Joshi C. et al. How should children with West syndrome be efficiently and accurately investigated? Results from the National Infantile Spasms Consortium. *Epilepsia* 2015;56(4):617–25. PMID: 25779538. DOI: 10.1111/epi.12951.
64. Yilmaz S., Tekgul H., Serdaroglu G. et al. Evaluation of ten prognostic factors affecting the outcome of West syndrome. *Acta Neurol Belg* 2016;116(4):519–27. PMID: 26850102. DOI: 10.1007/s13760-016-0611-8.

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

Эпилептические трансы – фокальные моторные эпилептические приступы: прошлое, настоящее и немного будущего

В.А. Чадаев^{1–3}, К.Ю. Мухин^{1, 4}, Л.Г. Селезнева¹, С.Р. Нурмухаметова⁵, А.А. Алиханов^{1, 2},
О.В. Менделевич^{1, 2}, И.Г. Васильев², Л.Ю. Глухова⁴, М.С. Никитина⁴, О.А. Пылаева^{1, 4}

¹ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки»; Россия, 119571 Москва, ул. Акад. Анохина, 9;

²Российская детская клиническая больница ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119571 Москва, Ленинский проспект, 117;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, Москва 117997, ул. Островитянова, 1;

⁴ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки»; Россия, 108841 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5;

⁵ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, Республика Башкортостан, 450000 Уфа, ул. Ленина, 3

Контакты: Виктор Алексеевич Чадаев episur@mail.ru

В статье представлено подробное описание клинико-электро-анатомической картины эпилепсии у пациентов, страдающих эпилептическими трансами – редким видом фокальных моторных приступов с амбулаторным автоматизмом, выражающимся в незапланированном путешествии. Приводится обзор накопления знаний и представлений о природе «психических приступов» при эпилепсии, о роли социально-юридической экспертизы при данном заболевании. Сформулированы критерии дифференциального диагноза трансов со сходными проявлениями (например, эпилептическими фугами), обозначен диагностический минимум. Выдвинута гипотеза реализации иктальной пространственной миграции. Указана эффективность хирургического вмешательства при соблюдении необходимого диагностического алгоритма.

Ключевые слова: эпилепсия, височная эпилепсия, трансы, психические приступы, незапланированное путешествие, магнитно-резонансная томография, хирургическое лечение эпилепсии

Для цитирования: Чадаев В.А., Мухин К.Ю., Селезнева Л.Г. и др. Эпилептические трансы – фокальные моторные эпилептические приступы: прошлое, настоящее и немного будущего. Русский журнал детской неврологии 2018;13(4):64–9.

DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-4-64-69

EPILEPTIC TRANCES – FOCAL MOTOR EPILEPTIC SEIZURES: PAST, PRESENT AND A LITTLE BIT OF FUTURE

V.A. Chadaev^{1–3}, K.Yu. Mukhin^{1, 4}, L.G. Selezneva¹, S.R. Nurmukhametova⁵, A.A. Alikhanov^{1, 2},
O.V. Mendeleevich^{1, 2}, I.G. Vasilyev², L.Yu. Glukhova⁴, M.S. Nikitina⁴, O.A. Pylaeva^{1, 4}

¹Svt. Luka's Institute of Pediatric and Adult Neurology and Epilepsy; 9 Akad. Anokhina St., Moscow 119571, Russia;

²Russian Pediatric Clinical Hospital, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy prospekt, Moscow 119571, Russia;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

⁴Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108840, Russia;

⁵Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450071, Republic of Bashkortostan, Russia

This article provides a detailed description of clinical and electroanatomical characteristics of epilepsy in patients suffering from epileptic trances – a rare type of focal motor seizures with ambulatory automatism manifesting as an unplanned travel. We reviewed the currently available data on the nature of psychical seizures in patients with epilepsy and the role of social and legal expertise for this disease. We developed the criteria for differential diagnosis between epileptic trances and other conditions with similar manifestations (for example, epileptic fugues) and identified a diagnostic minimum. We also proposed a hypothesis of ictal spatial migration. We emphasized the efficiency of surgical treatment in the case of compliance with a proper diagnostic algorithm.

Key words: epilepsy, temporal lobe epilepsy, trances, psychical seizures, unplanned travel, magnetic resonance imaging, epilepsy surgery

For citation: Chadaev V.A., Mukhin K.Yu., Selezneva L.G. et al. Epileptic trances – focal motor epileptic seizures: past, present and a little bit of future. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2018;13(4):64–9.

Одними из самых необычных и редких проявлений эпилепсии являются эпилептические трансы, относящиеся к так называемым амбулаторным автоматизмам в рамках фокальных моторных приступов с нарушением сознания [12]. Клиническая феноменология трансов сводится к пространственной миграции без прочих внешних проявлений. Таксономическим «соседом» трансов можно назвать эпилептические фуги — приступное или постприступное бегство с места икctalного события с неадекватным поведением. Суть фуг и трансов сводится к незапланированному путешествию, вызванному пароксизмальной икctalной активностью головного мозга. После икctalного путешествия пациенты выходят из состояния помраченного сознания.

