

РУССКИЙ ЖУРНАЛ

# ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

RUSSIAN JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

*Типичные абсансы*

*Синдром Леннокса–Гасто:  
особенности клинической  
и электроэнцефалографической  
картины*

*Руфинамид в лечении синдрома  
Леннокса–Гасто*

*Эффективность и переносимость  
леветирацетама в лечении  
эпилепсии*

*Синдром дефицита внимания  
с гиперактивностью: клиника,  
диагностика, сопутствующие  
заболевания, сочетание  
с эпилепсией*

ТОМ X

№

2

2 0 1 5





**Иновелон® достоверно уменьшает частоту тонических и атонических приступов\* в сравнении с плацебо – на 40% и более – за 4 недели периода поддерживающей терапии<sup>1,2</sup>**

**Иновелон®**

**ПОМОЩЬ**

**В ЖИЗНИ**

**ВСЕЙ**

**СЕМЬИ**

\*Эпилептические приступы, ассоциированные с синдромом Леннокса-Гасто у пациентов старше 4 лет, при применении Иновелона® в составе дополнительной терапии

### Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Иновелон® (руфинамид)

**Показания:** Препарат Иновелон® показан в составе дополнительной терапии при лечении эпилептических приступов, ассоциированных с синдромом Леннокса-Гасто у пациентов старше 4 лет.  
**Противопоказания:** Гиперчувствительность к компонентам препарата и производным триазола. Детский возраст до 4 лет (данные по эффективности и безопасности для данной категории пациентов отсутствуют). Тяжелая печеночная недостаточность (данные по эффективности и безопасности для данной категории пациентов отсутствуют). Период грудного вскармливания. Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **С осторожностью:** Пациенты с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести. **Побочные эффекты:** Очень частые ( $\geq 1/10$ ) при дополнительной терапии: сонливость, головная боль, головокружение, тошнота, рвота, утомляемость. **Способ применения и дозы:** Внутрь, 2 раза в день (утром и вечером) в равных дозах, запивая водой. Иновелон® следует принимать во время еды. Если пациенту трудно глотать, таблетки можно измельчить и принять, добавив измельченную таблетку в половину стакана воды. Терапию руфинамидом должен назначать специалист с опытом лечения эпилепсии. Пациенты с массой тела менее 30 кг, не принимающие вальпроевую кислоту: лечение следует начинать с суточной дозы 200 мг. В соответствии с клиническим ответом и переносимостью дозу препарата Иновелон® можно повышать на 200 мг/сут с частотой один раз в 2 дня

до максимальной рекомендованной дозы 1000 мг/сут. Дозы до 3600 мг/сут исследовались у ограниченного числа пациентов. Так как вальпроевая кислота значительно снижает клиренс руфинамида, то пациентам с массой тела менее 30 кг, принимающим одновременно вальпроевую кислоту, рекомендуется принимать Иновелон® в меньшей максимальной дозе. Лечение следует начинать с суточной дозы 200 мг. В соответствии с клиническим ответом и переносимостью через 2 дня дозу препарата Иновелон® можно повышать на 200 мг/сут до максимальной рекомендованной дозы 600 мг/сут. Лечение следует начинать с суточной дозы 400 мг. В соответствии с клиническим ответом и переносимостью дозу препарата Иновелон® можно повышать на 400 мг/сут с частотой один раз в 2 дня до максимальной рекомендованной дозы, как указано в таблице ниже.

Масса тела	30,0-50,0 кг	50,1-70,0 кг	$\geq 70,1$ кг
Максимальная рекомендованная доза	1800 мг/сут	2400 мг/сут	3200 мг/сут

Дозы до 4000 мг/сут (при массе тела 30-50 кг) или 4800 мг/сут (масса тела более 50 кг) исследовались у ограниченного числа пациентов.

Литература: 1, Glauser TA et al. Neurology 2008; 71: 1950-1958. 2, Инструкция по медицинскому применению препарата Иновелон (РУ-ЛП-002841) от 26.01.2015

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ЛЮБОГО ПРЕПАРАТА, УПОМЯНУТОГО В ДАННОМ МАТЕРИАЛЕ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ, ПРЕДОСТАВЛЯЕМОЙ КОМПАНИЕЙ-ПРОИЗВОДИТЕЛЕМ. КОМПАНИЯ «ЭИСАЙ» НЕ РЕКОМЕНДУЕТ ПРИМЕНЯТЬ ПРЕПАРАТЫ КОМПАНИИ СПОСОБАМИ, ОТЛИЧНЫМИ ОТ ОПИСАНЫХ В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.



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

Дата подготовки: Май 2015  
Код проекта: Inovelon-RU0003





RUSSIAN JOURNAL  
OF CHILD  
NEUROLOGY

# РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

С 2008 года «Русский журнал детской неврологии» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

## ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

**Миронов Михаил Борисович** – к.м.н., доцент, заведующий лабораторией видеоэлектроэнцефалографического мониторинга Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки (Москва, Россия)

## НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

**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 .

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

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

Заведующая редакцией Е.А. Иванова  
Корректор В.Е. Ефремова

Дизайн Е.В. Степанова  
Верстка Е.А. Прокофьева

Служба подписки и распространения  
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,  
base@abvpress.ru  
Руководитель проекта  
А.А. Белова, +7 (916) 673-51-12,  
anna.belova@abvpress.ru  
Помощник руководителя проекта  
Е.Л. Сухачева, +7 (916) 603-85-14,  
suhacheva@abvpress.ru

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

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

Редакция не несет ответственности  
за содержание публикуемых  
рекламных материалов.

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

ТОМ X  
№ 2  
2 0 1 5

ISSN 2073-8803

Русский журнал  
детской неврологии.  
2015. Том X. № 2. 1–72.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2015  
Подписной индекс в каталоге  
«Пресса России» – 88083

Отпечатано в типографии  
ООО «Тверская фабрика печати»  
Тираж 2000 экз.

www.rjdn.abvpress.ru

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

**Белопасов Владимир Викторович** — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный невролог Южного федерального округа, член научного совета по неврологии РАМН и Минздрава России, заведующий кафедрой нервных болезней ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России (Астрахань, Россия)

**Белуосова Елена Дмитриевна** — д.м.н., профессор, руководитель отдела психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

**Власов Павел Николаевич** — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ГБОУ ВПО «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 ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

**Зыков Валерий Петрович** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии детского возраста ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (Москва, Россия)

**Кравцов Юрий Иванович** — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАЕН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой неврологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «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 ФГБНУ «Научный центр здоровья детей» (Москва, Россия)

**Прусаков Владимир Федорович** — д.м.н., профессор, главный внештатный детский невролог Минздрава Республики Татарстан, заведующий кафедрой детской неврологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» 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 ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Калинина Лариса Васильевна** — д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

**Карлов Владимир Алексеевич** — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ГБОУ ВПО «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 ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет 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 Schöп Klinik (отделения педиатрии, нейропедиатрии, эпилептологии) (Фохтеройд, Германия)

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

#### 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

**Mironov Mikhail B.** — Associate Professor, PhD, Head of the laboratory of videoelectroencephalographic monitoring of Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy (Moscow, Russia)

#### SCIENCE EDITOR

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

#### 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 Academy of the Ministry of Health of Russia, Member of the Scientific Board in Neurology of the Russian Academy of Medical Sciences and Ministry of Health of Russia, Chief Neurologist of the Southern Federal District (Astrakhan, Russia)

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

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

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

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

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

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

**Maslova Olga I.** — MD, PhD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Psychic and Emotional Relaxation, Cognitive Support, and Correction and Restoration Aid of the Research Institute of Preventive Pediatrics and Restorative Treatment of the Research Institution Scientific Center of Child 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. Vladimirskiy 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

**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 Medical 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)

**Fedin Anatoly 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, М.Б. Миронов*  
Типичные абсансы (результаты собственных исследований) . . . . . 6
- О.В. Беляев, Е.А. Волкова*  
Частота встречаемости и анализ терапии юношеской миоклонической эпилепсии по данным ООО «ЭпиЦентр» (Волгоград). . . . . 13
- К.Ю. Мухин*  
Клинико-электроэнцефалографические изменения при синдроме Леннокса–Гасто . . . . . 19

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

- К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева*  
Руфинамид в лечении синдрома Леннокса–Гасто (обзор зарубежной литературы) . . . . . 32
- К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева*  
Эффективность и переносимость леветирацетама (препарат Кеппра®) в лечении эпилепсии: обзор литературы. . . . . 38
- А.С. Котов, М.Н. Борисова, М.В. Пантелева, Ю.В. Матюк, А.В. Шаталин*  
Синдром дефицита внимания с гиперактивностью. Клиническая лекция. . . . . 54
- О.А. Пылаева, А.А. Шатеништейн, М.Ю. Дорофеева, К.Ю. Мухин*  
Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: сопутствующие заболевания, акцент на сочетание с эпилепсией . . . . . 59

## ПОВЫШЕНИЕ КВАЛИФИКАЦИИ

- Тестовый контроль. . . . . 72

# CONTENTS

## ORIGINAL REPORTS

<i>K. Yu. Mukhin, M. B. Mironov</i> <b>Typical absences: results of own investigations</b> . . . . .	6
<i>O. V. Belyaev, E. A. Volkova</i> <b>The incidence of juvenile myoclonic epilepsy and analysis of its therapy according to the data of the “EpiCenter” (Volgograd).</b> . . . . .	13
<i>K. Yu. Mukhin</i> <b>Clinical and encephalographic changes at Lennox–Gastaut syndrome</b> . . . . .	19

## REVIEWS AND LECTURES

<i>K. Yu. Mukhin, O. A. Pylaeva</i> <b>Rufinamide in the treatment of Lennox–Gastaut syndrome: review of foreign literature</b> . . . . .	32
<i>K. Yu. Mukhin, O. A. Pylaeva</i> <b>Efficacy and tolerability of levetiracetam (Keppra®) in the treatment of epilepsy: review of literature</b> . . . . .	38
<i>A. S. Kotov, M. N. Borisova, M. V. Panteleeva, Yu. V. Matyuk, A. V. Shatalin</i> <b>Attention deficit hyperactivity disorder. A clinical lecture</b> . . . . .	54
<i>O. A. Pylaeva, A. A. Shatenshtein, M. Yu. Dorofeeva, K. Yu. Mukhin</i> <b>Attention deficit hyperactivity disorder: comorbidities, emphasis on concurrence with epilepsy</b> . . . . .	59

## ADVANCED TRAINING

<b>Test Check.</b> . . . . .	72
------------------------------	----

## Типичные абсансы (результаты собственных исследований)

**К.Ю. Мухин, М.Б. Миронов**

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

**Контакты:** Михаил Борисович Миронов [mironovmb@mail.ru](mailto:mironovmb@mail.ru)

Типичные абсансы (ТА) — короткие первично-генерализованные эпилептические приступы, характеризующиеся внезапным началом и завершением. Согласно определению, абсансы состоят из нарушения сознания, которое синхронно сопровождается электроэнцефалографическими изменениями в виде генерализованных разрядов комплексов острая—медленная волна частотой 3 Гц и более.

Авторы провели исследование с участием 1261 пациента с различными формами эпилепсии с дебютом приступов от первых суток жизни до 18 лет. Пациенты находились под наблюдением с 1999 по 2010 г. Абсансные приступы выявлены у 231 пациента, что составляет 18,3 % случаев среди всех больных эпилепсией. ТА были выявлены у 102 пациентов, что составляет 8,1 % всех случаев эпилепсии с дебютом приступов до 18 лет. Представлен подробный анализ группы пациентов с ТА с учетом анамнестических, клинических, электроэнцефалографических и нейровизуализационных особенностей, а также результаты терапии антиэпилептическими препаратами (АЭП).

Возраст дебюта эпилепсии, ассоциированной с ТА, варьировал от 9 месяцев до 17 лет (в среднем  $9,4 \pm 4,06$  года). Наиболее часто заболевание начиналось в младшем школьном возрасте (41,2 % случаев). Изолированно ТА как единственный тип приступов наблюдались в клинической картине 28 (27,5 %) пациентов. В остальных случаях ТА сочетались с другими типами приступов. Выделено 4 типа приступов, с которыми могут сочетаться ТА (генерализованные судорожные приступы, миоклонические приступы, фебрильные приступы, эпилептический миоклонус век). При проведении нейровизуализации отсутствие изменений в головном мозге констатировалось в 85,3 % случаев эпилепсии, ассоциированной с ТА. В остальных случаях (14,7 %) выявлялись умеренные диффузные субатрофические изменения. Локальные нарушения церебральной структуры отсутствовали. При назначении АЭП как в моно, так и в политерапии в различных комбинациях, была показана их высокая эффективность. Полная ремиссия была достигнута в 84,3 % случаев эпилепсии, ассоциированной с ТА. Снижение частоты приступов на фоне АЭП наблюдалось у 15,7 % пациентов. Отсутствие эффекта не отмечено ни в одном случае. Наибольший успех в купировании приступов был отмечен при юношеской миоклонической эпилепсии; промежуточное положение занимала детская абсансная эпилепсия; самый низкий процент ремиссии отмечен при юношеской абсансной эпилепсии. Наиболее эффективными препаратами были производные вальпроевой кислоты и этосуксимид, как в монотерапии, так и в комбинации. В составе политерапии применялись ламотриджин, топирамат, леветирацетам.

**Ключевые слова:** эпилепсия, эпилептический приступ, первично-генерализованный эпилептический приступ, абсанс, типичный абсанс, диагноз, дифференциальный диагноз, лечение, прогноз

DOI: 10.17650/2073-8803-2015-10-2-6-12

### TYPICAL ABSENCES: RESULTS OF OWN INVESTIGATIONS

**K. Yu. Mukhin, M. B. Mironov**

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

Typical absences (TA) are brief primary generalized epileptic seizures characterized by sudden onset and termination. According to their definition, absences consist of impairment of consciousness that is synchronously accompanied by electroencephalographic (EEG) changes as generalized spike—slow wave discharges of 3 or more Hz.

The authors conducted an investigation of 1261 patients with different forms of epilepsy with onset of seizures from the first days of life to the age of 18 years. The patients were followed up from 1990 to 2010. Absence seizures were detected in 231 patients, which accounts for 18.3 % of all the epileptic patients. TA were found in 102 patients, which constitutes 8.1 % of all cases of epilepsy with onset of seizures beyond the age of 18 years. The paper provides a detailed analysis of a group of patients with TA in terms of anamnestic, clinical, electroencephalographic, and neuroimaging features and the results of therapy with antiepileptic drugs (AEDs).

The age of onset of TA-associated epilepsy was from 9 months to 17 years (mean  $9.4 \pm 4.06$  years). The disease occurred most frequently in young school-age children (41.2 %). Isolated TA as the only type of seizures were observed in the clinical picture of 28 (27.5 %) patients. TA were concurrent with other types of seizures in other cases. The investigators have identified 4 types of seizures which TA (generalized convulsions, myoclonic seizures, febrile seizures, and eyelid myoclonia) may be concurrent with. Neuroimaging stated there were no brain changes in 85.3 % of TA-associated epilepsy cases. Moderate diffuse subatrophic changes were detected in other cases (14.7 %). Local cerebral structural abnormalities were absent. The use of antiepileptic therapy as both monotherapy and polytherapy using different combinations showed the high efficacy of AEDs. Complete remission was achieved in 84.3 % of TA-associated epilepsy cases. An AED-induced reduction in the frequency of seizures was observed in 15.7 % of the patients. No one case — without effect. The greatest success in relieving seizures was seen in juvenile myoclonic epilepsy; childhood absence epilepsy was intermediate; the lowest percentage of remission was noted in juvenile absence epilepsy. The most effective drugs were valproic acid and ethosuximide used both alone and in combination. Lamotrigine, topiramate, and levetiracetam were used as part of combination therapy.

**Key words:** *epilepsy, epileptic seizure, primary generalized epileptic seizure, absence, typical absence, diagnosis, differential diagnosis, treatment, prognosis*

## Введение

Абсанс (от франц. *absence*, букв. – отсутствие) – внезапное и кратковременное выключение сознания.

Типичные абсансы (ТА) – короткие первично-генерализованные эпилептические приступы, характеризующиеся внезапным началом и завершением. Согласно дефиниции, абсансы состоят из нарушения сознания, которое синхронно сопровождается электроэнцефалографическими (ЭЭГ) изменениями в виде генерализованных разрядов комплексов острая–медленная волна частотой 3 Гц и более [26, 27]. Таким образом, принципиально важно, что ТА – это совокупность клинико-ЭЭГ-проявлений [29].

Согласно современным представлениям, ТА встречаются только в рамках абсансных форм идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ) [22]. При этом миоклонические абсансы и эпилептический миоклонус с абсансами, отмечаемые при других формах ИГЭ, исключены из группы ТА и отнесены к абсансам со специфическими чертами [22, 26, 27].

Для ТА характерны внезапное начало и завершение [10]. Пациент застывает, взгляд устремлен в одну точку, на обращенную к нему речь не реагирует. Окружающие часто не распознают ТА и принимают их за обыкновенную задумчивость ребенка. По окончании приступа, как ни в чем не бывало, пациенты приступают к прерванной деятельности – отсутствует сонливость, разбитость, возможен элемент удивления. На момент приступа присутствует амнезия (полная или частичная). Продолжительность ТА может составлять 5–20 с. Следует подчеркнуть, что уровень нарушения сознания во время приступа может флюктуировать от полного выключения до частичного сохранения памяти на события приступного периода. Для диагностики ТА важно определение уровня сознания в момент приступа, что достигается специальным тестированием пациента [1].

Нарушение сознания может быть единственным клиническим признаком, но часто сочетается с другими симптомами [10]. В связи с этим выделяют простые и сложные ТА. Простые ТА характеризуются прекращением любой деятельности пациента и фиксированным взглядом. Сложные ТА протекают с минимальным моторным компонентом.

В структуре сложных ТА выделяют следующие типы моторных компонентов:

- тоническое напряжение задних мышц шеи, приводящее к ретропульсии головы;
- версивный компонент;

- миоклонический компонент (трепетание век, периоральный, периназальный миоклонус, легкий миоклонус дельтовидных мышц);

- незначительное снижение мышечного тонуса;
- автоматизмы: ороалиментарные, жестовые, вербальные;

- вегетативный компонент.

ТА входят в структуру детской абсансной эпилепсии (ДАЭ), юношеской абсансной эпилепсии (ЮАЭ) и юношеской миоклонической эпилепсии (ЮМЭ) [22]. Данные синдромы хорошо изучены и описаны. В целом их отличают от других форм эпилепсии нормальный интеллект пациента (как до дебюта, так и в разгар заболевания), отсутствие очаговой симптоматики в неврологическом статусе, изменений при нейровизуализации, а также хороший прогноз в отношении купирования приступов на фоне приема антиэпилептических препаратов (АЭП).