Еще Гиппократ в трактате «О священной болезни» приводил описание фуги: «Иные соскакивают с постели и бегут вон, и бредят, пока их не разбудят, а потом здоровы, в рассудке, как и прежде, но бледны и слабы; и это не один раз, но часто» [1]. Описаниями столь странного поведения, внешне напоминающего произвольное и длящегося относительно продолжительное время, сопровождающегося видениями, экзальтацией и религиозным пафосом, изобилуют мировая художественная литература, воспоминания деятелей политики и искусства. В 312 г. н. э. воины Константина Великого, вдохновленные видением креста своим предводителем, нанесли этот знак себе на щиты перед решающей схваткой за титул императора Римской империи. Итогом стал переход латинской цивилизации от язычества к христианству. На этом фоне пароксизмальные дисфории Ван Гога выглядят просто частным случаем. Интересен спор вокруг дисфорий Ф.М. Достоевского. Первый исследователь его болезни и страстный поклонник его творчества Зигмунд Фрейд отрицал эпилепсию у Федора Михайловича, приводя доводы в пользу истерии. В эссе «Достоевский и отцеубийство» [8] Фрейд предположил, что возникновение эпилепсии у Достоевского тесно связано со смертью отца: «Достоевский называл себя сам — и другие также считали его — эпилептиком, на том основании, что он был подвержен тяжелым припадкам, сопровождавшимся потерей сознания, судорогами и последующим упадочным настроением. Весьма вероятно, что эта так называемая эпилепсия была лишь симптомом его невроза, который в таком случае следует определить как истероэпилепсию, то есть как тяжелую истерию.... Всего вероятнее предположение, что припадки начались у Достоевского уже в детстве, что они вначале характеризовались более слабыми симптомами и только после потрясшего его переживания на восемнадцатом году жизни — убийства отца — приняли форму эпилепсии». Великий русский писатель вел подробный дневник приступов и за 20 лет за протоколировал 102 пароксизма. Максимальная интенсивность

болезни (частота и продолжительность приступов) совпала со скитаниями семьи Федора Михайловича за границей, вошедшими в историю не только творческим напряжением, но и эффективным «уклонением» от финансовых обязательств многочисленным кредиторам в связи с невозможностью выполнять оные из-за тяжелого недуга. Безусловно, могло иметь место сочетание эпилептических и неэпилептических пароксизмов. Отсутствие данных энцефалографии не позволяет нам однозначно зафиксировать генез приступов у Ф.М. Достоевского и других примечательных личностей. Хьюлинг Джексон вошел в историю не только как продолжатель метода локализации Поля Брока в изучении неврологических заболеваний, он первым выдвинул теорию локального происхождения эпилептических приступов. Помимо клонических приступов, связанных с повреждением сенсомоторной коры, им были описаны «состояния задумчивости» (dreamy states) при повреждении височной доли [5, 7].

Современный этап изучения эпилепсии, основанный на доказательных принципах электроэнцефалографии (ЭЭГ), начинается, пожалуй, с Вайлдера Пенфилда [13], описавшего так называемые интеллектуальные приступы. В первый послевоенный год на страницах «Британского медицинского журнала» он сделал акцент на психических приступах и привел их первую классификацию: галлюцинации, насильственное мышление, стереотипное поведение, постстатусное психотическое состояние, автоматизмы (рис. 1). Автоматизмы Пенфилд разделил на икctalные и постикctalные.

Грань между икctalными и постикctalными автоматизмами, по мнению Пенфилда, проходит в наличии икctalной активности, регистрируемой от инвазивных электродов. Постикctalные автоматизмы Пенфилд и Джаспер объясняют процессами торможения в нейрональных сетях. Дальнейшие усилия по изучению фокальной эпилепсии группа Пенфилда сосредоточила на хирургическом лечении фармакорезистентных форм, став пионерами хирургического лечения эпилепсии [14]. Еще один из аспектов изучения так называемых психических приступов — социально-юридическая экспертиза. В связи с ростом насилия в США и общественным запросом на эффективную помощь лицам с агрессивным поведением, а также

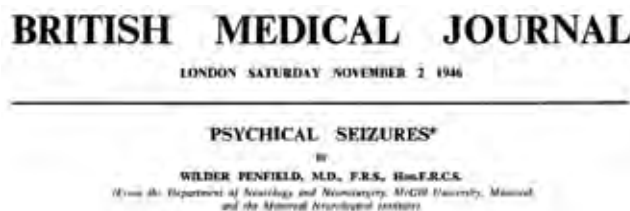


Рис. 1. Публикация В. Пенфилда «Психические приступы», 1946 г.
Fig. 1. W. Penfield's publication «Psychical seizures», 1946

благодаря широкому внедрению в клиническую практику ЭЭГ было доказано, что бытовое насилие, пароксизмальная ярость, убийства и самоубийства могут быть следствием фокальных эпилепсий (преимущественно височных) [16]. Статистическая работа ФБР США от 1968 г., обобщившая данные о 13 650 убийствах, 31 060 изнасилованиях, 282 000 случаях нанесения тяжелых физических увечий, 40 000 суицидов, доказала необходимость прохождения диагностического минимума, в котором помимо консультации психиатра и осмотра невролога важное место занимает ЭЭГ. В США из 750 000 пациентов с эпилепсией 15 % имели психомоторные приступы и примерно 1 % проявляли криминальный уровень агрессии. При этом изолированные иктальные криминальные наклонности, диссоциативные fugи являлись редкостью [15].

Обычно в клинической практике мы сталкиваемся с «классическим набором» кинематики: мезиальные височные приступы, при которых преобладает иктальное прерывание активности, автоматизмы (оралиментарные, жестовые, амбулаторные) продолжительностью до нескольких минут [2]. Их причиной являются чаще всего кортикальные дисплазии, мезиальный височный склероз, дизэмбриопластические опухоли — изолированно или в различных сочетаниях [4]. Современная классификация кортикальных дисплазий учитывает эти особенности [6]. Сообщения о приступных эпизодах нарушения сознания с незапланированным путешествием (трансы) с описанием клинко-анатомо-ЭЭГ-картины практически не встречаются. Научные источники соотносят fugи и трансы с персистированием фокального височного статуса (психомоторный статус по классификации эпилептических приступов J. Engel, 2001) [3, 9, 11]. Интересны наблюдения G.A. Khwaja о персистировании fug в дебюте заболевания, при неполной ремиссии или в результате попытки отмены препаратов при идиопатических генерализованных эпилепсиях [10]. Ключевую роль в дифференциальном диагнозе с неэпилептическими приступами и фокальными эпилептическими приступами, по мнению авторов, играла иктальная ЭЭГ, однозначно свидетельствовавшая о билатеральном характере изменений.

Приводим наше наблюдение 3 пациентов с эпилептическими трансами.

Пациентка С.О., 34 года. Психомоторное и речевое развитие по возрасту. С 4 лет часто жаловалась на тошноту (эпигастральные ауры?), позже появились эпизоды оргазмических состояний, дежавю. С 17 лет приступы начинались с восходящих ощущений в эпигастрии, переходящих в нарушение сознания с амбулаторными автоматизмами и снижение мышечного тонуса.

Пример транса: уехала в маршрутке в другой конец города, на телефонный звонок матери ответила, вышла на нужной остановке; когда выходила из маршрутки

и переходила дорогу, осознала, что с ней что-то произошло. Фрагментарная амнезия события. Второй пример: уехала в автобусе в незнакомом направлении; когда сознание восстановилось, вернулась домой. Частичная амнезия события.

Фармакорезистентность (отсутствие эффекта от терапии следующими антиэпилептическими препаратами: карбамазепином, вальпроевой кислотой, топираматом, ламотриджином, прегабалином, перампанолом, лакосамидом и леветирацетамом).

Пациент Ч.А., 35 лет. Психомоторное и речевое развитие по возрасту. После закрытой черепно-мозговой травмы (ЗЧМТ) в 7 лет — редкие эпизоды головной боли. В 18 лет повторно ЗЧМТ (сотрясение головного мозга), через 5 мес начались приступы с нарушением сознания и предшествующей обонятельной и зрительной аурой (резкий запах, «боковое зрение становится контрастным»).

Пример транса: садится в метро, следуя на работу, приходит в себя на «ненужной» линии метро или наземного транспорта. Частичная амнезия события.

Фармакорезистентность (получал карбамазепин, примидон, ламотриджин, прегабалин, лакосамид).

Пациент Н.А., 29 лет. Психомоторное и речевое развитие по возрасту. В 2,5 и 3,5 года 2 эпизода билатеральных судорожных приступов после ЗЧМТ (сотрясение головного мозга). В 10 лет приступы с остановкой активности без автоматизмов, с 11 лет приступы изменились: остановка активности с кистевыми автоматизмами в правой руке, с дистонической установкой левой кисти, асимметричные тонические с поворотом головы влево, с напряжением левой руки, серийные левосторонние гемиклонические (лицо — рука). Эпизодически отмечаются изолированные обонятельные и вкусовые ауры.

Пример транса: перемещение на улице по незапланированному маршруту (сельская местность). Частичная амнезия события.

Фармакорезистентность (получал вальпроевую кислоту, карбамазепин, топирамат, этосуксимид, бензобарбитал, окскарбазепин, леветирацетам).

Все пациенты, вошедшие в наше исследование, прошли длительный видео-ЭЭГ-мониторинг с регистрацией как минимум 2 приступов, а также магнитно-резонансную томографию головного мозга с напряжением магнитного поля 1,5–3,0 Т. Общим является наличие у пациентов правосторонней височной эпилепсии, вызванной структурными изменениями, включая мезиальный склероз. По-видимому, ключевым фактором формирования транса является наличие очага в субдоминантном по речи полушарии. Не претендуя на объяснение фундаментальных принципов и механизмов работы сознания и самосознания, мы придерживаемся его вербальной природы и строящейся на этой основе произвольной регуляции деятельности и поведения. Мезиальный височный приступ в доминантном по речи полушарии,

Характеристики пациентов

Patient characteristics

Пациент Patient	С. О., жен, 34 года S. O., female, 34 years	Ч. А., муж, 35 лет Ch. A., male, 35 years	Н. А., муж, 29 лет N. A., male, 29 years
Преобладающая рука Dominant hand	Правая Right	Левая Left	Правая Right
Возраст дебюта эпилепсии Age at epilepsy onset	4 года 4 years	18 лет 18 years	2,5 года 2.5 years
Этиология Etiology	Кортикальная дисплазия IIIa типа (рис. 2) Cortical dysplasia type IIIa (fig. 2)	Вероятно, кортикальная дисплазия IIIa типа (рис. 3) Probable cortical dysplasia type IIIa (fig. 3)	Кортикальная дисплазия IIIa типа (рис. 4) Cortical dysplasia type IIIa (fig. 4)
Интериктальная ЭЭГ Interictal EEG	Интермиттирующее региональное замедление с включением острых волн в правой и левой передневисочных областях в бодрствовании и во сне Intermittent regional slowing with sharp waves in the right and left anterotemporal areas during wakefulness and sleep	Интермиттирующее иррегулярное замедление с включением пик-волн в правой височной области Intermittent irregular slowing with spike waves in the right temporal area	Продолженное регионарное иррегулярное замедление в правой височной области (с преобладанием под передневисочными/задневисочными электродами) с включением острых волн и пик-волн и интермиттирующее иррегулярное замедление в левой височной области с включением острых волн Continued regional irregular slowing in the right temporal area (predominantly in the anterotemporal /posteriotemporal areas) with sharp waves and spike waves + intermittent irregular slowing in the left temporal area with sharp waves
Приступы и иктальная ЭЭГ Seizures and ictal EEG	Фокальный немоторный с остановкой активности → фокальный моторный с автоматизмами (справа). Иктальный паттерн: ритмичная тета-активность частотой 4,5–5,0 Гц в правой передневисочной области (FT10, FT8, T8, F8; TP8) Focal non-motor seizure with a stop of activity → focal motor seizure with automatisms (right). Ictal pattern: rhythmic theta activity with a frequency of 4.5–5.0 Hz in the right anterotemporal area (FT10, FT8, T8, F8; TP8)	Фокальный немоторный сенсорный (недифференцированная аура) → фокальный немоторный с остановкой активности → фокальный моторный асимметричный тонический с автоматизмами (справа). Иктальный паттерн: быстрая полипик-волновая активность в правой височной области (максимум T8) Focal non-motor sensory seizure (undifferentiated aura) → focal non-motor seizure with a stop of activity → focal motor asymmetric tonic seizure with automatisms (right). Ictal pattern: rapid polyspike-and-wave activity in the right temporal area (maximum T8)	1) Фокальный немоторный сенсорный (аура) → фокальный немоторный с остановкой активности и нарушением сознания → моторный асимметричный тонический с автоматизмами (кистевыми справа). Нелатерализованный по данным ЭЭГ. 2) Билатеральный асимметричный тонико-клонический с, вероятно, фокальным началом. Иктальный паттерн: пик-волны в лобно-височных областях с преобладанием в правой нижнелобно-передневисочной области (F8, AF8, FT8, FC6, FT10) 1) Focal non-motor sensory seizure (aura) → focal non-motor seizure with a stop of activity and consciousness impairment → motor asymmetric tonic seizure with automatisms (right hand automatisms). Non-lateralized seizure according to EEG. 2) Bilateral asymmetric tonic-clonic focal-onset (presumably) seizure. Ictal pattern: spike waves in the frontotemporal areas, predominantly in the right inferiofrontal-anterotemporal area (F8, AF8, FT8, FC6, FT10)

Примечание. ЭЭГ – электроэнцефалограмма.