С развитием методик ЭЭГ, в особенности видео-ЭЭГ-мониторинга, диагностика ТА значительно облегчилась. Однако и в настоящее время нередки сложные для трактовки клинические случаи. К таковым можно отнести схожие по кинематике другие типы приступов. Так, фокальные моторные приступы с аутомоторными автоматизмами нередко тоже протекают только с застыванием пациента и потерей сознания [7]. В своей классификации эпилептических приступов (за счет схожести проявлений) Н.О. Luders и S. Noachtar (2001) предлагают относить абсансы к диалептическим приступам, к этой категории они причисляют и сложные парциальные приступы [28]. Нередки случаи, когда атипичные абсансы, возникающие в рамках феномена вторичной билатеральной синхронизации (ВБС), имеют ЭЭГ-паттерн с частотой 3 Гц и более (например, при эпилептических энцефалопатиях, синдроме идиопатической фокальной эпилепсии с псевдогенерализованными приступами, прогрессирующих миоклонус-эпилепсиях) [13, 23]. При этом точная дифференциальная диагностика крайне важна, так как влияет на тактику лечения, выбор терапии и прогноз.

Поскольку Международная противосудорожная лига (International League Against Epilepsy – ILAE) в последнее время пересматривает свое отношение к положению в классификации ТА только в рамках абсансных форм ИГЭ [22], представляет интерес дальнейшее изучение группы пациентов с ТА.

**Цель исследования** – изучение группы пациентов с ТА с учетом анамнестических, клинических, нейровизуализационных и ЭЭГ-особенностей, результатов терапии АЭП.

### Материалы и методы

В исследование вошли пациенты ( $n = 1261$ ) с различными формами эпилепсии с дебютом приступов от первых суток жизни до 18 лет. Пациенты наблюдались с 1999 по 2010 г.

Исследование проводилось на клинических базах кафедры неврологии и эпилептологии факультета усовершенствования врачей РНИМУ им. Н.И. Пирогова и Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки.

Диагностика эпилептических синдромов базировалась на критериях Международной классификации эпилепсии, эпилептических синдромов и схожих заболеваний (1989), а также на докладе комиссии ILAE по классификации и терминологии (2001).

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

### Результаты

Абсансные приступы были выявлены у 231 пациента, что составило 18,3 % случаев среди всех больных с эпилепсией, ТА – у 102 пациентов, что составило 8,1 % всех случаев эпилепсии с дебютом приступов до 18 лет.

Среди обследованных нами больных с ТА отмечалось преобладание в группе пациентов женского пола – 57,8 % ( $n = 59$ ) случаев против 42,2 % ( $n = 43$ ) мужского пола.

Возраст дебюта эпилепсии, ассоциированной с ТА, варьировал от 9 месяцев до 17 лет (в среднем  $9,4 \pm 4,06$  года). Наиболее часто (41,2 % случаев) заболевание начиналось в младшем школьном возрасте (рис. 1). В возрасте от 12 до 18 лет первые приступы наблюдались у 33,3 % пациентов. В дошкольный период (3–7 лет) эпилепсия дебютировала у 22,5 % больных. Следует отметить, что в возрастной группе первых 3 лет жизни дебют эпилепсии, ассоциированной с ТА, на-

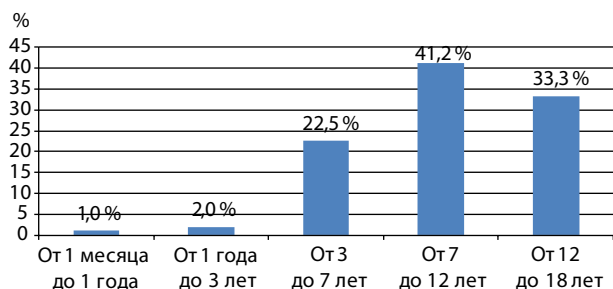


Рис. 1. Возраст дебюта эпилепсии, ассоциированной с ТА

блюдался в единичных случаях. При этом при разных эпилептических синдромах, ассоциированных с ТА, возрастные интервалы появления первых приступов отличалась. Наиболее раннее начало заболевания наблюдалось при ДАЭ, средний возраст дебюта составил  $6,25 \pm 1,90$  года (от 3 до 11 лет). Средний возраст дебюта ЮАЭ составил  $10,7 \pm 3,98$  года (от 9 месяцев жизни до 17 лет). ЮМЭ характеризовалась наиболее поздним началом – от 4 до 17 лет (в среднем  $11,2 \pm 4,10$  года).

ТА в начале заболевания наблюдались в 61,8 % случаев. Генерализованные судорожные приступы констатированы в 29,4 % случаев, позже присоединялись ТА. Миоклонические приступы выявлены в дебюте эпилепсии у 5,9 % пациентов. Фебрильные приступы предшествовали ТА в 2,9 % случаев.

Изолированные ТА как единственный тип приступов наблюдались в клинической картине 28 (27,5 %) пациентов. В остальных случаях ТА сочетались с другими типами приступов. Два типа приступов и более отмечено у 72,5 % пациентов. Три типа приступов зафиксировано в 20,6 % случаев.

При анализе анамнестических данных и результатов видео-ЭЭГ-мониторинга выявлено, что при эпилепсии, ассоциированной с ТА, могут отмечаться различные типы приступов. Всего было выделено с учетом семиологических особенностей 4 типа приступов (рис. 2). Наиболее часто у пациентов с ТА

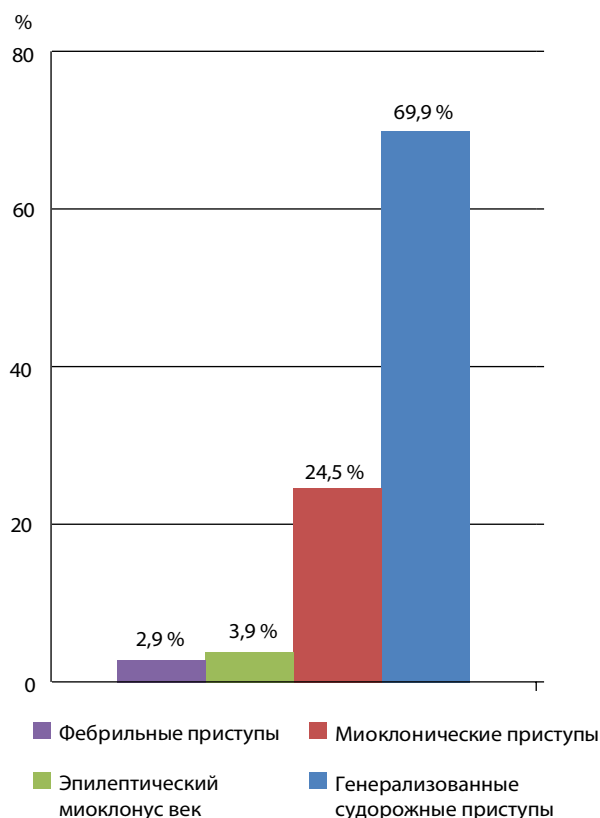


Рис. 2. Типы приступов, ассоциированных с ТА

констатировались в анамнезе генерализованные судорожные приступы, выявляемые в 69,9 % случаев. Миоклонические приступы наблюдались в 24,5 % случаев, фебрильные приступы – в 2,9 %, эпилептический миоклонус век – в 3,9 %. При этом процентное соотношение типов приступов при разных эпилептических синдромах, ассоциированных с ТА, различалось. При ДАЭ наряду с ТА генерализованные судорожные приступы выявлены в 17,9 % случаев, фебрильные приступы в начале заболевания – в 3,6 %. ЮАЭ характеризовалась наличием ТА в 100 % случаев, генерализованных судорожных приступов – в 95,9 %, эпилептического миоклонуса век – в 4,1 %, фебрильных приступов – в 4,1 %. В структуре ЮМЭ миоклонические приступы выявлены у 100 % пациентов, генерализованные судорожные приступы – у 76 %, эпилептический миоклонус век – у 8 %. Следует учитывать, что в наше исследование вошли все пациенты с ЮМЭ, у которых были выявлены ТА. При этом, анализируя общую группу больных ЮМЭ ( $n = 53$ ), ТА отмечены лишь в 26,4 % случаев в отличие от ДАЭ и ЮАЭ, при которых ТА являются облигатным типом приступов.

#### Нейровизуализация

При проведении нейровизуализации отсутствие изменений в головном мозге констатировалось в 85,3 % случаев эпилепсии, ассоциированной с ТА. В остальных случаях (14,7 %) выявлялись умеренные диффузные субатрофические изменения. Локальные нарушения церебральной структуры отсутствовали.

#### Терапия

При назначении АЭП (как в моно-, так и в политерапии в различных комбинациях) была показана их высокая эффективность. Полная ремиссия была достигнута в 84,3 % случаев эпилепсии, ассоциированной с ТА. Снижение частоты приступов на фоне АЭП наблюдалось у 15,7 % пациентов. Отсутствие эффекта не отмечено ни в одном случае.

Исследование показало различия в эффективности АЭП при лечении отдельных эпилептических синдромов, ассоциированных с ТА. Наибольший успех в купировании приступов был отмечен при ЮМЭ: ремиссия – 92 %, снижение частоты приступов на 50 % и более – 8 %. Терапия пациентов с ДАЭ привела к купированию приступов в 89,3 % случаев, снижение частоты приступов наблюдалось у 10,7 % пациентов. Самый низкий процент ремиссии отмечен при ЮАЭ – в 77,6 % случаев, снижение частоты приступов на 50 % и более – в 22,4 %. Наиболее эффективными препаратами были производные вальпроевой кислоты и этосуксимид, как в монотерапии, так и в комбинации. В составе политерапии применялись ламотриджин, топирамат, левитирацетам.

#### Обсуждение

С внедрением видео-ЭЭГ-мониторинга, накоплением клинического опыта стало очевидно существование принципиально различных форм абсансной эпилепсии [17]. Они отличаются по возрасту дебюта приступов, клиническим и ЭЭГ-проявлениям, имеют различный терапевтический прогноз. ТА представлены в рамках синдромов ИГЭ. Возможность трактовки абсансов как «типичных» при иных, кроме ИГЭ, формах эпилепсии дискуссионная и сомнительная [10, 11, 22].

Несмотря на общий высокий процент достижения ремиссии (84,3 % случаев), наше исследование показало, что при различных формах эпилепсии, ассоциированной с ТА, прогноз отличался. Так, наибольшая эффективность АЭП наблюдалась в лечении ЮМЭ – 92 % случаев ремиссии, тогда как при ЮАЭ блокирование приступов констатировалось лишь в 77,6 % случаев. Терапия пациентов с ДАЭ привела к купированию приступов в 89,3 % случаев. Наши результаты согласуются с другими исследованиями, показавшими, что прогноз при ЮАЭ в отношении полной клинико-ЭЭГ-ремиссии абсансов в целом хуже и приступы значительно менее чувствительны к АЭП, чем при других формах ИГЭ, ассоциированных с ТА [15, 29].

Одно из наших предыдущих исследований было посвящено изучению эпилепсии, ассоциированной с атипичными абсансами [6]. В нем было показано, что при назначении АЭП как в моно-, так и в политерапии в различных комбинациях, клиническая ремиссия была достигнута лишь в 53,5 % случаев эпилепсии, ассоциированной с атипичными абсансами [6]. При этом в группе пациентов с атипичными абсансами преобладали криптогенные/симптоматические формы эпилепсии с феноменом ВБС на ЭЭГ и эпилептические энцефалопатии. Наличие эпилептических приступов и продолженной эпилептиформной активности на ЭЭГ нередко приводило к развитию у пациентов когнитивных и поведенческих нарушений различной степени тяжести.

Такое значительное различие в прогнозе между формами эпилепсии с ТА (84,3 % случаев достижения ремиссии и отсутствие когнитивных нарушений) и с атипичными абсансами (всего 53,5 % случаев купирования приступов) диктует необходимость проведения тщательной дифференциальной диагностики в целях уточнения конкретного эпилептического синдрома и выбора терапевтической тактики.

Следует отметить, что на сегодняшний день отсутствует универсальный анализ, позволяющий точно подтвердить конкретную форму ИГЭ и отличить ее от других синдромов. Диагноз должен базироваться на совокупности клинико-ЭЭГ-данных и при необходимости – нейровизуализации [14, 16]. Главным отли-

чию ТА от атипичных абсансов является не частота пик-волновых комплексов в разряде (больше и меньше 2,5–3 Гц), а патофизиологический механизм возникновения: первично-генерализованный – при ТА [18, 25] и ВБС – при атипичных абсансах [13, 23].

Работы разных авторов показывают, что атипичные абсансы могут возникать при симптоматических/криптогенных фокальных формах эпилепсии и при эпилептических энцефалопатиях в рамках псевдогенерализованных приступов с феноменом ВБС на ЭЭГ. Эти случаи наиболее характерны для лобной эпилепсии, в том числе эпилепсии дополнительной моторной зоны [2, 13, 19, 20, 23, 24]. Наиболее полные критерии, характеризующие ВБС, представлены в публикациях W.T. Blume, N. Pillay (1985) и A. Beaumanoir et al. (2003). Анализируя их данные и полученные нами результаты [13], мы обобщили и выделили наиболее значимые для клиницистов и нейрофизиологов признаки этого ЭЭГ-феномена.

1. Разряды ВБС состоят из повторяющихся стереотипных паттернов, чаще в виде комплексов острая–медленная волна, имеющих высокую амплитуду. Частота эпилептиформных комплексов обычно 2–2,5 Гц, в отдельных случаях она может составлять от 1,5 до 4 Гц.

2. Эпилептиформные комплексы в структуре разряда ВБС должны распространяться билатерально и синхронно, т. е. диффузно, на все отведения. Возможна амплитудная асимметрия комплексов, чаще по одному из лобных отведений или бифронтально.

3. Разряды ВБС должны непосредственно предшествовать региональным спайкам, острым волнам или пик-волновым комплексам.

4. Морфология региональных эпилептиформных комплексов, непосредственно запускающих ВБС, должна быть идентичной морфологии других региональных эпилептиформных паттернов, возникающих в тех же отведениях вне связи с ВБС. При этом она должна отличаться от морфологии ЭЭГ-паттернов, формирующих продолженный диффузный билатерально-синхронный разряд в рамках ВБС.

5. Триггерные региональные спайки обычно сразу переходят в диффузный разряд, формируя ВБС. Однако окончание разряда ВБС нередко более постепенное, при этом диффузная эпилептиформная активность может переходить в региональную или заканчиваться региональным замедлением. Локализация региональных паттернов, замыкающих разряд ВБС, как правило, совпадает с локализацией триггерных спайков в начале разряда.

6. Продолжительность разряда ВБС должна быть не менее 2 с.

7. Разряды ВБС должны встречаться минимум дважды во время одной записи ЭЭГ.

8. Разряды ВБС могут провоцироваться гипервентиляцией, применением препаратов карбамазепина

и нарастать в медленном сне. ВБС, как правило, интактна к ритмической фотостимуляции.

При идиопатических формах эпилепсии анализ результатов ЭЭГ нередко выявляет наряду с генерализованной эпилептиформной активностью также региональные спайки, асинхронии разрядов, что вызывает значительные затруднения в интерпретации результатов [3, 9, 10, 11, 31]. Следует подчеркнуть, что констатация региональной пик-волновой активности не противоречит диагнозу генерализованной эпилепсии с абсансами при наличии четких клинических признаков абсансов и типичной генерализованной эпилептиформной активности 3 Гц на ЭЭГ. Однако стойкое сохранение при многократных ЭЭГ-исследованиях региональной пик-волновой активности (особенно в строго определенных отведениях) всегда настораживает в отношении фокальной эпилепсии с феноменом ВБС на ЭЭГ [13, 23].

Дифференцировать ТА следует со следующими типами приступов [5, 7, 14]:

– *атипичные абсансы* – проявляются, как правило, постепенным снижением уровня сознания (в отличие от ТА), временным прекращением двигательной активности пациентов, общей заторможенностью. Сознание пациентов в период приступа нередко флюктуирует, может появляться слюнотечение. Данный тип приступов часто сопровождается атоническим компонентом, который проявляется в виде кивков, опускания плеч, наклонов туловища, каскадных падений. Реже выявляется миоклонический компонент. На ЭЭГ в период приступа чаще всего регистрируются билатерально-асинхронные медленные разряды комплексов острая–медленная волна;

– *миоклонические абсансы* – характеризуются изменением уровня сознания в сочетании с выраженными билатеральными синхронными ритмичными миоклоническими вздрагиваниями, преимущественно в мышцах шеи и плечевого пояса, напоминающими взмахи крыльями;

– *эпилептический миоклонус век с абсансами* – эпилептические приступы, проявляющиеся прикрыванием глаз и частыми (3–6 раз в секунду) ритмичными миоклониями век («трепетание век») [30]. Могут сопровождаться короткими абсансами или протекать без потери сознания. Проблема диагностики данных приступов возникает вследствие их кратковременности и, как правило, отсутствия признаков снижения уровня сознания [4, 7]. На ЭЭГ непосредственно иктальному полипик-волновому разряду предшествует окулографический коррелят;

– *малые моторные приступы* – короткие тонические приступы, протекающие с минимальным моторным компонентом и/или замиранием. При этом моторный компонент проявляется в виде короткого замирания с кратковременным расширением зрачков,

едва заметного заведения глазных яблок вверх и/или в сторону, с незначительным по выраженности тоническим приподниманием плеч (возможно с минимальным приподниманием рук в локтевых суставах) и/или характерным едва заметным тоническим насильственным наклоном головы вперед и вниз с изменением мимики – приподниманием век (вид удивленного человека) с легким заведением глазных яблок вверх [12]. ЭЭГ-паттерн – появление диффузной низкоамплитудной быстроволновой активности в сочетании с супрессией ритмики;

– *эпилептическая аура* – фокальный сенсорный эпилептический приступ, сопровождающийся субъективными ощущениями пациента. Возникновение иктального ощущения чаще протекает на фоне сохранного сознания. Однако в период переживания сложных психических аур пациент может утрачивать связь с окружающим. Несмотря на возможное отсутствие реакции на внешние раздражители в этот период у пациента, как правило, остается память о переживаемых ощущениях. На ЭЭГ в иктальный период будет регистрироваться региональная ритмическая активность;

– *фокальные аутомоторные приступы (фокальные моторные приступы с типичными автоматизмами)* –

характеризуются нарушением сознания пациента с появлением в структуре пароксизма автоматизмов. В отличие от ТА автоматизмы возникают с самого начала приступа, характерно появление сонливости, разбитости в постприступный период. В период приступа будет регистрироваться региональная ритмическая активность, которая значительно отличается от генерализованных билатерально-синхронных разрядов комплексов острая–медленная волна при ТА [7].

В лечении эпилепсий с ТА базовым препаратом является вальпроат натрия, что показано во многих исследованиях [1, 12, 29]. При этом преимущество отдается монотерапии. Прогноз различных форм эпилепсии с атипичными абсансами значительно хуже и требует, как правило, применения политерапии АЭП. В этом случае оптимальной является комбинация вальпроатов с сукцинимидами [8, 11]. Резистентность к АЭП, наличие неврологических и когнитивных нарушений у больных с абсансными формами эпилепсии требуют тщательного обследования (с включением высокоразрешающей нейровизуализации и современных методов молекулярно-генетической диагностики) для исключения симптоматического генеза эпилепсии [11, 21].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Карлов В.А., Гнездицкий В.В. Абсансная эпилепсия у детей и взрослых. М.: Пресс-сервис, 2005. 63 с. [Karlov V.A., Gnezditskiy V.V. Absence epilepsy in children and adults. Moscow: Press-service, 2005. 63 p. (In Russ.)].
2. Карлов В.А., Овнатанов Б.С. Медиобазальные эпилептические очаги и абсансная активность на ЭЭГ. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1987;87(6):805–12. [Karlov V.A., Ovnatanov B.S. Medialbasal epileptic foci and absence pattern on EEG. Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neuropathology and Psychiatry 1987;87(6):805–12. (In Russ.)].
3. Карлов В.А., Фрейдкова Н.В. Юношеская миоклоническая эпилепсия. В кн.: Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Под ред. В.А. Карлова. М.: Медицина, 2010. С. 244–8. [Karlov V.A., Freydikova N.V. Juvenile myoclonic epilepsy. In: Epilepsy in children and adult women and men. V.A. Karlova (ed.). Moscow: Meditsina, 2010. Pp. 244–8. (In Russ.)].
4. Миронов М.Б. Эпилептический миоклонус век (лекция). Русский журнал детской неврологии 2010;5(4):29–38. [Mironov M.B. Epileptic eyelid myoclonia (lecture). Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2010;5(4):29–38. (In Russ.)].
5. Миронов М.Б., Абрамов М.О., Мухин К.Ю. Фокальные моторные приступы с типичными автоматизмами (фокальные аутомоторные приступы). Русский журнал детской неврологии 2014;9(2):6–14. [Mironov M.B., Abramov M.O., Mukhin K.Yu. Focal motor seizures with typical automatisms (focal automotor seizures). Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2014;9(2):6–14. (In Russ.)].
6. Миронов М.Б., Мухин К.Ю. Атипичные абсансы – распространенность, электроклинические и нейровизуализационные характеристики. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2012; 112(6 выпуск 2):18–26. [Mironov M.B., Mukhin K.Yu. Atypical absences – prevalence, electroclinical and neuroimaging characteristics. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2012; 112(6 issue 2):18–26. (In Russ.)].
7. Миронов М.Б., Мухин К.Ю. Клинические, электроэнцефалографические и нейровизуализационные характеристики пациентов с эпилептическим миоклонусом век. Русский журнал детской неврологии 2014;9(2):15–23. [Mironov M.B., Mukhin K.Yu. Clinical, electroencephalographic and neuroimaging characteristics of patients with epileptic eyelid myoclonia. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2014;9(2):15–23. (In Russ.)].
8. Миронов М.Б., Мухин К.Ю. Эффективность антиэпилептической терапии в лечении эпилептических синдромов, ассоциированных с атипичными абсансами. Фарматека. Спецвыпуск «Психиатрия и неврология» 2012:55–60. [Mironov M.B., Mukhin K.Yu. Efficacy of antiepileptic therapy in management of epileptic syndromes associated with atypical absences. Farmateka = Pharmateka. Special issue “Psychiatry and Neurology” 2012:55–60. (In Russ.)].
9. Миронов М.Б. Анализ основных причин ошибочной диагностики эпилептических приступов и эпилептических синдромов (клинические особенности эпилептических приступов). Русский журнал детской неврологии 2014;9(4):40–8. [Mironov M.B. Analysis of main causes of error diagnosis of epileptic seizures and epileptic syndromes (clinical peculiarities of epileptic seizures). Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2014;9(4):40–8. (In Russ.)].
10. Мухин К.Ю. Абсансные формы эпилепсии. В кн.: Мухин К.Ю., Петрухин А.С.

- Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. М.: Арт-Бизнес-Центр, 2000. С. 63–108. [Mukhin K.Yu. Absence forms of epilepsy. In: Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Idiopathic forms of epilepsy: systematics, diagnosis, therapy. Moscow: Art-Business-Center, 2000. Pp. 63–108. (In Russ.)].
11. Мухин К.Ю. Юношеская миоклоническая эпилепсия (синдром Янца). В кн.: Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. М.: Арт-Бизнес-Центр, 2000. С. 120–35. [Mukhin K.Yu. Juvenile myoclonic epilepsy (Janz syndrome). In: Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Idiopathic forms of epilepsy: systematics, diagnosis, therapy. Moscow: Art-Business-Center, 2000. Pp. 120–35. (In Russ.)].
12. Мухин К.Ю., Миронов М.Б. Клинико-электроэнцефалографические характеристики и лечение эпилептических синдромов, ассоциированных с тоническими приступами. Русский журнал детской неврологии 2014;9(3):13–22. [Mukhin K.Yu., Mironov M.B. Clinical and electroencephalographic characteristics and management of epileptic syndromes associated with tonic seizures. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2014;9(3):13–22. (In Russ.)].
13. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Тысячина М.Д. и др. Электро-клиническая характеристика больных симптоматической фокальной эпилепсией с феноменом вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ. Русский журнал детской неврологии 2006;1(1):6–17. [Mukhin K.Yu., Mironov M.B., Tsyachina M.D. et al. Electroclinical characteristic of patients of symptomatic focal epilepsy with phenomenon of secondary bilateral synchrony on EEG. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2006;1(1):6–17. (In Russ.)].
14. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Миронов М.Б. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Справочное руководство для врачей. М., 2008. 223 с. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Mironov M.B. Epileptic syndromes. Diagnosis and therapy. Reference manual for physicians. Moscow, 2008. 223 p. (In Russ.)].
15. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Миронов М.Б. Вальпроат натрия (депакин) в достижении ремиссии у больных идиопатической генерализованной эпилепсией (долгосрочный катамнез). Неврологический журнал 2004;4:34–9. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Mironov M.B. Contribution of valproate sodium (depakine) to achieving remission in the patients with idiopathic generalized epilepsy (long-term catamnesis). *Nevrologicheskiy zhurnal = Journal of Neurology* 2004;4:34–9. (In Russ.)].
16. Петрухин А.С., Мухин К.Ю., Благодклонова Н.К., Алиханов А.А. Эпилептология детского возраста. М.: Медицина, 2000. 623 с. [Petrukhin A.S., Mukhin K.Yu., Blagosklonova N.K., Alikhanov A.A. Epileptology of childhood. Moscow: Meditsina, 2000. 623 p. (In Russ.)].
17. Andermann F. Absences are non-specific symptoms of many epilepsies. In: *Epileptic seizures and syndromes*. P. Wolf (ed.). London: John Libbey, 1994. Pp. 127–31.
18. Avoli M., Gloor P. Physiopathology of focal and generalized vs. that of generalized non-convulsive seizures. In: *Epileptic seizures and syndromes*. P. Wolf (ed.). London: John Libbey, 1994. Pp. 553–67.
19. Bancaud J., Talairach J., Bonis A. et al. La stereo-electroencephalographie dans l'épilepsy. Paris: Masson, 1965.
20. Bancaud J., Talairach J., Morel P. et al. Generalized epileptic seizures by electrical stimulation of the frontal lobe in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1974;37(3):275–82.
21. Beaumanoir A., Mira L. Secondary bilateral synchrony: significant EEG pattern in frontal lobe seizures. In: *Frontal seizures and epilepsies in children*. A. Beaumanoir, F. Andermann, P. Chauvel et al. (eds.). John Libbey Eurotext, 2003. Pp. 195–205.
22. Berg A.T., Berkovic S.F., Brodie M.J. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsy* 2010;51(4):676–85.
23. Blume W.T. Pathogenesis of Lennox–Gastaut syndrome: considerations and hypotheses. *Epileptic Disord* 2001;3(4):183–96.
24. Blume W.T., Pillay N. Electroencephalographic and clinical correlates of secondary bilateral synchrony. *Epilepsia* 1985;26(6):636–41.
25. Chauvel P., Engel J., Lopes da Silva F., Luders H. Progress in epileptic disorders. Generalized seizures: from clinical phenomenology to underlying systems and networks. John Libbey Eurotext, 2006. Pp. 3–23.
26. Engel J. Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy. Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42(6):796–803.
27. Engel J. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia* 2006;47(9):1558–68.
28. Luders H.-O., Noachtar S. Atlas of epileptic seizures and syndromes. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001. P. 26.
29. Panayiotopoulos C.P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. 2<sup>nd</sup> ed. Springer, 2010. Pp. 45–9; 325–35.
30. Panayiotopoulos C.P., Agathonikou A., Koutroumanidis M. et al. Eyelid myoclonia with absences: the symptoms. In: *Eyelid myoclonia with absences*. J.S. Duncan, C.P. Panayiotopoulos (eds.). London: John Libbey and Company Ltd, 1996. Pp. 17–26.
31. Panayiotopoulos C.P., Obeid T., Tahan A.R. Juvenile myoclonic epilepsy: a 5-year prospective study. *Epilepsia* 1994;35(2):285–96.

## Частота встречаемости и анализ терапии юношеской миоклонической эпилепсии по данным ООО «ЭпиЦентр» (Волгоград)

О.В. Беляев, Е.А. Волкова

ООО «ЭпиЦентр»; Россия, 400131, Волгоград, ул. Донецкая, 14

Контакты: Олег Валерьевич Беляев [olbelyaev@yandex.ru](mailto:olbelyaev@yandex.ru)

*Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) (синдром Янца) – форма идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ) подросткового возраста, характеризующаяся массивными билатеральными миоклоническими приступами, возникающими преимущественно в руках после пробуждения. По Проекту классификации 2001 г. ЮМЭ относится к группе ИГЭ с переменным фенотипом. ЮМЭ – одна из самых распространенных форм эпилепсии (7 % среди всех форм и 27 % среди всех идиопатических форм эпилепсии). Авторы представляют историю открытия и особенности течения заболевания, клинические проявления, характерные виды приступов, подходы к диагностике и терапии. Также представлены результаты собственного исследования авторов, целью которого было изучение эпидемиологической картины, особенностей терапии и ремиссии ЮМЭ в Волгоградской области. Результаты исследования показали, что в Волгоградской области, по данным ЭпиЦентра, медикаментозная ремиссия у пациентов с ЮМЭ была достигнута в 83 % случаев. Препаратами выбора являются вальпроаты (ремиссия достигнута в 92 %). Наиболее популярной комбинацией в политерапии было сочетание леветирацетама и вальпроата (ремиссия – 71 %). Полная клинико-электроэнцефалографическая ремиссия ЮМЭ достигнута в 41 % случаев, при этом преимущество также остается за вальпроатами (58 %).*

**Ключевые слова:** эпилепсия, идиопатическая эпилепсия, идиопатическая генерализованная эпилепсия, юношеская миоклоническая эпилепсия, синдром Янца, клиническая картина, диагностика, лечение, прогноз, ремиссия, вальпроат, леветирацетам

DOI: 10.17650/2073-8803-2015-10-2-13-18

### THE INCIDENCE OF JUVENILE MYOCLONIC EPILEPSY AND ANALYSIS OF ITS THERAPY ACCORDING TO THE DATA OF THE “EPICENTER” (VOLGOGRAD)

O. V. Belyaev, E. A. Volkova

EpiCenter; 14 Donetskaya St., Volgograd, 400131, Russia

*Juvenile myoclonic epilepsy (JME) (Janz syndrome) is a form of idiopathic generalized epilepsy (IGE) of adolescence, which is characterized by massive bilateral myoclonic seizures occurring predominantly in the arms on awakening from sleep. A Proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy (2001) refers JME to a group of IGE with a variable phenotype. JME is one of the most common forms of epilepsy (7 % among all forms of epilepsy and 27 % among its all idiopathic forms). The authors describe the history of epilepsy, the specific features of the course of the disease, its clinical manifestations, the characteristic types of seizures, and approaches to diagnosis and therapy. They also proposed the results of their investigation, the aim of study were epidemiological pattern of JME and the specific features of its therapy and remission in the Volgograd Region. The investigation showed that 83 % of the patients with JME in the Volgograd Region could achieve remission with medical treatment, as shown by the EpiCenter. Valproates are the drugs of choice (remission was achieved in 92 %). The most common combination was levetiracetam and valproate (71 % remission). Complete clinical and electroencephalographic remission of JME was achieved in 41 % of cases, valproates therewith remain to have benefits too (58 % remission).*

**Key words:** epilepsy, idiopathic epilepsy, idiopathic generalized epilepsy, juvenile myoclonic epilepsy, Janz syndrome, clinical picture, diagnosis, treatment, prognosis, remission, valproate, levetiracetam

#### Введение

Начало заболевания (с различных типов приступов) юношеской миоклонической эпилепсией (ЮМЭ) варьирует от 2 до 22 лет. Однако критерием диагностики ЮМЭ является наличие у пациентов массивных миоклонических приступов (МП). МП при данном заболевании не отмечаются ранее 7-летнего возраста и редко возникают после 20 лет.

ЮМЭ – частый эпилептический синдром, составляющий около трети случаев с дебютом в подростковом возрасте. Частота ЮМЭ среди всех форм эпилепсии высока и составляет от 4,5 % в ранних публикациях до 11–12 % в современной литературе [6–8, 10, 12, 16]. Однако, по мнению P. Wolf, истинная частота ЮМЭ в популяции больных эпилепсией значительно выше указываемой большинством авторов, но забо-

ление сравнительно редко правильно диагностируется [20].

ЮМЭ, или синдром Янца, — форма идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ) подросткового возраста с идентифицированным генетическим дефектом, характеризующаяся массивными билатеральными МП, возникающими преимущественно в руках в период после пробуждения пациентов [7]. По Проекту классификации 2001 г. ЮМЭ относится к группе ИГЭ с варибельным фенотипом [11].

В 1867 г. Т.Н. Herpin первым описал вероятный случай ЮМЭ у своего сына под названием “maladie de secousse” («болезнь с подергиваниями»). В дальнейшем Т. Rabot и Н.В. Lundborg опубликовали сходные случаи, выделив основные особенности заболевания — интермиттирующий характер миоклоний, преимущественную локализацию в мышцах шеи и верхнего плечевого пояса. В 1957 г. D. Janz и W. Christian обосновали нозологическую самостоятельность ЮМЭ. До настоящего времени D. Janz остается наиболее крупным специалистом в мире по данному синдрому. В связи с этим было предложено называть заболевание синдромом Янца. В 1976 г. М. Lund ввел термин «ювенильная миоклоническая эпилепсия», который приняла Международная антиэпилептическая лига (International League Against Epilepsy — ILAE) [12, 14].

Для ЮМЭ характерно наличие 3 типов эпилептических приступов [1]:

- МП — у 100 % пациентов;
- генерализованные тонико-клонические приступы — у 80 %;
- абсансы — у 30 %.

МП — двухсторонние, симметричные, единичные или множественные, меняющиеся по амплитуде приступы, нередко в виде серии миоклонических подергиваний; обычно возникают после пробуждения и провоцируются депривацией сна. У некоторых пациентов МП возникают исключительно при недосыпании. Сознание во время приступов сохранено.

Эпилептический миоклонус — облигатный тип приступов, однако он редко встречается изолированно (9 %). Сочетание миоклонуса с генерализованными судорожными приступами (ГСП) — наиболее частый фенотип болезни, который наблюдается не менее чем у 85 % больных ЮМЭ; также нередко сочетание МП с ГСП и абсансами. Лишь около 5–10 % больных обнаруживают в клинической картине проявления МП и абсансов без ГСП [4, 19].

У 20–50 % пациентов присоединяются короткие абсансы ювенильного типа. В единичных случаях пикнолептические абсансы, возникающие в детстве, в юношеском возрасте могут трансформироваться в ЮМЭ. Выраженный миоклонический компонент в структуре абсансов (а также синдром эпилептиче-

ского миоклонуса век с абсансами), наличие фотосенситивности и начальная резистентность к монотерапии вальпроатами в средних дозах — основные предикторы трансформации детской или юношеской абсансной эпилепсии в ЮМЭ [7].

Основной электроэнцефалографический (ЭЭГ) паттерн — короткие разряды генерализованной быстрой полипик-волновой активности. Эпилептиформная активность на ЭЭГ в межприступном периоде выявляется у 80–95 % больных. На интериктальной ЭЭГ у нелеченых пациентов, как правило, регистрируются генерализованные разряды нерегулярных комплексов полиспайк–волна частотой 3–6 Гц. В трети случаев отмечаются фокальные нарушения на ЭЭГ. Также у трети пациентов регистрируется фотопароксизмальный ответ. Если у пациента с подозрением на ЮМЭ рутинная ЭЭГ в норме, рекомендуется назначить проведение ЭЭГ во время сна и пробуждения.

На иктальной ЭЭГ во время МП регистрируются генерализованные множественные спайки, во время абсансов — генерализованные комплексы полиспайк–волна частотой 3–6 Гц.

У больных ЮМЭ нередко возникает периодическое ритмическое замедление в лобных отведениях (бифронтально). А. Sundqvist et al. (1990) считают характерной для ЮМЭ нерегулярную генерализованную с бифронтальным преобладанием высокоамплитудную заостренную пароксизмальную тета-активность, возникающую короткими разрядами, которая обычно предшествует пик-волновым комплексам или следует за ними [18].

Характерна определенная динамика ЭЭГ-паттернов. Генерализованная эпилептиформная активность у больных ЮМЭ обычно быстро блокируется при назначении адекватной терапии. Вместе с тем при недостаточной дозировке препарата полипик-волновая активность может полностью отсутствовать в межприступном периоде на рутинной ЭЭГ и возникать лишь в момент МП. При этом в случае нормальных результатов ЭЭГ у врача возникает ложное ощущение благополучия («псевдоремиссия») [3].

Появление на ЭЭГ продолженных пик- или полипик-волновых разрядов (3 с и более) свидетельствует о наличии или вероятности присоединения абсансов. Частые короткие быстрые разряды генерализованной пик- или полипик-волновой активности — фактор высокого риска присоединения ГСП. При ЮМЭ очень высока вероятность рецидива приступов после отмены антиэпилептических препаратов (АЭП) даже при многолетней медикаментозной ремиссии [5].