Note. EEG – electroencephalogram.

по-видимому, ингибирует смену геолокации, в то время как субдоминантная латерализация лишь искажает логику пространственного перемещения. Таким образом, эпилептический транс – продолжительный моторный приступ с фокальным началом, исходящий, по нашему мнению, из мезиальных височных структур

субдоминантного по речи полушария и выражающийся в незапланированном путешествии без признаков агрессивного поведения и опасности для себя или окружающих.

Фокальные приступы значительной продолжительности (статусы) не являются уникальным

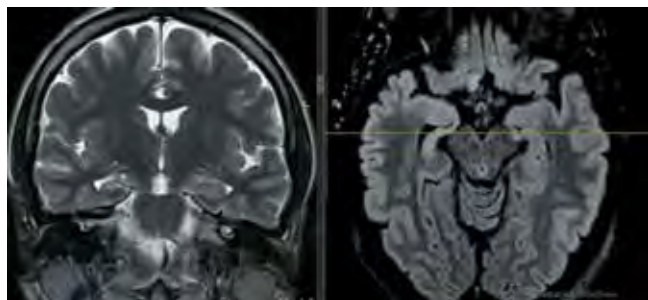


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография (3 T) головного мозга пациентки С. О. (cor T2 — слева, axial FLAIR — справа). Кортикальная дисплазия IIIa типа правой височной доли

Fig. 2. Patient S.O. Magnetic resonance images (3 T) of the brain (cor T2 — left image, axial FLAIR — right image). Right temporal cortical dysplasia type IIIa

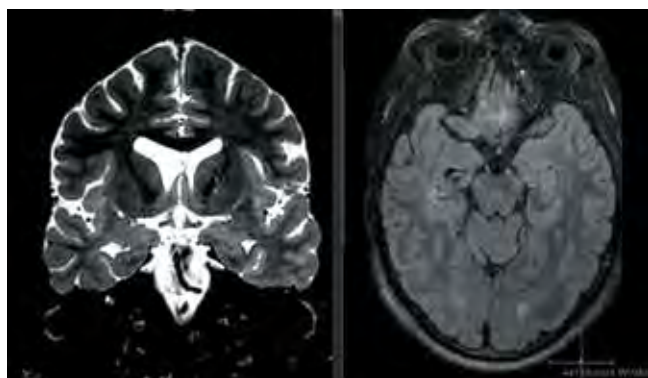


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография (1,5 T) головного мозга пациента Ч. А. (cor T2 — слева, axial FLAIR — справа). Кортикальная дисплазия IIIa типа правой височной доли

Fig. 3. Patient Ch.A. Magnetic resonance images (1,5 T) of the brain (cor T2 — left image, axial FLAIR — right image). Right temporal cortical dysplasia type IIIa



Рис. 4. Магнитно-резонансная томография (1,5 T) головного мозга пациента Н. А. (cor T2 — слева, axial FLAIR — справа). По-видимому, кортикальная дисплазия IIIa типа правой височной доли

Fig. 4. Patient N.A. Magnetic resonance images (1.5 T) of the brain. (cor T2 — left image, axial FLAIR — right image). Probable right temporal cortical dysplasia type IIIa

явлением, встречаются, например, при *epilepsia partialis continua* в структуре синдрома Кожевникова—Расмуссена, гемиконвульсивного статуса с гемипарезом, фокальных статусов при структурных дефектах и отражены в актуальных классификациях

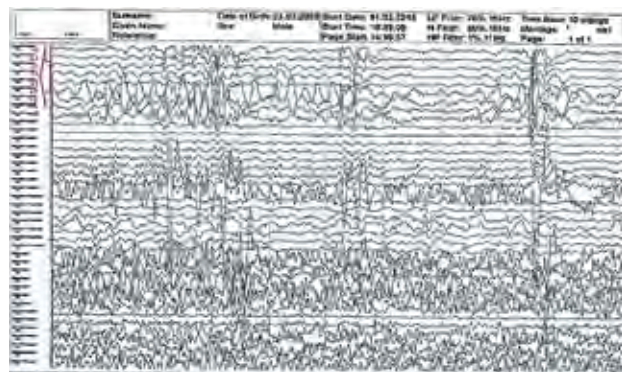


Рис. 5. Пациент Ш.Б. Кортикальная дисплазия IIIa типа. Стереозаписи электроэнцефалограмма. Электрод от передних отделов правой височной доли (10 каналов указаны стрелкой). Каналы от мезиального комплекса (1—4) регистрируют независимую от неокортикальных каналов (6—10) эпилептиформную активность

Fig. 5. Patient Sh.B. Cortical dysplasia type IIIa. Stereoelectroencephalogram. The electrode from the anterior parts of the right temporal lobe (10 channels are indicated by arrow). Channels from the mesial complex (1—4) register independent from neocortical channels (6—10) epileptiform activity