В настоящее время широко дискутируется вопрос о препаратах первого выбора в лечении ЮМЭ. Однако более чем 20-летний опыт применения производных вальпроевой кислоты свидетельствует о том, что они являются наиболее эффективными препара-

тами в лечении этой формы эпилепсии. Производные вальпроевой кислоты высокоэффективны в купировании всех 3 видов приступов при ЮМЭ и признаны препаратами выбора в лечении данного заболевания [6, 10, 13]. Согласно литературным данным, частота достижения полной медикаментозной ремиссии при применении монотерапии вальпроатами составляет 54–84 % [7, 13, 20].

Средняя суточная дозировка вальпроатов составляет около 30 мг/кг (750–2000 мг/сут) в 2 приема. Вальпроаты, безусловно, высокоэффективны при ЮМЭ, но их применение ограничивают нередкие побочные эффекты (косметические, нейроэндокринные), а также потенциально тератогенное воздействие. Данные побочные эффекты особенно опасны и значимы для женщин детородного возраста. В связи с этим широко дискутируется возможность применения при ЮМЭ (прежде всего у женщин) альтернативных АЭП. Такими препаратами являются левитирацетам и топирамат. Высокоэффективна монотерапия топираматом в средней дозе 3–4 мг/кг/сут (100–200 мг/сут) в 2 приема. Обнадёживающие результаты получены при лечении больных ЮМЭ зонисамидом в монотерапии [17].

Средние дозы зонисамида составляют 3–4 мг/кг/сут (100–200 мг/сут) в 1–2 приема. Однако в России зонисамид зарегистрирован только для лечения фокальных форм эпилепсии. Бензодиазепины, сукцинимиды и ламотриджин применяются главным образом в комбинации с базовыми АЭП. При резистентных к монотерапии абсансах рекомендуется комбинация вальпроаты + сукцинимиды (500–1000 мг/сут), а при резистентных ГСП – вальпроаты + барбитураты (50–150 мг/сут). При выраженной фотосенситивности возможно сочетание вальпроатов с клоназепамом (1–4 мг/сут). Ламотриджин (1–3 мг/кг/сут) может быть рекомендован в сочетании с вальпроевой кислотой в лечении резистентных случаев ЮМЭ. Показана также высокая эффективность ламотриджина в купировании фотосенситивности при ЮМЭ [7, 9].

Целый ряд АЭП могут агgravировать приступы, прежде всего миоклонические, при ЮМЭ. Не рекомендовано применение карбамазепина, окскарбазепина, фенитоина и вигабатрина [11].

Полная медикаментозная ремиссия достигается примерно у 90 % больных, причем в большинстве случаев на монотерапии. Проблема заключается в высокой частоте рецидивов после отмены АЭП. Отмена препаратов даже спустя 4–5 лет полной электроклинической ремиссии вызывает рецидив приступов не менее чем у 80 % больных [2]. По данным I. E. Martínez-Juares et al. (2006), лишь 5 % больных ЮМЭ отменили АЭП без рецидива приступов; в наблюдении B. Baykan et al. (2008) этот показатель составил около 10 % [5].

Рекомендуется очень постепенная (примерно в течение 1 года) отмена АЭП спустя не менее чем 4 года отсутствия приступов и нормализации ЭЭГ. Наличие генерализованной пик- или полипик-волновой активности на ЭЭГ перед началом или в процессе отмены терапии – фактор высокого риска рецидива приступов [3, 7]. Эффективность лечения, особенно перед решением вопроса о постепенной отмене АЭП, обязательно контролируется методом видео-ЭЭГ-мониторинга с включением сна в целях исключения феномена «псевдоремиссии» [2, 3]. ЮМЭ требует обязательного достижения полной клинико-ЭЭГ-ремиссии, иначе вероятность рецидивов приступов в дальнейшем будет приближаться к 100 % [2, 7, 15, 17, 19].

В целом при соблюдении режима и рациональной терапии полная терапевтическая ремиссия может быть достигнута в 75–90 % случаев. Прогностически неблагоприятны позднее начало терапии и высокая частота ГСП [7].

Полная ремиссия эпилепсии – стойкая ремиссия всех видов приступов, отсутствие (регресс) эпилептиформной активности на ЭЭГ и изменений личности (данные психологического исследования) [1].

Под ремиссией понимают полное отсутствие приступов в течение не менее 12 мес (ILAE). Более короткие промежутки свидетельствуют скорее о положительном ответе на АЭП, чем о стойкой ремиссии.

ЮМЭ, или синдром Янца, – одна из наиболее дискуссионных форм ИГЭ. Существуют значительные разногласия по поводу как процента возникновения рецидива, так и частоты встречаемости. Анализируя данный вопрос, мы провели исследование в целях изучения эпидемиологической картины и особенностей терапии и ремиссии ЮМЭ в Волгоградской области.

### Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование в клинической практике с использованием базы данных 1159 пациентов, из них 299 (26 %) пациентов с идиопатическими формами эпилепсии. В ходе данной работы проведен статистический анализ и применен экспертный метод оценки проводимой терапии у данной группы пациентов, заключающийся в анализе назначаемых препаратов, выявлении препарата выбора и оценке эффективности применяемой терапии, определение критериев ремиссии и процента ее наступления среди пациентов с диагнозом ЮМЭ (синдромом Янца). Изучалось распределение данной формы эпилепсии как среди всех пациентов с эпилепсией, так и только среди больных с идиопатическими формами, а также в зависимости от возраста и пола. Были рассчитаны (по способу моментов) средние арифметические значения возраста и дозировки наиболее часто назначаемых препаратов. Статистическая обра-

ботка проводилась в программе Excel (достоверность результатов составила 95 %).

Срок наблюдения от момента последнего изменения терапии до момента оценки ее эффективности составил от 1 до 6 лет. При полной отмене терапии после длительной ремиссии приступов срок наблюдения для оценки результата составил не менее 3 лет.

За медикаментозную ремиссию был принят минимальный бесприступный период более 1 года, за ЭЭГ-ремиссию – отсутствие эпилептиформной активности на ЭЭГ.

### Результаты

Средний возраст больных синдромом Янца составил 22 года (от 12 до 38 лет). Распределение пациентов по возрасту и полу представлено в табл. 1, 2 и на рис. 1, 2.

Таблица 1. Распределение пациентов с синдромом Янца по возрасту

Возраст	Число пациентов, n (%)
До 20 лет	30 (38)
20–30 лет	39 (50)
Старше 30 лет	9 (12)

Таблица 2. Распределение пациентов с синдромом Янца по полу

Пол	Число пациентов, n (%)
Женский	63 (81)
Мужской	15 (19)

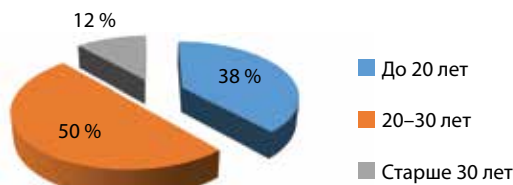


Рис. 1. Распределение пациентов с синдромом Янца по возрасту

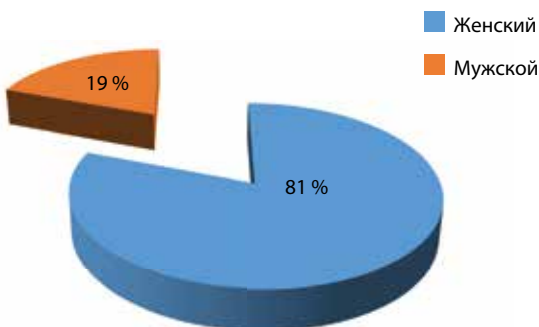


Рис. 2. Распределение пациентов с синдромом Янца по полу

Эпидемиологическая картина синдрома Янца в Волгоградском регионе представлена в табл. 3–5 и на рис. 3–5.

Таблица 3. Встречаемость ЮМЭ среди всех пациентов с эпилепсией

Диагноз	Число пациентов, n (%)
Эпилепсия	1159 (100)
Синдром Янца	78 (6,67)

Таблица 4. Встречаемость ЮМЭ среди идиопатических форм эпилепсии

Диагноз	Число пациентов, n (%)
Идиопатические формы эпилепсии	289 (100)
Синдром Янца	78 (26,98)

Таблица 5. Встречаемость ЮМЭ у пациентов с ИГЭ

Диагноз	Число пациентов, n (%)
ИГЭ	227 (100)
Синдром Янца	78 (34,36)



Рис. 3. Встречаемость ЮМЭ среди всех пациентов с эпилепсией



Рис. 4. Встречаемость ЮМЭ среди идиопатических форм эпилепсии

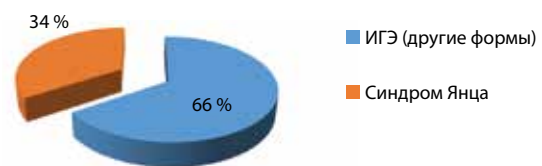


Рис. 5. Встречаемость ЮМЭ у пациентов с ИГЭ

В ходе ретроспективного анализа 78 историй болезни пациентов с синдромом Янца было выявлено распределение пациентов в зависимости от препарата выбора (табл. 6, рис. 6).

Таблица 6. Распределение пациентов в зависимости от выбора АЭП

Препарат выбора	Число пациентов, n (%)
Леветирацетам	10 (13)
Вальпроаты	55 (71)
Вальпроаты + леветирацетам	8 (10)
Вальпроаты + этосуксимид	1 (1)
Без терапии	4 (5)

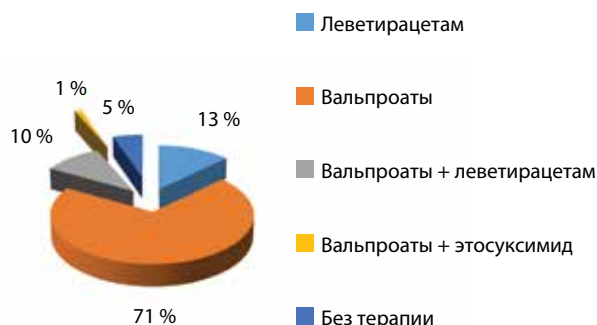


Рис. 6. Распределение пациентов в зависимости от выбора АЭП

Для расчета эффективности назначаемой терапии (рис. 7) нами была проведена выборка среди пациентов с диагнозом синдрома Янца ( $n = 43$ ) с использованием критерия включения – регулярное наблюдение более 1 года (пациенты были поставлены на учет до января 2014 г., таким образом, на момент обследования минимальный срок наблюдения составил 1 год (январь 2014 – январь 2015)). Эффективность лечения оценивали по частоте достижения медикаментозной ремиссии, за которую был принят минимальный бесприступный период более 1 года. Случаи, при которых на ЭЭГ отсутствовала эпилептиформная активность, рассматривали как ЭЭГ-ремиссию.

Так как большинство пациентов клинической и ЭЭГ-ремиссии достигли на терапии вальпроатом

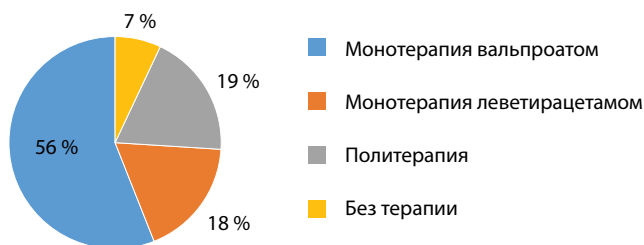


Рис. 7. Вид антиэпилептической терапии

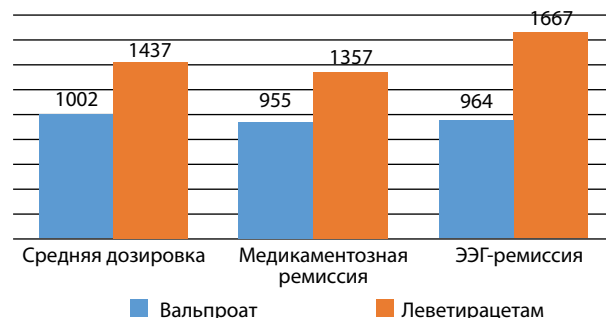


Рис. 8. Применение монотерапии у пациентов с синдромом Янца

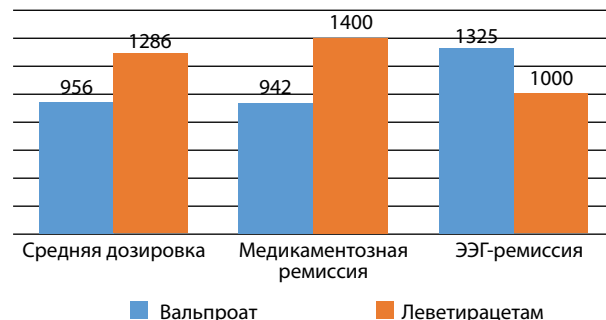


Рис. 9. Применение политерапии у пациентов с синдромом Янца

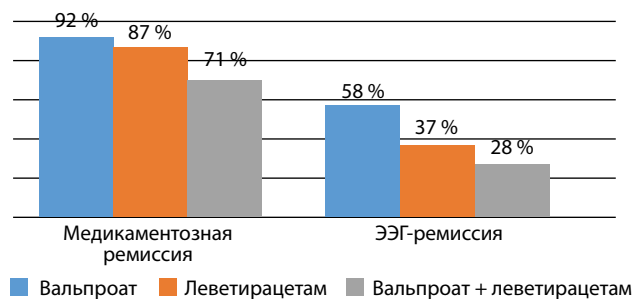


Рис. 10. Частота достижения ремиссии в зависимости от терапии

и леветирацетамом, проведена оценка корреляций доз данных препаратов в моно- и политерапии в зависимости от наступления и вида ремиссии. Результаты представлены на рис. 8–10 в виде диаграмм суточной дозы (мг/сут) и частоты достижения ремиссии.

### Выводы

1. При оценке эпидемиологической картины синдрома Янца в Волгоградском регионе было выявлено, что частота ЮМЭ среди всех форм эпилепсии составляет 7% (27% всех идиопатических форм и 34% всех ИГЭ).

2. При распределении пациентов по гендерному признаку отмечается преобладание лиц женского пола в соотношении 4:1.

3. В ходе проведенного анализа было выявлено, что в 56% случаев пациенты с диагнозом ЮМЭ находились на монотерапии вальпроатами, средняя дозировка составила 1003 мг/сут. Леветирацетам как пре-

парат монотерапии применяли в 17 % случаев, и его средняя дозировка составила 1437 мг/сут ( $p = 0,9$ ).

4. Среди обследованных нами пациентов частота достижения медикаментозной ремиссии при ЮМЭ составляет 83 %. При применении монотерапии вальпроатами – 92 %, леветирацетамом – 87 %, и только в 71 % случаев – при политерапии ( $p = 0,6$ ).

5. Полная клинико-ЭЭГ-ремиссия ЮМЭ достигнута только в 41 % случаев, при этом преимущество также остается за вальпроатами (58 %;  $p = 0,6$ ).

6. Наиболее часто применяемая комбинация в политерапии: вальпроат и леветирацетам.

7. Средняя доза для достижения медикаментозной ремиссии составила:

- для вальпроата – 955 мг/сут;
- для леветирацетама – 1357 мг/сут.

8. Средняя доза для достижения ЭЭГ-ремиссии составила:

- для вальпроата – 964 мг/сут;
- для леветирацетама – 1667 мг/сут.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Громов С.А. Контролируемая эпилепсия. Клиника, диагностика, лечение. СПб.: НИЦ «Балтика», 2004. 302 с. [Gromov S.A. Controlled epilepsy. Clinical findings, diagnostics and management. Saint Petersburg: Research Centre "Baltika", 2004. 302 p. (In Russ.)].
2. Миронов М.Б. Факторы риска и частота рецидивов у больных юношескими формами идиопатической генерализованной эпилепсии. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 119 с. [Mironov M.B. Risk factors and recurrence rate in patients with juvenile forms of idiopathic generalized epilepsy. Thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2005. 119 p. (In Russ.)].
3. Миронов М.Б., Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Контроль эффективности лечения пациентов с юношескими формами идиопатической генерализованной эпилепсии и состояние «псевдоремиссии». Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2005;105(8):24–8. [Mironov M.B., Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Kholin A.A. Control of treatment efficacy of patients with juvenile forms of idiopathic generalized epilepsy and "pseudoremission". Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2005;105(8):24–8. (In Russ.)].
4. Мухин К.Ю., Левин П.Г., Хомякова С.П. Ювенильная миоклоническая эпилепсия (диагностика и терапия). Методические рекомендации. М., 1995. 36 с. [Mukhin K.Yu., Levin P.G., Khomyakova S.P. Juvenile myoclonic epilepsy (diagnosis and therapy). Methodic Guidelines. Moscow, 1995. 36 p. (In Russ.)].
5. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Глухова Л.Ю. Клинико-электроэнцефалографические изменения при юношеской миоклонической эпилепсии (лекция). Русский журнал детской неврологии 2014;9(3):30–5. [Mukhin K.Yu., Mironov M.B., Glukhova L.Yu. Clinical and electroencephalographical changes during juvenile myoclonic epilepsy (lecture). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2014;9(3):30–5. (In Russ.)].
6. Мухин К.Ю., Никанорова М.Ю., Левин П.Г. Ювенильная миоклоническая эпилепсия. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1995;95(3):17–21. [Mukhin K.Yu., Nikanorova M.Yu., Levin P.G. Juvenile myoclonic epilepsy. Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 1995;95(3):17–21. (In Russ.)].
7. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. М.: Арт-Бизнес-Центр, 2000. 319 с. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Idiopathic forms of epilepsy: systematics, diagnosis, therapy. Moscow: Art-Business-Center, 2000. 319 p. (In Russ.)].
8. Asconape J., Penry J.K. Some clinical and EEG aspects of benign juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1984;25(1):108–14.
9. Buchanan N. The use of lamotrigine in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 1996;5(2):149–51.
10. Dulac O., Plouin P., Shewmon A. Myoclonus and epilepsy in childhood: 1996 Royaumont meeting. *Epilepsy Res* 1998;30(2):91–106.
11. Engel J. Jr; International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42(6):796–803.
12. Greenberg D.A., Durner M., Resor S. et al. The genetics of idiopathic generalized epilepsies of adolescent onset: differences between juvenile myoclonic epilepsy and epilepsy with random grand mal and with awakening grand mal. *Neurology* 1995;45(5):942–6.
13. Janz D. Juvenile myoclonic epilepsy. In: *Comprehensive epileptology*. M. Dam, L. Gram (eds.). N.-Y., 1991. Pp. 171–85.
14. Janz D., Christian W. Impulsive – petit mal. *J Neurology* 1957;176:346–86.
15. Panayiotopoulos C.P. Idiopathic generalized epilepsies. N.-Y.: Springer, 2012. Pp. 41–4.
16. Panayiotopoulos C.P., Tahan R., Obeid T. Juvenile myoclonic epilepsy: factors of errors involved in the diagnosis and treatment. *Epilepsia* 1991;32(5):672–6.
17. Pavlovic M., Jovic N., Pekmezovic T. Antiepileptic drugs withdrawal in patients with idiopathic generalized epilepsy Institute of Child and Youth Health Core of Vojvodina, Hajduk Veljkovo 10, 21000 Novi Sad, Serbia, 2011.
18. Sundqvist A. Juvenile myoclonic epilepsy: events before diagnosis. *J Epilepsy* 1990;3:189–92.
19. Thomas P., Genton P., Gelisse P. et al. Juvenile myoclonic epilepsy. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. M. Bureau, P. Genton, C. Dravet et al. (eds.). 5<sup>th</sup> edition with video. Paris: John Libbey Eurotext, 2012. Pp. 305–28.
20. Wolf P. Juvenile myoclonic epilepsy. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet et al. (eds.). Paris, 1992. Pp. 316–27.

## Клинико-электроэнцефалографические изменения при синдроме Леннокса–Гасто

**К.Ю. Мухин**

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

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

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

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

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

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

### CLINICAL AND ENCEPHALOGRAPHIC CHANGES AT LENNOX–GASTAUT SYNDROME

**K. Yu. Mukhin**

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Симптоматика**

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

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

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

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

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

Заболевание дебютирует в возрасте от 2 до 8 лет. Пик начала приходится на дошкольный возраст: 3–5 лет. При симптоматической форме отмечается более ранний дебют, чем при криптогенной. В 20–40 % случаев СЛГ трансформируется из синдрома Веста [38]. Фебрильные приступы предшествуют развитию СЛГ в 10 % случаев [10].

Наиболее точные, сжатые и простые критерии СЛГ представлены A. Beaumanoir и Ch. Dravet (1992). Они базируются на классической триаде Леннокса, касающейся характера приступов, когнитивных нарушений и данных ЭЭГ:

- 1) эпилептические приступы: аксиальные тонические, атонические и атипичные абсансы;
- 2) нарушения на ЭЭГ: разряды диффузных медленных пик-волновых комплексов в бодрствовании (*petit mal variant*), пробеги быстрых ритмичных волн, медленных полиспайков, а также генерализованная быстрая активность с частотой около 10 Гц во сне;
- 3) статус: задержка психического развития в сочетании с нарушениями поведения [17].

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

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

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

1) в соответствии с вовлечением различных групп мышц:

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

2) по клиническим проявлениям:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Лечение

СЛГ – крайне резистентная к лечению форма эпилепсии. Как и при большинстве эпилептических энцефалопатий, в задачу лечения входит не только купирование приступов, но и уменьшение выраженности эпилептиформной активности на ЭЭГ, которая сама по себе способствует ухудшению когнитивных функций. Все методы лечения больных СЛГ систематизированы нами следующим образом:

#### 1) антиэпилептические препараты:

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

#### 2) другие препараты:

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

#### 3) немедикаментозные методы:

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

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

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

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

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

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

### Изменения электроэнцефалографии при синдроме Леннокса–Гасто

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

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

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

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

### Основная активность

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



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

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

### Эпилептиформная активность

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



Рис. 2. ЭЭГ тонического приступа: диффузная быстроволновая активность

По наблюдениям Е. Niedermeyer (1969), у 55 % больных СЛГ во время медленного сна на ЭЭГ отмечались генерализованные билатерально-синхронные вспышки полиспайков [51]. В исследовании автора данная быстрая активность встречалась чаще у взрослых пациентов (подростков и молодых людей), чем у детей. Это утверждение дискуссионное. Среди обследованных нами пациентов детского возраста (3–15 лет) при проведении видео-ЭЭГ-мониторинга сна короткие пробеги быстрой активности были обнаружены в 49 % случаев [4].

По мнению А. Beaumanoir и Ch. Dravet (1992), быстрая активность на ЭЭГ является более важным и весомым диагностическим критерием СЛГ, чем медленные комплексы острая–медленная волна [17]. Однако мы не можем назвать данную активность патогномичной для СЛГ, так как возможно ее возникновение при формах эпилепсии, проявляющихся тоническими приступами (чаще лобная эпилепсия), а также при некоторых переходных формах идиопатической генерализованной эпилепсии [10, 12, 47, 51].

Е. Niedermeyer (1969) считает диагностически важным для установления диагноза СЛГ проведение ЭЭГ как в состоянии бодрствования, так и во сне. При этом высока вероятность увидеть оба диагностических ЭЭГ-признака заболевания: наличие генерализованных медленных комплексов острая–медленная волна и быстрой полиспайковой активности [51].

Генерализованная пик-волновая активность с частотой комплексов 3, реже 4 в секунду (классический *petit mal pattern*) – также один из возможных ЭЭГ-паттернов при СЛГ. Вопреки распространенному мнению данная активность не является раритетом у больных СЛГ. В наблюдении J.J. Chevrie и J. Aicardi (1971) пик-волновая активность с частотой 3 Гц констатировалась у 59 % пациентов, преимущественно у подростков. Следует отметить, что данная активность редко возникает на ЭЭГ изолированно. Обычно она сочетается с медленной активностью острая–медленная волна, и у некоторых пациентов эпилептиформная активность представлена смешанными по частоте комплексами от 1,5 до 3–4 Гц. Изолированная нерегулярная генерализованная пик-волновая активность с частотой 3 Гц и бифронтальным преобладанием при клинической картине СЛГ может наблюдаться в редких случаях «болонского варианта» заболевания (так называемый *intermediate petit mal* по терминологии Е. Lugaesi et al., 1973) [47].

Региональная эпилептиформная активность в целом нехарактерна для детей с СЛГ. Региональная медленная пик-волновая активность не отмечалась ни в одном случае в наблюдении Е. Niedermeyer (1969) [51]. Вместе с тем в некоторых исследованиях частота появления региональных или мультирегиональных острых волн или комплексов острая–медленная волна

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **Приступная электроэнцефалография**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

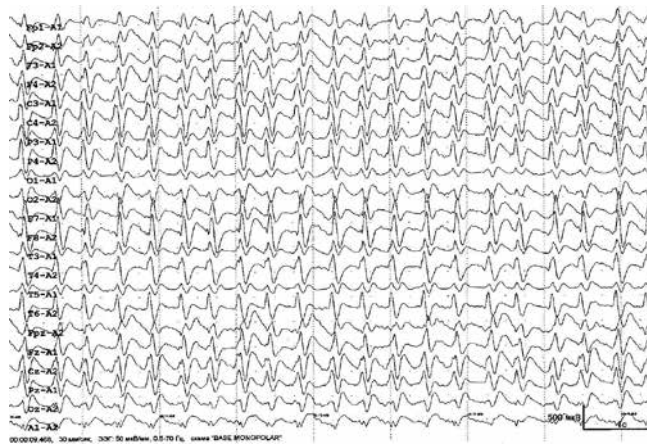


Рис. 3. ЭЭГ атипичного абсанса: регулярная диффузная активность острая–медленная волна с частотой 2 Гц

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

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

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

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

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

#### Медленноволновая активность

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

#### Динамика электроэнцефалографических паттернов

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## ЛИТЕРАТУРА

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

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

[Mukhin K.Yu. Lennox—Gastaut syndrome. In: Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Kholin A.A. Epileptic encephalopathies and like syndromes at children. Moscow: ArtService LTD, 2011. Pp. 176–224. (In Russ.)].  
5. Мухин К.Ю., Миронов М.Б. Клинические, электроэнцефалографические и нейровизуализационные характеристики эпилептических синдромов, ассоциированных с тоническими приступами. Русский журнал детской неврологии 2014;9(3): 13–22. [Mukhin K.Yu., Mironov M.B. Clinical, electroencephalographic and neurovisualization characteristics of epileptic syndromes, associated with tonic seizures. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii =

- Russian Journal of Childhood Neurology 2014;9(3):13–22. (In Russ.).
6. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Тысячина М.Д. и др. Электро-клиническая характеристика больных симптоматической фокальной эпилепсией с феноменом вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ. Русский журнал детской неврологии 2006;1(1):6–17. [Mukhin K.Yu., Mironov M.B., Tsyuchina M.D. et al. Electrical and clinical characteristics of patients, suffering from the symptomatic focal epilepsy along with the phenomena of the secondary bilateral synchrony at EEG. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Childhood Neurology 2006;1(1):6–17. (In Russ.).]
  7. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Калашникова Н.Б. Современные представления о детской эпилептической энцефалопатии с диффузными медленными пик-волнами на ЭЭГ (синдром Леннокса–Гасто). Учебно-методическое пособие. М., 2002. 72 с. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Kalashnikova N.B. Modern perceptions on the childhood epileptic encephalopathy with diffuse slow peak waves at EEG (Lennox–Gastaut syndrome). Guidance manual. Moscow, 2002. 72 p. (In Russ.).]
  8. Петрухин А.С. Синдром Леннокса–Гасто. В кн.: Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. М.: Арт-Бизнес-Центр, 2000. С. 158–75. [Petrukhin A.S. Lennox–Gastaut syndrome. In: Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Idiopathic forms of epilepsy: systematic, diagnostics, therapy. Moscow: Art-Business-Center, 2000. Pp. 158–75. (In Russ.).]
  9. Темин П.А., Никанорова М.Ю., Крапивкин А.И. и др. Синдром Леннокса–Гасто. В кн.: Темин П.А., Никанорова М.Ю. Диагностика и лечение эпилепсий у детей. М.: Можайск-Терра, 1997. С. 355–68. [Temin P.A., Nikanorova M.Yu., Kravivkin A.I. et al. Lennox–Gastaut syndrome. In: Temin P.A., Nikanorova M.Yu. Diagnostics and treatment of childhood epilepsies. Moscow: Mozhaysk-Terra, 1997. Pp. 355–68. (In Russ.).]
  10. Aicardi J., Levy Gomes A. The Lennox–Gastaut syndrome: clinical and electroencephalographic features. In: The Lennox–Gastaut syndrome. E. Niedermeyer, R. Degen (eds.). N.-Y., 1988. Pp. 25–46.
  11. Amir N., Shalev R.S., Steinberg A. Sleep patterns in the Lennox–Gastaut syndrome. Neurology 1986;36(9):1224–6.
  12. Arzimanoglou A., Guerrini R., Aicardi J. Aicardi's epilepsy in children. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott, 2004. Pp. 38–50.
  13. Baldy-Moulinier M., Touchon J., Billiard M. et al. Nocturnal sleep studies in the Lennox–Gastaut syndrome. In: The Lennox–Gastaut syndrome (Neurology and neurobiology, Vol. 45). E. Niedermeyer, R. Degen (eds.). N.-Y.: Alan R. Liss, 1988. Pp. 243–60.
  14. Beaumanoir A., Mira L. Secondary bilateral synchrony: significant EEG pattern in frontal lobe seizures and epilepsies in children. A. Beaumanoir, F. Andermann, P. Chauvel et al. (eds.) Paris: John Libbey Eurotext, 2003. Pp. 195–205.
  15. Beaumanoir A., Foletti G., Magistris M., Volanschi D. Status epilepticus in the Lennox–Gastaut syndrome. In: The Lennox–Gastaut syndrome (Neurology and neurobiology, Vol. 45). E. Niedermeyer, R. Degen (eds.). N.-Y.: Alan R. Liss, 1988. Pp. 283–99.
  16. Beaumanoir A., Blume W.T. The Lennox–Gastaut syndrome. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 4<sup>th</sup> ed. J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet et al. (eds.). John Libbey, 2005. Pp. 125–48.
  17. Beaumanoir A., Dravet Ch. The Lennox–Gastaut syndrome. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 2<sup>nd</sup> ed. J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet et al. (eds.). John Libbey, 1992. Pp. 307–12.
  18. Blume W.T. Lennox–Gastaut syndrome and secondary bilateral synchrony: a comparison. In: Epileptic seizures and syndromes. P. Wolf (ed.). London, 1994. Pp. 285–97.
  19. Blume W.T. Pathogenesis of Lennox–Gastaut syndrome: considerations and hypotheses. Epileptic Disord 2001;3(4):183–96.
  20. Bonanni P., Parmeggiani L., Guerrini R. Different neurophysiologic pattern of myoclonus characterize Lennox–Gastaut syndrome and myoclonic astatic epilepsy. Epilepsia 2002;43(6):609–15.
  21. Capovilla G., Verrotti A. Lennox–Gastaut syndrome: nosographic limits and long-term outcome. In: Outcome of childhood epilepsies. F. Arts et al. (eds.) UK: John Libbey Eurotext, 2013. P. 121–32.
  22. Chevrie J.J., Aicardi J. Childhood epileptic encephalopathy with slow spike-wave. A statistical study of 80 cases. Epilepsia 1972;13(2):259–71.
  23. Conry J.A., Ng Y.T., Paolicchi J.M. et al. Clobazam in the treatment of Lennox–Gastaut syndrome. Epilepsia 2009;50(5):1158–66.
  24. Crespel A., Gelisse Ph., Nikanorova M. et al. Lennox–Gastaut syndrome. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 5<sup>th</sup> ed. with video. M. Bureau, P. Genton, Ch. Dravet et al. (eds.). Paris: John Libbey Eurotext, 2012. Pp. 189–216.
  25. Doose H. EEG in childhood epilepsy. Hamburg: John Libbey, 2003. Pp. 272–99.
  26. Dravet Ch., Bureau M. Frontal lobe and Lennox–Gastaut syndrome. Epilepsia 2000;41 Suppl Florence:48.
  27. Dravet Ch., Guerrini R., Bureau M. Epileptic syndromes with drop seizures in children. In: Falls in epileptic and non-epileptic seizures during childhood. A. Beaumanoir, F. Andermann, G. Avanzini, L. Mira (eds.). Milan: John Libbey, 1997. Pp. 95–111.
  28. Dulac O., N'Guyen T. The Lennox–Gastaut syndrome. Epilepsia 1993;34 Suppl 7: S7–17.
  29. Engel J. Jr; International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. Epilepsia 2001;42(6):796–803.
  30. Engel J. Jr. Seizures and Epilepsy. 2<sup>nd</sup> ed. N.-Y.: Oxford University Press, 2013. Pp. 255–9.
  31. Ferlazzo E., Nikanorova M., Italiano D. et al. Lennox–Gastaut syndrome in adulthood: clinical and EEG features. Epilepsy Res 2010;89(2–3):271–7.
  32. Gastaut H., Broughton R. Epileptic seizures. Clinical and electrographic features, diagnosis and treatment. Springfield, IL: C.C. Thomas, 1972.
  33. Gastaut H., Roger J., Soulayrol R. et al. Childhood epileptic encephalopathy with diffuse slow spike-waves (otherwise known as “petit mal variant”) or Lennox syndrome. Epilepsia 1966;7(2):139–79.
  34. Genton P., Dravet Ch. The Lennox–Gastaut syndrome. In: Comprehensive epileptology. 2<sup>nd</sup> ed. J. Engel, T.A. Pedley (eds.). Philadelphia: Lippincott-Raven, 2007. Pp. 2417–27.
  35. Gibbs F., Gibbs E. Atlas of electroencephalography. 1952;2:31–54.
  36. Gibbs F., Gibbs E., Lennox W.G. The electroencephalogram in epilepsy and in conditions of impaired consciousness. Arch Neurol Psychiatry 1935;34:1133–48.
  37. Gibbs F., Gibbs E., Lennox W.G. The influence of the bloodsugar level on the wave and spike formation in Petit Mal epilepsy. Arch Neurol Psychiatry 1939;41:1111–6.
  38. Guerrini R., Marini C. Epileptic encephalopathies. In: Epilepsy and epileptic seizures. S. Shorvon, R. Guerrini, M. Cook, S. Lhatoo (eds.). UK: Oxford University Press, 2013. Pp. 177–80.
  39. Holthausen H., Fogarasi A., Arzimanoglou A., Kahane Ph. Structural (symptomatic) focal epilepsies of childhood. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 5<sup>th</sup> ed. M. Bureau, P. Genton, Ch. Dravet et al. (eds.). Paris: John Libbey Eurotext, 2012. Pp. 455–505.
  40. Hughes J.R., Patil V.K. Long-term electro-clinical changes in the Lennox–Gastaut syndrome before, during and after the slow spike-wave pattern. Clin Electroencephalogr 2002;33(1):1–7.