[3]. По-видимому, эпилептизированные гиппокампы «поддерживают» генерацию икталной активности всей эпилептогенной нейрональной сетью височной доли. «Самостоятельное» эпилептогенное поведение гиппокампа при кортикальных дисплазиях (тип IIIa по классификации I. Blumke) можно проиллюстрировать собственным наблюдением пациента Ш. Б., не относящегося напрямую к данному исследованию, однако демонстрирующего аналогичную патоморфологию (рис. 5). Наблюдая эпилептические fugи, мы пришли к выводу, что эти проявления можно рассматривать как аффективное поведение с немотивированным бегством (например, попыткой покинуть лечебное учреждение) с частой сопутствующей агрессией и разрушительным поведением. У пациентов, обследованных в нашей лаборатории, fugи происходили сразу после тяжелого (продолжительностью более 4 мин и с вторичной генерализацией) фокального височного приступа. В начальные эпохи fugи на скальповой ЭЭГ непосредственной икталной активности не было выявлено. Последующие эпохи были недоступны для анализа (повреждение работоспособности скальповых электродов или поведение пациента, несовместимое с исследованием). Как правило, fugи регистрировались при височных приступах, однако латерализовались и справа и слева. Двое из наших пациентов с трансми были успешно прооперированы (стандартная правосторонняя передняя височная лобэктомия). Третий пациент является кандидатом на хирургическое вмешательство, однако предпочитает продолжить антиэпилептическую терапию.

Таким образом, эпилептические трансми являются редким клиническим феноменом фокальной

эпилепсии (правосторонней височной). При выявлении трансов и фуг требуется проведение тщательной диагностики, включающей ЭЭГ-мониторинг (предпочтительна длительная запись с регистрацией приступа), магнитно-резонансную томографию головного мозга, консультацию психолога и психиатра. Высоковероятно эффективное проведение

нейрохирургического вмешательства для купирования эпилепсии (при условии тщательной прехирургической диагностики!).

Дальнейшее изучение трансов и фуг, по-видимому, будет направлено на совершенствование нейрофизиологических методик (например, выполнение холтеровского стерео-ЭЭГ-мониторирования).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Литтре Э. Корпус Гиппократа. Т. VI. С. 352. [Littre E. Hippocratic Corpus. Vol. VI. P. 352. (In Russ.)].
2. Мухин К.Ю., Гатауллина С.Х., Петрухин А.С. Палеокортикальная височная эпилепсия. Русский журнал детской неврологии 2008;3(5):41–4. [Mukhin K.Yu., Gataullina S.Kh., Petrukhin A.S. Paleocortical temporal lobe epilepsy. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2008;3(5):41–4. (In Russ.)].
3. Мухин К.Ю. Проект классификации эпилептических приступов согласно докладу комиссии Международной противозэпилептической лиги по классификации и терминологии (J. Engel, 2001). Русский журнал детской неврологии 2017;12(8):8–19. [Mukhin K.Yu. New draft of epileptic seizure classification according to the report of the International League Against Epilepsy on classification and terminology (J. Engel, 2001). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2017;12(8):8–19. (In Russ.)].
4. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. М.: Изд-во «Системные решения», 2014. С. 140. [Mukhin K.Yu., Mironov M.B., Petrukhin A.S. Epileptic syndromes. Diagnosis and therapy. Moscow: "Sistemnye resheniya" Publishing, 2014. P. 140. (In Russ.)].
5. Beaumanoir A., Roger J. Historical notes: from psychomotor to limbic seizures. In: Limbic Seizures in Children. Milan: John Libbey, 2001. Pp. 1–6.
6. Blümcke I., Thom M., Aronica E. et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia* 2011;52(11):158–74. PMID: 21219302. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x.
7. Eadie M.J. Dreamy mental states in late 20th century neurology. *J Clin Neurosci* 1998;5(2):157–60. PMID: 18639004.
8. Freud S. *Gesammelte Schriften*. Bd. 12. Wien: Internationaler Psychoanalytischer Verlag, 1934. Pp. 7–26.
9. Gastaut H., Roger J., Roger A. The significance of certain epileptic fugues; concerning a clinical and electrical observation of temporal status epilepticus. *Rev Neurol* 1956;94(3):298–301. PMID: 13351159.
10. Khwaja G.A., Duggal A., Kulkarni A. et al. Recurrent prolonged fugue states as the sole manifestation of epileptic seizures. *Ann Indian Acad Neurol* 2013;16(4):561–4. PMID: 24339579. DOI: 10.4103/0972-2327.120468.
11. Mortati K., Grant A.C. New disease. A patient with distinct dissociative and hallucinatory fugues. *BMJ Case Rep* 2012;2012. PII: bcr1120115078. DOI: 10.1136/bcr.11.2011.5078.
12. Operational classification of seizure types by the the International League Against Epilepsy. Available at: <http://www.ilae.org/visitors/centre/documents/ClassificationSeizuresILAE-2016.pdf>.
13. Penfield W. Psychical seizures. *Brit Med J*. London 1946;4478(2):639–41.
14. Penfield W., Jasper H. *Epilepsy and the functional anatomy of human brain*. Boston: Little Brown, 1954. 896 p.
15. Schenck C.H., Pareja J.A., Patterson A.L. et al. Analysis of polysomnographic events surrounding 252 slow-wave sleep arousals in thirty-eight adults with injurious sleepwalking and sleep terrors. *J Clin Neurophysiol* 1998;15(2):159–66. PMID: 9563584.
16. Solomon P., Kleeman S.T. Medical aspects of violence. *Calif Med* 1971;114(5):19–24. PMID: 5087877.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare 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.

Психические расстройства у детей с труднокурабельными формами эпилепсии как проявления насильственной нормализации электроэнцефалограммы (синдром Ландольта)

Д.А. Гагара¹, С.К. Евтушенко²

¹Республиканский противосудорожный центр на базе Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР; 238052 Донецк, бульвар Шахтостроителей, 14;

²кафедра детской и общей неврологии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького; 83003 Донецк, проспект Ильича, 16

Контакты: Денис Анатольевич Гагара ale.demidoff@yandex.ua

Форсированная (насильственная) нормализация электроэнцефалограммы (синдром Ландольта) — быстрая нормализация показателей электроэнцефалограммы (уменьшение или исчезновение пароксизмальной активности) под влиянием антиэпилептической терапии у больных эпилепсией, соответствующая снижению частоты или полному исчезновению судорожных приступов с появлением психических расстройств (дисфория, клинические признаки синдрома гиперактивности и дефицита внимания, мизофобия и др.). Авторы представляют обзор литературы, посвященной синдрому насильственной нормализации, и данные собственных наблюдений.