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

## Руфинамид в лечении синдрома Леннокса–Гасто (обзор зарубежной литературы)

К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева

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

Контакты: Ольга Анатольевна Пылаева [olgapylaeva@yandex.ru](mailto:olgapylaeva@yandex.ru)

*Синдром Леннокса–Гасто (СЛГ) – эпилептическая энцефалопатия с дебютом в детском возрасте, проявляющаяся частыми полиморфными приступами, включая тонические аксиальные, выраженными когнитивными нарушениями, медленной активностью острая–медленная волна в интериктальном периоде на электроэнцефалограмме, пробегами быстрой активности 10–20 Гц, нередко ассоциированными с тоническими приступами и резистентностью к терапии. Лечение СЛГ представляет большие сложности в связи с сочетанием в картине заболевания приступов нескольких типов и их резистентностью к медикаментозной терапии. В связи с этим большие надежды возлагаются на создание новых антиэпилептических препаратов с принципиально иными механизмами действия, нацеленных специально на лечение данной тяжелой формы эпилепсии.*

*Авторы представляют обзор зарубежной литературы, посвященный применению нового в России антиэпилептического препарата руфинамид (Иновелон), зарегистрированного непосредственно для лечения СЛГ у взрослых пациентов и детей, начиная с 4-летнего возраста. В январе 2015 г. препарат руфинамид (Иновелон) был зарегистрирован в России в составе дополнительной терапии при лечении эпилептических приступов, ассоциированных с СЛГ, у пациентов старше 4 лет. Описаны механизм действия, особенности фармакокинетики, эффективность и переносимость руфинамида при СЛГ. Многочисленные исследования продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость руфинамида при СЛГ.*

**Ключевые слова:** эпилепсия, резистентные формы эпилепсии, синдром Леннокса–Гасто, эпилептический приступ, тонический эпилептический приступ, антиэпилептический препарат, руфинамид, механизм действия, фармакокинетика, эффективность, переносимость

DOI: 10.17650/2073-8803-2015-10-2-32-37

### RUFINAMIDE IN THE TREATMENT OF LENNOX–GASTAUT SYNDROME: REVIEW OF FOREIGN LITERATURE

K. Yu. Mukhin, O. A. Pylaeva

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

*Lennox–Gastaut syndrome (LGS) is childhood-onset epileptic encephalopathy characterized by frequent polymorphic seizures, including tonic, axial, obvious cognitive impairments, interictal EEG slow spike-wave discharges with fast activity at 10–20 Hz, which are frequently associated with tonic seizures and resistance to therapy. Treatment for LG presents great challenges due to the fact that its clinical picture is characterized by a concurrence of a few types of seizures and their resistance to drug therapy. In this connection, there are great expectations for the design of new antiepileptic drugs that have radically other mechanisms of action and must aim specially for the treatment of this severe form of epilepsy. The authors review the foreign literature on the use of the new in Russia antiepileptic drug rufinamide (Inovelon) registered just for the treatment of adult patients and in children who are at least 4 years old. Rufinamide (Inovelon) was registered in Russia in January 2015 as adjunctive treatment of seizures associated with LGS in patients from 4 years of age. The paper describes the mechanism of action, pharmacokinetics, efficacy, and tolerability of rufinamide in LGS. Numerous trials have demonstrated the efficacy and good tolerability of rufinamide in the treatment of LGS.*

**Key words:** epilepsy, drug-resistant forms of epilepsy, Lennox–Gastaut syndrome, epileptic seizure, tonic epileptic seizure, antiepileptic drug, rufinamide, mechanism of action, pharmacokinetics, efficacy, tolerability

Синдром Леннокса–Гасто (СЛГ) – эпилептическая энцефалопатия с дебютом в детском возрасте, проявляющаяся частыми полиморфными приступами (включая тонические аксиальные), выраженными когнитивными нарушениями, медленной активностью острая–медленная волна в интериктальном периоде на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), пробегами быстрой

активности 10–20 Гц, нередко ассоциированными с тоническими приступами и резистентностью к терапии. СЛГ – гетерогенное заболевание, которое представляет собой определенный клинико-ЭЭГ-симптомокомплекс различной этиологии. Дефиниция СЛГ подразумевает очень широкие и аморфные критерии заболевания, а также содержит много спорных момен-

тов, что вызывает сложности в диагностике синдрома, частота которого в России и во всем мире составляет от 1–4 до 6,6 % среди всех форм эпилепсии у детей [7]. СЛГ подразделяется на криптогенный и симптоматический варианты. Этиологией СЛГ могут быть нарушения кортикального развития, перинатальные энцефалопатии, опухоли головного мозга, энцефалиты, наследственные болезни метаболизма, хромосомные аномалии и другие факторы [10]. При классическом криптогенном варианте СЛГ этиология остается неизвестной. Заболевание дебютирует в возрасте от 2 до 8 лет. Пик начала приходится на дошкольный возраст: 3–5 лет. При симптоматической форме отмечается более ранний дебют, чем при криптогенной. В 20–40 % случаев СЛГ трансформируется из синдрома Веста [10]. Фебрильные приступы предшествуют развитию СЛГ в 10 % случаев [2]. Наиболее точные, сжатые и простые критерии СЛГ представлены А. Веауманоир и Ch. Дравет в 1992 г. и включают: 1) эпилептические приступы: аксиальные тонические, атонические и атипичные абсансы; 2) нарушения на ЭЭГ: разряды диффузных медленных пик-волновых комплексов в бодрствовании (*petit mal variant*), пробеги быстрых ритмичных волн, медленных полиспайков, а также генерализованная быстрая активность с частотой около 10 Гц во сне; 3) задержку психического развития в сочетании с нарушениями поведения [5]. При СЛГ встречаются различные виды приступов: тонические аксиальные, миатонические, атипичные абсансы, эпилептический статус «малых моторных приступов», миоклонические, генерализованные судорожные, фокальные приступы. Тонические приступы, по мнению большинства авторов, являются обязательным клиническим симптомом СЛГ.

Лечение СЛГ представляет большие сложности в связи с сочетанием в картине заболевания приступов нескольких типов и их резистентностью к медикаментозной терапии. В связи с этим большие надежды возлагаются на создание новых антиэпилептических препаратов (АЭП) с принципиально иным механизмом действия, нацеленных специально на лечение данной тяжелой формы эпилепсии.

По данным G.D. Montouris et al. (2014), в настоящее время в мире официально зарегистрировано 5 АЭП для лечения СЛГ: фелбамат, ламотриджин, топирамат, руфинамид и клобазам, и еще несколько АЭП применяются off-label с определенными показаниями и ограничениями [18].

Руфинамид (Иновелон) — новый в России АЭП, зарегистрированный для лечения СЛГ, производное карбоксамида, по химическому строению не похожий на другие АЭП. Основной механизм действия руфинамида — ограничение разрядов нейронов, связанное с блокирующим действием на натриевые каналы (регулирование активности натриевых каналов за счет

увеличения длительности их неактивного состояния), и стабилизация мембран нейронов [23].

Руфинамид в организме метаболизируется, но не дает активных метаболитов, и большая их часть (91 %) выводится с мочой. Биотрансформация препарата происходит без участия изоферментов цитохрома P450. Период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) составляет 6–12 ч, время до достижения максимальной концентрации в плазме — 4–6 ч. Незначительно связывается с белками плазмы (26,2–34,8 %). Руфинамид не влияет на плазменную концентрацию других АЭП, однако фенитоин, фенобарбитал, вальпроат и примидон могут изменять клиренс руфинамида [1, 23].

Препарат одобрен Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) в 2008 г. для дополнительной терапии СЛГ у детей в возрасте 4 лет и старше, а также у взрослых. Препарат особенно эффективен при лечении приступов падений (дроп-атак, тонических/атонических приступов) [6]; также доказана его эффективность при генерализованных приступах (тонических, атонических и тонико-клонических) при СЛГ [3]. Препарат может быть эффективен также при симптоматических фокальных приступах. Однако проведенные исследования позволяют предположить эффективность препарата при широком спектре резистентных приступов [11]. Хотя проводились исследования, доказавшие эффективность и безопасность руфинамида у детей до 3 лет, в настоящее время препарат не зарегистрирован для приема у детей младшего возраста [9].

В январе 2015 г. препарат руфинамид (Иновелон) был зарегистрирован в России в составе дополнительной терапии при лечении эпилептических приступов, ассоциированных с СЛГ, у пациентов старше 4 лет. Препарат выпускается в таблетках, содержащих 100, 200 или 400 мг действующего вещества.

У пациентов старше 4 лет с массой тела менее 30 кг, не принимающих вальпроевую кислоту, начальная доза составляет 200 мг/сут, титрация дозы — увеличение на 200 мг 1 раз в 2 дня до терапевтической дозы 1000 мг/сут. У пациентов с массой тела менее 30 кг, одновременно принимающих вальпроевую кислоту (вальпроат снижает клиренс руфинамида), рекомендуемая терапевтическая доза составляет 600 мг/сут.

У пациентов с массой тела более 30 кг, включая взрослых, начальная доза составляет 400 мг/сут, титрация — по 400 мг 1 раз в 2 дня, терапевтическая доза варьирует от 1800 до 2400–3200 мг/сут (максимальная суточная терапевтическая доза) [1].

При расчете на 1 кг веса тела стартовая доза руфинамида составляет 10 мг/кг/сут с повышением дозы на 10 мг/кг/сут каждые 2 дня до терапевтической дозы 45 мг/кг/сут (в 2 приема) [23].

Руфинамид рекомендовано принимать 2 раза в сутки с 12-часовым интервалом [1].

Эффективность руфинамида при лечении СЛГ доказана в многочисленных исследованиях.

По данным G. Coppola et al. (2014), на момент написания статьи эффективность и безопасность руфинамида у детей оценивались приблизительно у 600 пациентов в педиатрической практике. Средний процент высокого терапевтического эффекта руфинамида при СЛГ с резистентными приступами у детей составил 38 % (в исследованиях, включенных в обзор), при этом ремиссия была достигнута у 2,4 % пациентов. Руфинамид также продемонстрировал эффективность при других эпилептических энцефалопатиях. Препарат также может быть эффективен в дополнительной терапии эпилепсии с резистентными фокальными приступами. Полученные данные позволяют предположить достаточно благоприятный показатель «польза–риск» и низкий риск в отношении аггравации приступов.

Y. Ohtsuka et al. (2014) оценивали эффективность, безопасность и фармакокинетику руфинамида в дополнительной терапии пациентов с СЛГ. Проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование, которое включало 4-недельную фазу наблюдения до начала терапии данным препаратом, 2-недельный период титрации, 10-недельную поддерживающую фазу, далее проводился катамнестический визит или пациенты были включены в открытую фазу. В исследование вошли пациенты с СЛГ (в возрасте от 4 до 30 лет), принимающие от 1 до 3 АЭП. После начальной 4-недельной фазы пациенты были рандомизированы для приема руфинамида или плацебо. Основным показателем оценки эффективности было уменьшение частоты тонических и атонических приступов за 28 дней.

Из 59 пациентов 29 были рандомизированы в группу руфинамида и 30 – в группу плацебо. Частота эпилептических приступов была достоверно ниже в группе руфинамида, чем в группе плацебо; медиана процента изменения частоты тонических и атонических приступов составила –24,2 и –3,3 % соответственно ( $p = 0,003$ ) и всех типов приступов –32,9 и –3,1 % соответственно ( $p < 0,001$ ). Анализ по подгруппам показал, что эффективность руфинамида не зависела от исходных клинических характеристик, оцениваемых до начала терапии исследуемым препаратом. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами в группе руфинамида были снижение аппетита (17,2 %), сонливость (17,2 %) и рвота (13,8 %). Транзиторная аггравация приступов наблюдалась у 13 (22,0 %) из 59 пациентов, хотя причинно-следственная связь с приемом руфинамида предполагалась только у 1 пациента. Все побочные эффекты были легкими или умеренными

по степени тяжести. Таким образом, по мнению авторов исследования, руфинамид продемонстрировал благоприятное соотношение «польза–риск» в дополнительной терапии пациентов с СЛГ [21].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании T. Glauser et al. (2008) принимали участие 138 пациентов с СЛГ в возрасте от 4 до 30 лет. Критерии включения предполагали частоту приступов не менее 90 в месяц до начала терапии руфинамидом. Пациенты были случайным образом распределены по группам, получавшим руфинамид ( $n = 74$ ) или плацебо ( $n = 64$ ) в дополнительной терапии. Средний процент редукции общей частоты приступов был выше в группе руфинамида, чем в группе плацебо (32,7 % против 11,7 %;  $p = 0,0015$ ). Получены достоверные различия по частоте дроп-атак, тонических/атонических приступов ( $p < 0,0001$ ) в группе руфинамида (средняя редукция частоты – 42,5 %) по сравнению с группой плацебо (увеличение частоты – 1,4 %). В группе руфинамида отмечено значительное уменьшение тяжести приступов ( $p = 0,0041$ ) и более высокая доля респондеров (уменьшение частоты приступов на 50 % и более) как в отношении частоты всех приступов ( $p = 0,0045$ ), так и дроп-атак ( $p = 0,002$ ) [8].

В обзор H.A. Wier et al. (2011) включены 138 детей (средний возраст 12 лет), которые получали руфинамид в качестве дополнительной терапии при СЛГ (стартовая доза 10 мг/кг/сут, терапевтическая доза – 45 мг/кг/сут). Средний показатель уменьшения общей частоты приступов составил 32,7 % в группе руфинамида и 11,7 % в группе плацебо ( $p = 0,0015$ ). Сходный показатель редукции общей частоты приступов сохранялся в продолженной фазе исследования.

E.H. Lee et al. (2013) оценивали эффективность и переносимость руфинамида у пациентов с СЛГ в рамках ретроспективного исследования, проведенного в одном из эпилептологических центров в Корее. В исследование были включены 23 пациента (15 – мужского пола и 8 – женского пола в возрасте 4–22 лет). У всех пациентов отмечались ежедневные приступы в виде многократных в сутки кивков и тонических приступов, несмотря на прием многочисленных АЭП. Через 1 мес после начала приема руфинамида у 1 (4,3 %) пациента была достигнута ремиссия, у 10 (43,5 %) – снижение частоты приступов  $\geq 50$  %. Через 6 мес лечения руфинамидом у 8 (34,8 %) пациентов сохранялся высокий терапевтический эффект (отсутствие приступов – 1 пациент, уменьшение частоты приступов  $> 50$  % – 7 пациентов). Побочные эффекты зарегистрированы у 6 (26,0 %) пациентов и включали сонливость ( $n = 3$ ), агрессивное поведение ( $n = 2$ ), аггравацию приступов ( $n = 1$ ) [17].

A. Verrotti et al. (2014) описали 3 случая эффективного лечения резистентных приступов руфинамидом

у детей с шизэнцефалией. Шизэнцефалия – редко встречающаяся кортикальная мальформация, характеризующаяся множеством неврологических проявлений, включая и резистентную к медикаментозному лечению эпилепсию. Авторы описали 3 детей в возрасте 7,2; 8,1 и 10,1 года соответственно с резистентной эпилепсией, эпилепсией, ассоциированной с билатеральной шизэнцефалией с открытой губой и септооптической дисплазией. Период катамнестического наблюдения варьировал от 3,8 до 4,1 года. Назначение руфинамида в дополнительной терапии привело к резкому сокращению частоты приступов и уменьшению эпилептиформной активности на ЭЭГ при отсутствии побочных эффектов. Авторы сделали вывод о потенциальной эффективности руфинамида и его хорошей переносимости у пациентов с эпилептической энцефалопатией и фармакорезистентной эпилепсией [21].

Эффективность руфинамида сохраняется и в процессе длительной терапии.

В длительном открытом исследовании продолжения терапии руфинамидом при СЛГ (G. Kluger et al., 2010) участвовали 124 пациента (в возрасте от 4 до 37 лет), ранее завершившие 12-недельную фазу двойного слепого исследования. Все пациенты одновременно получали от 1 до 3 других АЭП. Доза руфинамида составляла 25–60 мг/кг/сут, средняя длительность приема препарата – 432 дня (от 10 до 1149 дней). Терапевтический эффект сохранялся на протяжении всего периода лечения, и в последние 12 мес исследования у 41,0 и 47,9 % пациентов соответственно отмечено уменьшение частоты всех приступов и тонических/атонических приступов не менее чем на 50 %. Наиболее распространенным побочным эффектом была тошнота (30,6 %). Исследование продемонстрировало эффективность руфинамида при длительной терапии [16].

S. K. Kessler et al. (2015) оценивали эффективность руфинамида у пациентов с СЛГ по сравнению с пациентами с другими эпилептическими синдромами. Основным критерием оценки эффективности был показатель удержания на терапии (или время до прекращения лечения). Проведено ретроспективное когортное исследование, включавшее всех пациентов, которые получали руфинамид в период с 2009 по 2010 г. Первичным критерием оценки была «неудача лечения» руфинамидом, которая определялась как отмена препарата или начало другой дополнительной терапии. Вторичным критерием оценки эффективности была отмена руфинамида. Метод Каплана–Майера применялся для оценки времени до «неудачи лечения» руфинамидом для всех пациентов и отдельно для сравнения пациентов с СЛГ и другими формами эпилепсии. С использованием модели регрессии Кокса оценивалось влияние таких факторов, как возраст пациентов, тип приступов, скорость титрации (быст-

рая или медленная) и сопутствующая терапия вальпроатом. В исследование были включены 133 пациента, из них 39 (30 %) с диагнозом СЛГ. Для всех пациентов показатель удержания на терапии руфинамидом без введения дополнительного лечения составил 45 % через 12 мес и 30 % через 24 мес. Диагноз СЛГ явился независимым предиктором увеличения времени до «неудачи лечения» руфинамидом (отношение шансов (ОШ) 0,51; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,31–0,83), медиана времени до отмены руфинамида составила 18 мес при СЛГ и 6 мес при других формах эпилепсии ( $p = 0,006$ ). Таким образом, вероятность высокого эффекта руфинамида в данном исследовании без назначения дополнительного препарата была в 2 раза выше у пациентов с СЛГ по сравнению с пациентами без СЛГ [14].

Руфинамид также характеризуется достаточно хорошей переносимостью. Наиболее распространенные побочные эффекты руфинамида: сонливость, усталость, головокружение, диплопия, тошнота и атаксия [13]; сонливость, раздражительность, рвота и потеря аппетита [19]. G. Kluger и V. Bauer (2007) сообщают, что наиболее частыми побочными эффектами препарата, согласно метаанализу данных по безопасности кратковременной и длительной терапии руфинамидом, были головная боль (22,9 и 29,5 % соответственно), головокружение (15,5 и 22,5 % соответственно) и усталость (13,6 и 17,7 % соответственно). В группе кратковременной терапии регистрировались также сонливость (11,8 %) и тошнота (11,4 %) [15].

J. W. Wheless et al. (2009) провели метаанализ данных 7 клинических исследований, посвященных безопасности и переносимости руфинамида у детей с эпилепсией. Проанализированы данные двойных слепых исследований 212 детей в возрасте 3–16 лет, получавших руфинамид, и 197 детей в возрасте 4–17 лет, получавших плацебо. В двойных слепых исследованиях и/или исследованиях с последующей открытой фазой руфинамид получал 391 пациент. Средняя доза препарата составила около 41 мг/кг/сут, средняя продолжительность лечения – 3 мес для двойных слепых исследований и 12–24 мес для двойных слепых исследований с последующей открытой фазой. Наиболее частые побочные эффекты включали сонливость (17,0 % для руфинамида, 8 % для плацебо) и рвоту (16,5 и 7,1 % соответственно). Психиатрических побочных эффектов, частота которых превышала бы 10 %, не зарегистрировано. Головокружение чаще выявлялось у подростков (12 % по сравнению с 4,2 % детей младше 12 лет). Зарегистрировано 5 случаев синдрома гиперчувствительности, все они после отмены препарата претерпели обратное развитие. Побочные эффекты, приведшие к отмене руфинамида, зарегистрированы у 7,1 % пациентов в двойных слепых исследованиях и у 12,55 %

пациентов в двойных слепых исследованиях с последующей открытой фазой. Увеличения частоты клинически значимых изменений лабораторных показателей функции щитовидной железы и печени в группе руфинамида по сравнению с плацебо не выявлено. Данный анализ продемонстрировал хорошую переносимость и безопасность руфинамида у детей с резистентной к лечению эпилепсией [22].

В обзор Н.А. Wier et al. (2011) включены 138 детей (средний возраст 12 лет), которые получали руфинамид в качестве дополнительной терапии при СЛГ (стартовая доза 10 мг/кг/сут, терапевтическая доза 45 мг/кг/сут). Препарат хорошо переносился, наиболее частые побочные эффекты: головокружение, усталость, тошнота, рвота, диплопия и сонливость. Авторы делают вывод, что руфинамид в качестве препарата для дополнительной терапии у детей с СЛГ хорошо переносится.

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании T. Glauser et al. (2008) принимали участие 138 пациентов с СЛГ в возрасте от 4 до 30 лет. Они были случайным образом распределены по группам, получавшим руфинамид или плацебо. Побочные эффекты были зарегистрированы примерно у 10 % пациентов, получавших руфинамид. Наиболее часто наблюдались сонливость (24,3 % в группе руфинамида и 12,5 % в группе плацебо) и рвота (21,6 и 6,3 % соответственно).

А.М. Alsaad и G. Kogen (2014) оценивали риск побочных эффектов руфинамида со стороны центральной нервной системы на основании анализа всех (проведенных на данный период) рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований дополнительной терапии руфинамидом. Метаанализ проводили с помощью моделей фиксированных эффектов. В анализ включены 1252 пациента, участвующих в 5 исследованиях, которые отвечали критериям включения. Только в 1 исследовании руфинамид достоверно повышал риск таких побочных эффектов, как сонливость (ОШ 1,87; 95 % ДИ 1,33–2,62;  $p = 0,0003$ ), головокружение (ОШ 2,66; 95 % ДИ 2,00–3,55;  $p = 0,00001$ ), усталость (ОШ 2,14; 95 % ДИ 1,57–2,91;  $p = 0,01$ ) и головная боль (ОШ 1,28; 95 % ДИ 1,02–1,59;  $p = 0,03$ ). Авторы подчеркивают, что в большинстве случаев побочные эффекты руфинамида расцениваются как легкие или умеренно выраженные [4].

Часто встречающиеся побочные эффекты (сонливость, тошнота и рвота) обычно легко выражены и проходят самостоятельно, они чаще наблюдались в процессе титрации, чем при длительной терапии.

Поэтому можно предположить, что медленная титрация снижает риск и выраженность побочных эффектов [6].

По мнению G. Coppola et al. (2014), руфинамид, по-видимому, имеет более благоприятный профиль когнитивных побочных эффектов по сравнению с другими АЭП.

Частота лейкопении как побочного эффекта руфинамида у детей достигает 0,5 %. В литературе описан 1 случай агранулоцитоза у пациента 10 лет с СЛГ и резистентными к лечению приступами при добавлении руфинамида в комбинированной терапии (в сочетании с вальпроатом, ламотриджином и клобазамом). Пункция костного мозга позволила исключить заболевания крови. Пациент не получал специфического лечения, все проявления агранулоцитоза прошли после отмены препарата [12].

Считается, что руфинамид не влияет на вес тела. Однако I. Mourand et al. (2013) зарегистрировали клинически значимое снижение веса у 7 (47 %) из 15 взрослых пациентов (3 мужчины, 4 женщины в возрасте 18–31 года), получавших руфинамид в качестве дополнительного препарата в дозе 800–2400 мг/сут (23,5–57,1 мг/кг/сут). У этих пациентов отмечено снижение индекса массы тела на 7,3–18,7 %. У 2 пациентов до начала приема руфинамида было диагностировано ожирение. Напротив, у 5 (71 %) пациентов до начала приема препарата отмечался дефицит массы тела. В 4 из 7 случаев руфинамид был отменен из-за снижения веса. В 2 случаях было рекомендовано повторное, более медленное введение руфинамида в менее высокой дозе. В 1 из этих случаев в дальнейшем влияния на вес отмечено не было и руфинамид был эффективен в отношении терапии эпилепсии. Во 2-м случае в связи с продолжающейся потерей веса прием руфинамида был повторно прекращен. Еще у 2 пациентов прием руфинамида был продолжен несмотря на потерю веса в связи с высокой эффективностью. Хотя авторы изначально предполагали, что снижение веса обусловлено потерей аппетита и тошнотой, у 2 пациентов с выраженным снижением веса на фоне терапии снижения аппетита не отмечалось. Авторы делают вывод о том, что руфинамид может снижать вес даже в низких дозах, что может представлять проблему у пациентов с изначальным дефицитом веса. Возможно, что медленная титрация позволяет избежать снижения веса, однако не во всех случаях.

Таким образом, многочисленные исследования продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость руфинамида при СЛГ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Иновелон®. РУ-ЛП-002841 [Guidelines for medical use of Inovelon®. RU-LP-002841 (In Russ.)].
2. Aicardi J., Levy Gomes A. The Lennox–Gastaut syndrome: clinical and electroencephalographic features. In: The Lennox–Gastaut syndrome. E. Niedermeyer, R. Degen (eds.). N.-Y., 1988. Pp. 25–46.
3. Albin M., Morano A., Fanella M. et al. Effectiveness of rufinamide in the treatment of idiopathic generalized epilepsy with atypical evolution: case report and review of the literature. *Clin EEG Neurosci* 2014.
4. Alsaad A.M., Koren G. Exposure to rufinamide and risks of CNS adverse events in drug-resistant epilepsy: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78(6):1264–71.
5. Beaumanoir A., Dravet Ch. The Lennox–Gastaut syndrome. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2<sup>nd</sup> ed. J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet et al. (eds.). John Libbey, 1992. Pp. 307–12.
6. Coppola G., Besag F., Cusmai R. et al. Current role of rufinamide in the treatment of childhood epilepsy: literature review and treatment guidelines. *Eur J Paediatr Neurol* 2014;18(6):685–90.
7. Genton P., Dravet Ch. The Lennox–Gastaut syndrome. In: *Comprehensive epileptology*. 2<sup>nd</sup> ed. J. Engel, T.A. Pedley (eds.). Philadelphia: Lippincott–Raven, 2007. Pp. 2417–27.
8. Glauser T., Kluger G., Sachdeo R. et al. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome. *Neurology* 2008;70(21):1950–8.
9. Grosso S., Coppola G., Dontin S.D. et al. Efficacy and safety of rufinamide in children under four years of age with drug-resistant epilepsies. *Eur J Paediatr Neurol* 2014;18(5):641–5.
10. Guerrini R., Marini C. Epileptic encephalopathies. In: *Epilepsy and epileptic seizures*. S. Shorvon, R. Guerrini, M. Cook, S. Lhatoo (eds.). UK: Oxford University Press, 2013. Pp. 177–80.
11. Hsieh D.T., Thiele E.A. Efficacy and safety of rufinamide in pediatric epilepsy. *Ther Adv Neurol Disord* 2013;6(3):189–98.
12. Ide M., Kato T., Nakata M. et al. A granulocytosis associated with rufinamide: A case report. *Brain Dev* 2015.
13. Kayani S., Sirsi D. The safety and tolerability of newer antiepileptic drugs in children and adolescents. *J Cent Nerv Syst Dis* 2012;4:51–63.
14. Kessler S.K., McCarthy A., Cnaan A., Dlugos D.J. Retention rates of rufinamide in pediatric epilepsy patients with and without Lennox–Gastaut syndrome. *Epilepsy Res* 2015;112:18–26.
15. Kluger G., Bauer B. Role of rufinamide in the management of Lennox–Gastaut syndrome (childhood epileptic encephalopathy). *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007;3(1): 3–11.
16. Kluger G., Glauser T., Krauss G. et al. Adjunctive rufinamide in Lennox–Gastaut syndrome: a long-term, open-label extension study. *Acta Neurol Scand* 2010;122(3):202–8.
17. Lee E.H., Yum M.S., Ko T.S. Effectiveness and tolerability of rufinamide in children and young adults with Lennox–Gastaut syndrome: a single center study in Korea. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115(7):926–9.
18. Montouris G.D., Wheless J.W., Glauser T.A. The efficacy and tolerability of pharmacologic treatment options for Lennox–Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2014; 55 Suppl 4:10–20.
19. Mourand I., Crespel A., Gelisse P. Dramatic weight loss with rufinamide. *Epilepsia* 2013;54(1):e5–8.
20. Ohtsuka Y., Yoshinaga H., Shirasaka Y. et al. Rufinamide as an adjunctive therapy for Lennox–Gastaut syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled trial in Japan. *Epilepsy Res* 2014;108(9):1627–36.
21. Verrotti A., Loiacono G., Rossi A. et al. Successful treatment of refractory seizures with rufinamide in children with schizencephaly: report of 3 cases. *J Child Neurol* 2014.
22. Wheless J.W., Conry J., Krauss G. et al. Safety and tolerability of rufinamide in children with epilepsy: A pooled analysis of 7 clinical studies. *J Child Neurol* 2009;24(12):1520–5.
23. Wier H.A., Cerna A., So T.Y. Rufinamide for pediatric patients with Lennox–Gastaut syndrome: A comprehensive overview. *Paediatric Drugs* 2011;13(2):97–106.

## Эффективность и переносимость леветирацетама (препарат Кеппра®) в лечении эпилепсии: обзор литературы

К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева

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

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, у значительной части пациентов (около 30 %) не удается достичь полного контроля над приступами, в связи с чем остается актуальным создание новых антиэпилептических препаратов (АЭП), рациональных комбинаций существующих АЭП с учетом их механизмов действия. Особый интерес представляют препараты с отличным от других АЭП механизмом действия (к таким препаратам относятся леветирацетам, лакосамид, перампанел и др.). Авторы представляют обзор литературы, посвященный одному из новых препаратов — леветирацетаму (Кеппра) — с отличным от других АЭП механизмом действия. Леветирацетам одобрен к применению в инициальной монотерапии парциальной эпилепсии с вторичной генерализацией или без нее у пациентов с 16 лет, в дополнительной терапии парциальных приступов с вторичной генерализацией или без нее у детей с 1 месяца (оральный раствор) и с 6 лет (таблетированная форма), а также с 12 лет в дополнительной терапии миоклонических приступов при юношеской миоклонической эпилепсии и в лечении генерализованных тонико-клонических приступов при идиопатической генерализованной эпилепсии. В обзоре подробно рассматриваются механизм действия, фармакокинетика, данные об эффективности и переносимости леветирацетама в лечении эпилепсии. Полученные результаты исследований позволяют сделать вывод о том, что леветирацетам — хорошо изученный и перспективный препарат для лечения разных форм эпилепсии в моно- и политерапии.

**Ключевые слова:** эпилепсия, эпилептический приступ, фармакорезистентность, леветирацетам, механизм действия, фармакокинетика, эффективность, переносимость, монотерапия, политерапия

DOI: 10.17650/2073-8803-2015-10-2-38-53

### EFFICACY AND TOLERABILITY OF LEVETIRACETAM (KEPPRA®) IN THE TREATMENT OF EPILEPSY: REVIEW OF LITERATURE

K. Yu. Mukhin, O. A. Pylaeva

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

In spite of substantial progress in epileptology, complete seizure control cannot be achieved in a considerable proportion of patients (about 30 %); in this regard, the synthesis of new antiepileptic drugs (AEDs) and rational combinations of available AEDs in view of their mechanisms of action remains relevant. Of particular interest are drugs with different mechanisms of action in relation to other AEDs (these drugs include levetiracetam, lacosamide, perampanel, etc.). The authors provide a literature review dealing with one of the new drugs — levetiracetam (Keppra) that has a different mechanism of action, as compared with other AEDs. Levetiracetam has been approved for use as initial monotherapy for partial-onset epilepsy with or without secondary generalization in patients who are at least 16 years of age, as adjunctive treatment of partial-onset seizures with and without secondary generalization in babies who are at least 1 month old (oral solution) or in children who are at least 6 years old (tablets), and in patients who are at least 12 years of age as adjunctive treatment of myoclonic seizures in juvenile myoclonic epilepsy and as therapy for generalized tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. The review details the mechanism of action of levetiracetam, its pharmacokinetics, and data on its efficacy and tolerability in the treatment of epilepsy. The findings have led to the conclusion that levetiracetam is a well-studied and promising drug used in the mono- and polytherapy of different forms of epilepsy.

**Key words:** epilepsy, epileptic seizure, pharmacoresistance, levetiracetam, mechanism of action, pharmacokinetics, efficacy, tolerability, monotherapy, polytherapy

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, у значительной части пациентов (около 30 %) не удается достичь полного контроля над приступами [2, 3, 16, 59–62, 90]. В связи с этим особенно актуальным становится выбор эффективных методов лечения и создание новых антиэпилептических препаратов (АЭП), которые позволят полностью исключить или значительно снизить частоту приступов, а значит, и повысить качество жизни пациентов

[73, 74]. Еще один из подходов — рациональные комбинации существующих АЭП с супрааддитивным и синергичным эффектами [62]. Рациональная комбинация АЭП с учетом механизмов их действия может улучшить эффективность и переносимость терапии даже у фармакорезистентных пациентов [93]. Длительное наблюдение показывает, что у 20–30 % пациентов с неконтролируемой эпилепсией в дальнейшем удастся достичь ремиссии при смене режима терапии [32].

В последние годы создан ряд препаратов, которые относят к новым АЭП, среди них: ламотриджин, окскарбазепин, леветирацетам, лакосамид, топирамат, фелбамат, вигабатрин, габапентин, тиагабин, руфинамид, зонисамид, прегабалин, перампанел. В этой группе есть препараты с особенным, отличным от других АЭП механизмом действия (например, леветирацетам, лакосамид, перампанел и др.), что позволяет воздействовать на различные звенья патогенеза эпилепсии и достигать высокой эффективности в отношении контроля над приступами.

Леветирацетам (Кеппра, UCSB) – производное пирролидона (S-энантиомер  $\alpha$ -этил-2-оксо-1-пирролидин-ацетамида) – один из новых и перспективных АЭП с принципиально иным механизмом действия (отличным от механизма действия других АЭП). Леветирацетам был синтезирован в 90-е годы прошлого века на основе пирацетама (препарата ноотропного ряда) путем внедрения этиловой группы в семейство пирролидонов. Начал применяться в США с 1999 г., в Европе – с 2000 г.

Таким образом, леветирацетам широко применяется в клинической практике с начала века, и в настоящее время доказана высокая эффективность этого препарата при большинстве эпилептических приступов (парциальных и генерализованных) у детей и взрослых, в монотерапии и в качестве дополнительного препарата, а также подтверждена хорошая переносимость препарата, в том числе у детей, беременных женщин и пожилых людей [29, 73].

Механизм окончательно не известен. Предполагается новый механизм действия: связывание с протеином синаптических пузырьков 2A (synaptic vesicle 2A, SV2A). Препарат ингибирует высвобождение кальция из нейронов, уменьшает проводимость высоковольтных кальциевых каналов N-типа в гиппокампе, уменьшает действие цинка и  $\beta$ -карболинов на рецепторы гамма-аминомасляной кислоты и глициновые рецепторы, таким образом снижая активность негативных модуляторов этих рецепторов, а также подавляет избыточную синхронизацию нейронов [64].

По мнению авторов, леветирацетам имеет практически идеальную фармакокинетику [1, 91]. К фармакокинетическим преимуществам препарата относятся: быстрая и практически полная абсорбция (прием препарата с пищей не снижает этот показатель), высокая биодоступность при пероральном приеме, минимальный метаболизм (метаболизм в печени отсутствует), гидролиз ацетамидной группы, преимущественное выведение с мочой – примерно 34 % дозы препарата проходит метаболизм и 66 % в неизменном виде выводится с мочой (у детей метаболизм на 30 % выше, чем у взрослых), отсутствие влияния на систему цитохромов P450, отсутствие феномена аутоиндукции, низкий процент связывания с белками (< 10 %), линейная

фармакокинетика, отсутствие необходимости в определении концентрации в плазме, длительное фармакодинамическое действие (что позволяет принимать препарат 2 раза в день), высокий терапевтический индекс [1, 91]. Период полувыведения у взрослых здоровых добровольцев и взрослых с эпилепсией составляет 6–8 ч, у детей с эпилепсией – 5–7 и пожилых здоровых добровольцев – 10–11 ч [76]. Так как препарат имеет низкий процент связывания с белками и не метаболизируется в печени, для леветирацетама характерен очень низкий потенциал лекарственных взаимодействий (с другими АЭП и препаратами других групп, в том числе оральными контрацептивами) по сравнению с другими антиконвульсантами, что крайне важно при политерапии и служит очень важным преимуществом препарата [64]. Однако другие АЭП могут влиять на уровень леветирацетама: при совместном применении препарата с АЭП – индукторами микросомальных ферментов печени (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин) распад леветирацетама может ускоряться на 20–37 % [83]. Этот факт следует учитывать при политерапии.

Выпускается в форме таблеток (по 250, 500 и 1000 мг; возможно деление и измельчение таблеток), раствора для перорального применения (100 мг/мл, флакон 300 мл); разработана также жидкая форма для парентерального введения (концентрат для приготовления инъекционного раствора 100 мг/мл, ампулы по 5 мл, для применения в тех ситуациях, когда пероральное введение невозможно). Средняя терапевтическая доза у взрослых варьирует от 1000 до 3000 мг/сут. У детей в возрасте от 6 месяцев до 17 лет с массой тела менее 50 кг терапевтическая доза составляет 20–60 мг/кг/сут. Препарат назначается в низкой дозе с дальнейшим постепенным повышением. Рекомендованный режим титрования – начиная с 20 мг/кг/сут, увеличивая дозу на 20 мг/кг/сут каждые 14 дней. У детей в возрасте от 1 до 6 месяцев начальная доза составляет 7 мг/кг 2 раза в сутки, в зависимости от клинической эффективности и переносимости доза может быть повышена до 21 мг/кг 2 раза в сутки. Увеличение дозы не должно превышать 7 мг/кг 2 раза в сутки каждые 2 нед.

Леветирацетам одобрен в монотерапии для стартового лечения впервые выявленной парциальной эпилепсии у пациентов с 16 лет, с вторичной генерализацией или без нее; другие зарегистрированные показания к применению препарата включают: применение в дополнительной терапии парциальных приступов с вторичной генерализацией или без нее у детей с 1 месяца – для формы орального раствора и с 6 лет – для таблетированной формы; с 12 лет применение в дополнительной терапии миоклонических приступов при юношеской миоклонической эпилепсии (ЮМЭ), а также для лечения генерализованных

тонино-клонических приступов при идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ) [64].

### Эффективность леветирацетама в лечении эпилепсии

Эффективность леветирацетама в лечении эпилепсии подтверждена в многочисленных рандомизированных контролируемых многоцентровых исследованиях. Леветирацетам в дополнительной терапии и монотерапии уменьшает частоту приступов у взрослых и детей с резистентными фокальными приступами в достоверно большей степени, чем плацебо. Доказана не меньшая эффективность монотерапии леветирацетамом по сравнению с карбамазепином с контролируемым высвобождением

у пациентов с впервые диагностированными фокальными приступами. Леветирацетам также достоверно эффективней плацебо в дополнительной терапии ИГЭ с миоклоническими приступами и генерализованными судорожными приступами [64]. Кроме того, у пациентов, получавших леветирацетам, отмечено достоверное улучшение связанного со здоровьем качества жизни по сравнению с плацебо [64].