Ключевые слова: эпилепсия, труднокурабельная эпилепсия у детей, электроэнцефалограмма, насильственная нормализация электроэнцефалограммы, синдром Ландольта

Для цитирования: Гагара Д.А., Евтушенко С.К. Психические расстройства у детей с труднокурабельными формами эпилепсии как проявления насильственной нормализации электроэнцефалограммы (синдром Ландольта). Русский журнал детской неврологии 2018;13(4):70–4.

DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-4-70-74

MENTAL DISORDERS IN CHILDREN WITH INTRACTABLE EPILEPSY AS A MANIFESTATION OF FORCED NORMALIZATION OF THE ELECTROENCEPHALOGRAM (LANDOLT SYNDROME)

D.A. Gagara¹, S.K. Evtushenko²

¹Republican Epilepsy Center, Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Donetsk Republic; 14 Bulvar Shakhtostroyteley, Donetsk 238052;

²Department of Pediatric and General Neurology, M. Gorky Donetsk National Medical University; 16 Prospekt Ilyicha, Donetsk 83003

The forced normalization of the electroencephalogram (Landolt syndrome) is a rapid normalization of the electroencephalogram (decrease in or disappearance of paroxysmal activity) under the influence of anticonvulsant treatment of epilepsy patients, corresponding to a decrease in frequency or complete disappearance of seizures with the appearance of neuropsychiatric disorders (dysphorias, the syndrome of hyperactivity and attention deficit, mysophobia etc). The authors present a review of the literature on the Landolt syndrome, and own data.

Key words: epilepsy, pharmakoresistant epilepsy in children, electroencephalogram, forced normalization of the electroencephalogram, Landolt syndrome

For citation: Gagara D.A., Evtushenko S.K. Mental disorders in children with intractable epilepsy as a manifestation of forced normalization of the electroencephalogram (Landolt syndrome). Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2018;13(4):70–4.

Введение

В 1953 г., изучая психические расстройства у пациентов с эпилепсией, швейцарский невролог Ганс Генрих Ландольт [9, 10] обратил внимание на то, что у небольшой группы детей с эпилепсией картина электроэнцефалограммы (ЭЭГ) на фоне развития психических расстройств была нормальной или существенно улучшалась по сравнению с регистрируемой

в период продолжающихся эпилептических приступов. Проявление психических расстройств — признак особенно тяжелой эпилептической патологии. Все эти пациенты длительное время страдали эпилепсией, и на фоне терапии антиэпилептическими препаратами удалось добиться полного прекращения приступов и нормализации ЭЭГ, именно в этот момент и возникали психические расстройства. Психическое

состояние несколько улучшилось только в 1 случае, когда отмена антиэпилептического препарата сопровождалась рецидивом приступов. Ландольт описал эту разновидность психических расстройств и ввел термин «наси́льственная нормализация ЭЭГ» при эпилепсии. Психические нарушения являются основой синдрома Ландольта и имеют различные клинические проявления, вплоть до развития психоза, который в рамках наси́льственной нормализации отличается более выраженным клиническим полиморфизмом, чем другие психозы межприступного периода. Предполагается, что наси́льственная нормализация может приводить и к развитию биполярного расстройства [10, 12, 13].

Феномен наси́льственной нормализации ЭЭГ (синдром Ландольта), по мнению большинства авторов, является разновидностью интериктального эпилептического психоза и может рассматриваться как осложнение антиэпилептической терапии [5, 11]. В то же время синдром Ландольта всегда указывает на высокую эффективность антиэпилептической терапии, так как психические расстройства этого типа всегда развиваются на фоне значительного урежения (полного или практически полного прекращения) эпилептических приступов [2, 13]. Данное состояние проявляется симптомами, подобными психотическим (сумеречное расстройство сознания, дисфория, шизофреноподобные проявления, мизофобия и др.), которые ранее отсутствовали в клинической картине заболевания; продолжительность данных нарушений составляет от нескольких дней до нескольких недель, на фоне значительного урежения приступов и относительной нормализации ЭЭГ.

С точки зрения ряда авторов, в основе данного феномена лежит биологический антагонизм между продуктивной психотической симптоматикой и эпилептическими приступами [2, 5, 6, 12]. По мнению Ландольта (1958), «больные эпилепсией должны иметь аномальную ЭЭГ, чтобы быть психически здоровыми». Феномен наси́льственной нормализации характеризуется тем, что возникновение психотического состояния сопровождается исчезновением изменений на ЭЭГ по сравнению с предыдущими исследованиями. Этот феномен наблюдается крайне редко, хотя, по данным ряда авторов, он определяется в 10 % всех психотических расстройств при эпилепсии [11, 12]. Факторами, провоцирующими синдром Ландольта, являются антиэпилептическая терапия с применением барбитуратов, бензодиазепинов, сукцинимидов, и политерапия с применением высоких доз топирамата и леветирацетама [3, 4]. Диагностика феномена наси́льственной нормализации ЭЭГ базируется на сочетании клинических данных (развитие психических нарушений на фоне прекращения приступов) и результатов ЭЭГ-исследования (исчезновение имеющейся ранее эпилептической активности). Исход

психозов в рамках наси́льственной нормализации ЭЭГ более благоприятен (О. Devinsky, 1995).

Связь между достижением контроля над приступами и появлением психических нарушений впервые была отмечена еще в 1874 г., и для описания таких случаев применялся термин «трансформированная эпилепсия» [1, 2, 8]. Однако феномен наси́льственной (форсированной) нормализации (forced normalization) ЭЭГ у больных с височной эпилепсией впервые описал Ландольт в 1953 г. В приюте для больных с эпилепсией в Цюрихе он исследовал ЭЭГ пациентов с эпизодами психических нарушений и выделил 2 группы пациентов: в 1-й группе во время эпизодов психических нарушений на ЭЭГ больных отмечалась выраженная эпилептическая активность, во 2-й группе она отсутствовала. Ландольт высказал предположение о том, что во 2-й группе пациентов наблюдалось избыточное ингибирование эпилептической активности (super-normal braking action). Впоследствии для описания этого феномена он стал использовать термин «наси́льственная нормализация ЭЭГ». Позже ученый показал, что данный феномен встречается не только при парциальных, но и при генерализованных формах эпилепсии. В 1965 г. Н. Tellenbach впервые предложил термин «альтернативный психоз» у больных эпилепсией. Новый термин был короче и проще, и имел большее клиническое значение, указывая на то, что прекращение приступов не означает излечения основного заболевания. Таким образом, наси́льственная нормализация является клинко-энцефалографическим феноменом. Нормализация, т. е. отсутствие эпилептиформной активности на ЭЭГ, клинически характеризуется прекращением приступов, но не исчезновением болезни. Однако тот факт, что нормализация является «наси́льственной», по ЭЭГ достоверно определить не представляется возможным.

Патогенез данного синдрома в настоящее время до конца не изучен. Сам же Ландольт выдвигал предположения о том, что во время наси́льственной нормализации ЭЭГ эпилептическая активность не исчезает, а сохраняется на субкортикальном уровне и распространяется по другим путям, приводя к развитию психических нарушений. Существует также предположение о роли метаболизма фолиевой кислоты и дофамина в развитии синдрома Ландольта. Предполагаемыми механизмами являются антагонизм антиэпилептических препаратов и фолиевой кислоты и повышение дофаминергической активности. Есть мнение, что в основе развития синдрома лежит гипопродукция в нейронах норадреналина, дофамина и серотонина при ведущей роли гипопродукции дофамина вследствие нарушения обратного захвата дофамина в дофаминергических нейронах, также имеет значение и низкая плотность D4-рецепторов [2, 5–7].

В большинстве случаев можно проследить динамику психических расстройств, которые при синдроме Ландольта имеют свои особенности: первым симптомом обычно бывает бессонница, затем пациент становится мрачным, раздражительным, тревожным — это состояние называют препсихотической дисфорией. Кроме психотических симптомов насильственная нормализация ЭЭГ может проявляться конверсионными расстройствами (в том числе конверсионными судорогами) и аффективными нарушениями (тяжелой психотической манией и депрессией).

Диагностика синдрома Ландольта основана на следующих основных критериях:

- 1) на основании анамнеза, данных ЭЭГ и нейровизуализации у пациента устанавливается диагноз «эпилепсия»;
- 2) остро или подостро развившиеся психические нарушения, проявляющиеся как:
 - a) психотическое состояние с расстройством мышления, галлюцинациями и иллюзиями;
 - b) выраженное расстройство настроения в форме гипомании/мании или депрессии;
 - c) состояние тревоги с синдромом дереализации и/или деперсонализации;
 - d) конверсионный синдром (с моторными, сенсорными нарушениями, астазией—абазией и т. д.);
- 3) при регистрации 16-канальной ЭЭГ в состоянии бодрствования в течение 60 мин с размещением электродов по стандартной схеме 10–20:
 - a) индекс эпилептической активности в 2 раза меньше по сравнению с ЭЭГ, зарегистрированной в тех же условиях до изменения психического состояния;
 - b) отмечено полное прекращение судорожных приступов.

Дополнительные критерии:

- изменение фармакотерапии в течение последних 30 дней;
- эпизоды изменения поведения, сопровождавшиеся уменьшением/прекращением судорожных приступов в анамнезе, связанные или не связанные с приемом антиэпилептических препаратов.

Для установления диагноза необходимы либо основные критерии 1, 2, 3а, либо основные критерии 1, 2, 3б и 1 из дополнительных.

Цель исследования — изучение анамнестических, клинико-электроэнцефалографических, нейровизуализационных и генетических особенностей пациентов детского и подросткового возраста с резистентными к терапии формами эпилепсии с тяжелым течением, у которых был диагностирован синдром Ландольта,

и выбор симптоматической терапии, направленной на устранение психических нарушений.

Материалы и методы

В исследование включены 27 детей (12 девочек, 15 мальчиков) в возрасте от 6 до 12 лет с тяжелыми труднокурабельными формами симптоматической эпилепсии. Проводилось обследование, включающее магнитно-резонансную томографию головного мозга, ЭЭГ, консультацию генетика.

Результаты

Изменения, выявленные при нейровизуализации: фокальная корковая дисплазия — 6 пациентов, агенезия мозолистого тела — 5, склероз гиппокампа — 5, гипоксически-ишемические очаги субкортикальной локализации — 11 пациентов. Больные получали различные антиэпилептические препараты (топамакс, леветитам, ламотриджин, вигабатрин, финлепсин, суксилеп). У всех детей при проведении ЭЭГ была выявлена эпилептиформная активность. Давность заболевания и длительность приема антиэпилептических препаратов варьировали от 6 мес до 1,5 года. У 4 пациентов в результате назначения адекватной терапии прекращались приступы, показатели ЭЭГ в интериктальном периоде существенно улучшались, нивелировалась эпилептиформная активность, но на этом фоне возникали выраженные аутистикоподобные и психомоторные нарушения с дефицитом внимания и двигательной расторможенностью. В клинической картине наиболее часто встречались психические и поведенческие нарушения в виде симптомов, напоминающих картину синдрома дефицита внимания и гиперактивности, проявлений депрессии, тревоги. Эти состояния чаще отмечались при назначении леветитама, карбамазепина и суксилепа. По нашим данным, если после снижения дозы либо отмены препарата выраженность проявлений синдрома Ландольта не уменьшалась, назначалась симптоматическая терапия (фолиевая кислота, фенибут, гамалате B₆); для улучшения эффекта в редких случаях были назначены нейролептики — ризидин, минимальные дозы rispoleпта.

Приводим описание наблюдаемого нами клинического случая развития синдрома Ландольта на фоне антиэпилептической терапии.

Клинический случай

Пациентка А., 12 лет. Поступила в клинику с жалобами на возникновение генерализованных судорожных приступов с частотой до 3–5 раз в сутки в дневное время и гиперкинетические пароксизмы в ночное время, эмоциональную лабильность. Установлен диагноз «симптоматическая эпилепсия, генерализованные судорожные и ночные гиперкинетические приступы».

Перинатальный анамнез: ребенок от 1-й беременности, протекавшей без особенностей, 1-х срочных нормальных родов, масса тела при рождении — 3250 г, оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. Развитие соответствовало возрасту. Наследственность по эпилепсии неотягощена.

В неврологическом статусе: глазные щели и зрачки симметричны. Нистагма нет. Легкая асимметрия губных складок. Мышечный тонус в конечностях удовлетворительный. Парезов в конечностях нет. Сухожильные рефлексы живые, равномерные. Статика и координация не нарушены. Успеваемость в школе хорошая.

Магнитно-резонансная томография головного мозга: патологии не выявлено. ЭЭГ: на протяжении всей записи регистрируются генерализованные разряды пик- и полипик-волновой активности.

В стационаре были назначены левитирацетам (левитам) в дозе 45 мг/кг/сут, карбамазепин (финлепсин) в дозе 20 мг/кг/сут. На фоне терапии отмечалось урежение приступов до единичных (1 раз в неделю). При проведении контрольной ЭЭГ через 6 мес отмечена положительная динамика в виде регресса эпилептиформной активности. Однако на этом фоне появились поведенческие и психические нарушения в виде выраженной раздражительности, расторможенности, признаков депрессии, эпизодов тревоги, ухудшения когнитивных функций.

Приступы в этот период купировались. При отмене леветитама на фоне введения в терапию вальпроата (депакин) в дозе 30 мг/кг/сут назначен курс фолиевой кислоты как антагониста дофаминергической активности. Психические и поведенческие нарушения регрессировали, однако возобновились приступы с частотой 1 раз в 2–3 нед. Мы расценили нарушения, возникшие на фоне прекращения приступов, как синдром Ландольта.

Выводы

Таким образом, при развитии синдрома насильственной нормализации ЭЭГ на фоне приема антиэпилептических препаратов необходима коррекция антиэпилептической терапии. По нашим наблюдениям, рекомендуется отменить препарат, который мог вызвать синдром насильственной нормализации, и перевести пациента на прием вальпроата (так как вальпроат крайне редко вызывает синдром Ландольта) с добавлением в терапии фолиевой кислоты, витамина B₆ или гамалате B₆ и тиоридазина. Если после коррекции антиэпилептической терапии проявления синдрома Ландольта не исчезают, назначают симптоматическую терапию, направленную на устранение психических нарушений. В некоторых случаях эффективны антипсихотические препараты. Возможно назначение минимальных доз нейролептиков.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Евтушенко С.К., Омеляненко А.А. Клиническая электроэнцефалография у детей. Руководство для врачей. Донецк: Донецчина, 2005. 860 с. [Ev-tushenko S.K., Omelyanenko A.A. Clinical electroencephalography in children. Guideline for physicians. Donetsk: Don-echchina, 2005. 860 p. (In Russ.).]
2. Евтушенко С.К. Разрушительные и труднокурабельные формы эпилепсии и эпилептические энцефалопатии у детей. Международный неврологический журнал 2012;6(52):15–26. [Evtush-enko S.K. Destructive and intractable forms of epilepsy and epileptic encephalopathy in children. Mezhdunarodniy nev-rologicheskii zhurnal = International Neurological Journal 2012;6(52):15–26. (In Russ.).]
3. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Миرون-ов М.Б. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Справочное руководство для врачей. М.: Системные решения, 2008. 223 с. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Mironov M.B. Epileptic syndromes. Diagnosis and treatment. guideline for physicians. Moscow: Sistemnye resheniya, 2008. 223 p. (In Russ.).]
4. Петрухин А.С. Эпилептология детского возраста. М.: Медицина, 2000. 623 с. [Pe-trukhin A.S. Pediatric epileptology. Mos-cow: Meditsina, 2000. 623 p. (In Russ.).]
5. Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Петру-хин А.С. Побочные эффекты антиэпи-лептической терапии. М.: Гранат, 2016. 232 с. [Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu., Pe-trukhin A.S. Side effects of antiepileptic medication. Moscow: Granat, 2016. 232 p. (In Russ.).]
6. Bédard A.C., Schulz K.P., Cook E.H.Jr. et al. Dopamine transporter gene variation modulates activation of striatum in youth with ADHD. Neuroimage 2010;53(3):935–42. DOI: 10.1016/j.neu-roimage.2009.12.041.
7. Doose A. EEG in childhood epilepsy. Ger-many, 2005. 405 p.
8. Kim B., Koo M., Jun J. et al. Association between dopamine D4 receptor gene poly-morphism and scores on a continuous per-formance test in korean children with at-tention deficit hyperactivity disorder. Psychiatry Investig 2009;6(3):216–21. DOI: 10.4306/pi.2009.6.3.216.
9. Landolt H. Some clinical electroence-phalographical correlations in epileptic psychoses (twilight states). Electroen-cephalogr Clin Neurophysiol 1953;5:121–30.
10. Landolt H. Psychic disorders in epilepsy. Clinical and electroencephalographic re-search. Dtsch Med Wochenschr 1962;87:446–52.
11. Loganathan M.A., Enja M., Lippmann S. Forced normalization: epilepsy and psy-chosis interaction. Innov Clin Neurosci 2015;12(5–6):38–41.
12. Romanos M., Weise D., Schliesser M. et al. Structural abnormality of the sub-stantia nigra in children with attention-deficit hyperactivity disorder. Psychiatry Neurosci 2010;35(1):55–8.
13. Trimble M.R. The psychosis of epilepsy. New York: Raven Press, 1991. 224 p.

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.