### Международные рекомендации по применению леветирацетама

В табл. 1 представлены современные показания к применению леветирацетама и других АЭП в каче-

**Таблица 1.** Новые рекомендации Международной противосудорожной лиги (International League Against Epilepsy – ILAE) по инициальной монотерапии АЭП при различных типах эпилептических приступов и различных эпилептических синдромах [38]

Тип приступов или эпилептический синдром	Исследования I класса, n	Исследования II класса, n	Исследования III класса, n	Доказательный уровень эффективности препарата (перечисление препаратов в алфавитном порядке)
Фокальные приступы у взрослых	4	1	34	A: CBZ, LEV, PHT, ZNS; B: VPA; C: GBP, LTG, OXC, PB, TPM, VGB; D: CZP, PRM
Фокальные приступы у детей	1	0	19	A: OXC; B: нет; C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA, VGB; D: CLB, CZP, LTG, ZNS
Фокальные приступы у пожилых	1	1	3	A: GBP, LTG; B: нет; C: CBZ; D: TPM, VPA
Генерализованные тонино-клонические приступы у взрослых	0	0	27	A: нет; B: нет; C: CBZ, LTG, OXC, PB, PHT, TPM, VPA; D: GBP, LEV, VGB
Генерализованные тонино-клонические приступы у детей	0	0	14	A: нет; B: нет; C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA; D: OXC
Абсансы у детей	1	0	7	A: ETM, VPA; B: нет; C: LTG; D: нет
Роландическая эпилепсия	0	0	3	A: нет; B: нет; C: CBZ, VPA; D: GBP, LEV, OXC, STM
ЮМЭ	0	0	1	A: нет; B: нет; C: нет; D: TPM, VPA

**Примечание.** Уровни доказательности: A – 1 или более исследований I класса или 2 или более исследований II класса – эффективность данного АЭП при данной форме эпилепсии у данной категории пациентов установлена; B – 1 исследование или метаанализ II класса – АЭП, вероятно, эффективен; C – 2 или более исследований III класса – АЭП, возможно, эффективен; D – 1 исследование III класса или экспертная оценка, мнение опытных врачей – АЭП потенциально эффективен. CBZ – карбамазепин, LEV – леветирацетам, PHT – фенитоин, ZNS – зонисамид, VPA – вальпроаты, GBP – габапентин, LTG – ламотриджин, OXC – окскарбазепин, PB – фенобарбитал, TPM – топирамат, VGB – вигабатрин, CZP – клоназепам, PRM – примидон, CLB – клобазам, STM – сультам, ETM – этосуксимид.

стве инициальной монотерапии при различных эпилептических приступах и синдромах, основанные на принципах доказательной медицины.

В отчете ИАЕ говорится о том, что окончательный выбор АЭП для пациента с недавно диагностированной или нелеченой эпилепсией в каждом индивидуальном случае должен проводиться с учетом силы терапевтического действия и общей эффективности лечения каждым АЭП вместе с другими факторами, такими как безопасность и переносимость АЭП, фармакокинетические свойства, лекарственные формы и стоимость лечения [39].

Таким образом, в соответствии с современными рекомендациями ИАЕ, леветирацетам имеет наиболее высокий доказательный уровень (уровень А) при инициальной монотерапии фокальных приступов у взрослых.

Назначение АЭП – ответственность и прерогатива врача [84]. Врач всегда может полагаться на свой опыт и принимать решение при выборе АЭП, наиболее подходящего для каждого конкретного больного [39]. Однако принятие подобного решения требует большого опыта и обширного запаса знаний в разных областях, постоянно обновляемого и совершенствуемого; и обладать всеми этими качествами может только эксперт в клинической эпилептологии. Поэтому врач должен быть информирован о наиболее перспективных и эффективных доказательных подходах к применению АЭП в клинической практике, разработанных в настоящее время.

Рекомендации, основанные на данных доказательной медицины, введены в практику в 1991 г. и представляют собой наиболее рациональный и перспективный терапевтический подход. Они создаются и пересматриваются в результате интеграции знаний, полученных на основе наиболее достоверных данных современных научных исследований и клинической экспертизы. Цель применения доказательной медицины в практике врача заключается в выборе оптимальных методов лечения на основании наилучших доступных в настоящее время доказательств, а также в защите больного от методов лечения, основанных на непроверенных предположениях. Стратегией определения наилучшего метода лечения обычно является проведение правильно спланированных рандомизированных клинических исследований (как правило, с дизайном двойного слепого исследования). Если надежных доказательств недостаточно или они не могут быть непосредственно применимы к конкретному больному, доказательный уровень ниже. В этих ситуациях особое значение имеют фундаментальные клинические навыки, логика клинического мышления и накопленный опыт врача [74].

#### Рекомендации экспертов

В табл. 2 и 3 представлены показания к применению леветирацетама в сравнении с другими АЭП, по данным С.Р. Panayiotopoulos (2010) [73].

В своем обзоре С.Р. Panayiotopoulos (2010) предлагает рекомендации, основанные на данных доказательной

**Таблица 2.** Эффективность основных АЭП при разных типах эпилептических приступов (взято с изменениями из С.Р. Panayiotopoulos, 2010 [73])

АЭП	Фокальные приступы (простые или сложные)	Вторично-генерализованные тонико-клонические приступы	Первично-генерализованные тонико-клонические приступы	Миоклонические приступы	Абсансы
<i>Карбамазепин</i>	Эффективен	Эффективен	Эффективен	Вызывает аггравацию	Вызывает аггравацию
Клобазам	Эффективен	Эффективен	Эффективен (?)	Эффективен (?)	Эффективен (?)
Клоназепам	Эффективен (?)	Эффективен (?)	Неэффективен (?)	Эффективен	Эффективен
Эсликарбамазепин	Эффективен	Эффективен	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
Этосуксимид	–	–	–	Эффективен (?)	Эффективен
<i>Габапентин</i>	Эффективен	Эффективен	–	–	Вызывает аггравацию
Лакосамид	Эффективен	Эффективен	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
Ламотриджин	Эффективен	Эффективен	Эффективен	Вызывает аггравацию	Эффективен
Леветирацетам	Эффективен	Эффективен	Эффективен	Эффективен	Эффективен (?)
<i>Окскарбазепин</i>	Эффективен	Эффективен	Эффективен	Вызывает аггравацию	Вызывает аггравацию
Фенобарбитал	Эффективен	Эффективен	Эффективен	Эффективен	–
<i>Фенитоин</i>	Эффективен	Эффективен	Эффективен	–	–
<i>Прегабалин</i>	Эффективен	Эффективен	–	Вызывает аггравацию	–
<i>Тиагабин</i>	Эффективен	Эффективен	–	–	Вызывает аггравацию
Топирамат	Эффективен	Эффективен	Эффективен	Эффективен (?)	Эффективен (?)
Вальпроат	Эффективен	Эффективен	Эффективен	Эффективен	Эффективен
<i>Вигабатрин</i>	Эффективен	Эффективен	–	–	Вызывает аггравацию
Зонисамид	Эффективен	Эффективен	Эффективен	Эффективен (?)	Эффективен (?)

**Примечание.** Курсивом выделены АЭП, которые не показаны для лечения ИГЭ, однако карбамазепин, окскарбазепин и фенитоин могут использоваться при некоторых формах первичных генерализованных тонико-клонических приступов.

**Таблица 3.** Рекомендации по применению новых и старых АЭП в лечении эпилептических приступов и основных эпилептических синдромов (взято с изменениями из С.Р. Panayiotopoulos, 2010 [73])

Эпилептические приступы/синдромы	АЭП первого выбора в порядке убывания значимости в отдельности для старых и новых АЭП (новые АЭП выделены курсивом)	АЭП второго выбора в порядке убывания значимости в отдельности для старых и новых АЭП (новые АЭП выделены курсивом)
Фокальные (простые и сложные) приступы с вторичной генерализацией в генерализованные тонико-клонические приступы или без нее	Карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал; <i>леветирацетам, окскарбазепин, ламотриджин, топирамат</i>	Клобазам, вальпроат; <i>лакосамид, габапентин, зонисамид, прегабалин, тиагабин</i>
Изолированные первично-генерализованные тонико-клонические приступы	Вальпроат, фенобарбитал, фенитоин; <i>леветирацетам, ламотриджин, топирамат</i>	Карбамазепин; <i>окскарбазепин</i>
Изолированные миоклонические приступы	Клоназепам, вальпроат, фенобарбитал; <i>леветирацетам</i>	Фенитоин, этосуксимид; <i>топирамат, зонисамид</i>
Изолированные абсансы (типичные и атипичные)	Вальпроат, этосуксимид; <i>ламотриджин</i>	Клоназепам; <i>леветирацетам, зонисамид, топирамат</i>
Негативный миоклонус и атонические приступы	Этосуксимид, вальпроат; <i>леветирацетам</i>	Клоназепам; <i>зонисамид, топирамат</i>
Тонические приступы	Вальпроат, фенитоин, фенобарбитал; <i>топирамат, ламотриджин</i>	Клоназепам, клобазам; <i>зонисамид</i>

медицины, и делает вывод о том, что леветирацетам — наиболее перспективный из новых АЭП в лечении фокальных и генерализованных эпилепсий [73].

#### **Эффективность леветирацетама при резистентных фокальных приступах**

Многочисленные исследования продемонстрировали эффективность леветирацетама при симптоматической фокальной эпилепсии (СФЭ), резистентной к терапии. В опорных клинических исследованиях дополнительной терапии леветирацетамом в дозе 1000–3000 мг/сут (объединенные данные) у 40–54 % пациентов была достигнута редукция частоты приступов > 50 %. В группе плацебо данный показатель составил 18–28 %. Средний процент редукции частоты приступов от исходного уровня варьировал от 36 до 68 % в группе леветирацетама (по сравнению с 10–23 % в группе плацебо). Ремиссия приступов достигнута у 11–35 % пациентов в группе леветирацетама по сравнению с 3–18 % в группе плацебо (все различия достигали статистически значимых значений в отношении частоты простых парциальных, сложных парциальных и вторично-генерализованных приступов, за исключением процента ремиссии простых парциальных приступов) [23].

В открытом исследовании Т.А. Glauser et al. (2002) с участием 24 пациентов в возрасте 6–12 лет с резистентной фокальной эпилепсией при введении леветирацетама в качестве дополнительного препарата ремиссия была достигнута в 8 % случаев, урежение приступов — у 52 % пациентов [41].

G. Sorpola et al. (2004) включили в исследование 99 детей, подростков и молодых взрослых (в возрасте от 12

месяцев до 32 лет, средний возраст — 14 лет) с резистентной к терапии симптоматической или криптогенной парциальной или генерализованной эпилепсией. Леветирацетам применяли в дополнительной терапии. После периода катамнестического наблюдения (от 3 нед до 29 мес, в среднем — 6,7 мес) у 11 (11,1 %) пациентов была достигнута ремиссия (криптогенная парциальная эпилепсия — 5 пациентов; симптоматическая парциальная эпилепсия — 6 пациентов). Редукция приступов более 75 % зарегистрирована у 14 (14,1 %) пациентов и > 50 % — еще у 8 (8,1 %). Таким образом, в целом урежение приступов на 50 % и более достигнуто у 22 % пациентов. Легкие и транзиторные побочные эффекты (преимущественно раздражительность и сонливость) зарегистрированы у 17 (17,2 %) пациентов [26].

В нашем исследовании (К.Ю. Мухин и соавт., 2008) участвовали 114 пациентов с СФЭ и предположительной СФЭ. Ремиссия достигнута у 17,5 % больных, урежение приступов — у 52,5 %, без эффекта — 27,5 %, аггравация — у 2,5 %. В целом позитивный эффект был достигнут в 70 % случаев [8].

G. Ganeva et al. (2004) наблюдали 20 пациентов (13 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 27 до 68 лет с резистентной фокальной эпилепсией. Продолжительность заболевания составила от 10 лет до 41 года. Леветирацетам добавляли к предыдущей терапии в начальной дозе 1000 мг/сут с постепенным увеличением дозы до 3000 мг/сут. Наблюдение продолжалось в течение 14–18 мес. В течение последних 6 мес у 30 % пациентов наблюдалась свобода от приступов, у 40 % отмечалась редукция приступов 75 %. Леветирацетам хорошо переносился без значимых нежелательных явлений, требующих снижения дозы или отмены терапии [33].

К. Kelly et al. (2003) наблюдали 62 пациента (38 мужчин и 24 женщины) в возрасте от 12 до 66 лет с нарушениями обучения и резистентной эпилепсией. Пациенты принимали леветирацетам в дополнительной терапии. Через 6 мес 38 % пациентов достигли свободы от приступов, средняя суточная доза у этих пациентов составила 1050 мг. У 25 % пациентов наблюдалось сокращение частоты приступов 50 % и более на средней суточной дозе 2650 мг. Авторы заключили, что леветирацетам эффективен у больных с трудноконтролируемой эпилепсией и нарушениями обучения [54].

В проспективном исследовании Y. Zhang et al. (2014) участвовали 105 детей с симптоматической или криптогенной лобной эпилепсией. Леветирацетам применяли в комбинированной терапии в дозе 30–40 мг/кг/сут. Высокая клиническая эффективность (50–100 %) отмечалась у 52 % больных. Блокирование эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) зарегистрировано у 52,5 % больных. Побочные эффекты были минимально выражены и не требовали отмены препарата [97].

#### Применение леветирацетама у детей раннего возраста

Целью исследования J.E. Piña-Garza et al. (2009) явилась оценка эффективности и переносимости леветирацетама в дополнительной терапии у детей раннего возраста (от 1 месяца жизни до 4 лет) с резистентными к медикаментозной терапии фокальными приступами (отсутствие удовлетворительного контроля над приступами на фоне лечения 1 или 2 АЭП). Проведено многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование. Пациентам, включенным в исследование, проводился 48-часовой видео-ЭЭГ-мониторинг в условиях стационара до и в конце 5-дневного периода наблюдения после назначения препарата (леветирацетама или плацебо). Дети, у которых было зарегистрировано не менее 2 фокальных приступов при проведении первичного видео-ЭЭГ-мониторинга, были рандомизированы для приема леветирацетама (доза препарата в зависимости от возраста: 40 мг/кг/сут (в возрасте от 1 до 6 месяцев) и 50 мг/кг/сут – в возрасте от 6 месяцев до 4 лет) или плацебо. Из 175 пациентов, прошедших период скрининга, 116 были рандомизированы (60 получали леветирацетам и 56 плацебо) и включены в популяцию для ИТТ-анализа (intention-to-treat analysis – анализ в зависимости от назначенного лечения); 111 пациентов завершили исследование. Доля респондеров (детей с уменьшением средней ежедневной частоты фокальных приступов) при проведении 48-часового видео-ЭЭГ-мониторинга (первичный параметр эффективности) составила 43,1 % для леветирацетама и 19,6 % для плацебо ( $p = 0,013$ ); отношение шансов (ответ на лечение) – 3,11 (95 % доверительный интервал (ДИ)

1,22–8,26). Средний процент редукции ежедневной частоты фокальных приступов по сравнению с исходным уровнем составил 43,6 % для леветирацетама и 7,1 % для плацебо; различия между лечебными группами – 39,2 % (95 % ДИ 17,5–62,2;  $p < 0,001$ ). Отмечена хорошая переносимость леветирацетама у детей раннего возраста. Связанные с лечением побочные эффекты зарегистрированы у 55,0 % пациентов, получавших леветирацетам, и у 44,6 % пациентов, получавших плацебо (ИТТ-популяция). Из побочных эффектов чаще встречались сонливость (13,3 % – леветирацетам, 1,8 % – плацебо) и раздражительность (11,7 % – леветирацетам, 0 % – плацебо) [79].

Целью исследования Y. Nu et al. (2009) явилась оценка эффективности и безопасности дополнительной терапии леветирацетамом у детей младше 4 лет с резистентной эпилепсией [46]. В исследование были включены 112 детей в возрасте от 4 месяцев до 4 лет с резистентной эпилепсией, получавших леветирацетам в качестве дополнительного препарата. Стартовая доза леветирацетама составила 10 мг/кг. В дальнейшем доза повышалась на 10 мг/кг каждую неделю до достижения терапевтической дозы (20–40 мг/кг). Проводилась оценка эффективности и переносимости терапии. Средний период наблюдения составил 13 мес (6–22 мес). Лечение леветирацетамом было эффективно у 43 (38,4 %) детей (снижение частоты приступов на 50 % или более), и у 14 (12,5 %) детей была достигнута ремиссия. Связанные с терапией побочные эффекты были расценены как легкие и включали беспокойство, уменьшение длительности сна, ночные страхи, сонливость, тошноту и рвоту. У большинства детей побочные эффекты легко переносились или исчезли при уменьшении дозы, и только в 3 случаях возникла необходимость в отмене препарата. Таким образом, результаты исследования продемонстрировали, что леветирацетам эффективен и хорошо переносится в дополнительной терапии резистентной эпилепсии у детей младше 4 лет.

#### Леветирацетам при идиопатической генерализованной эпилепсии и юношеской миоклонической эпилепсии

К настоящему времени накоплены многочисленные данные, свидетельствующие об избирательной эффективности леветирацетама при ИГЭ, в частности при ЮМЭ [4–8].

В исследовании N. Specchio et al. (2008) изучалось влияние леветирацетама на интериктальную эпилептиформную активность и фотопароксизмальный ответ на ЭЭГ у больных ЮМЭ. Обследованы 48 пациентов, из них 10 с впервые установленным диагнозом ЮМЭ. Средняя доза леветирацетама составляла 2200 мг/сут, а средний период наблюдения – 19,3 мес. До начала лечения межприступная эпилептиформная активность на ЭЭГ констатировалась у 91 % больных, а фотопароксизмальный ответ – у 35 %. На фоне терапии леве-

тирацетамом полная нормализация ЭЭГ констатировалась в 56 % случаев, а блокирование или выраженная редукция фотопароксизмальной реакции – в 76 %. В результате исследования авторы сделали вывод о высокой эффективности леветирацетама в блокировании интериктальных эпилептиформных разрядов и фотопароксизмального ответа на ЭЭГ [87]. Ранее D.G. Kasteleijn-Nolst Trenite et al. (1996) показали эффективность леветирацетама в блокировании фотосенситивности у больных эпилепсией [52].

Исследование К.Ю. Мухина и соавт. (2009) [7] включало предварительные результаты, основанные на применении леветирацетама в лечении 12 больных ЮМЭ. В общей группе стойкое купирование эпилептических приступов было констатировано в 100 % случаев, а полное блокирование или выраженное уменьшение индекса интериктальных эпилептиформных разрядов на ЭЭГ – в 75 %. У 5 из 6 пациентов леветирацетам достоверно уменьшил проявления фотосенситивности как по клиническим проявлениям, так и по данным ЭЭГ. Влияние леветирацетама на эпилептиформную активность было менее выражено в группе больных, получавших политерапию (комбинацию с вальпроатами или суксилепом), и при наличии абсансов ( $n = 2$ ). Это согласуется с результатами исследования D.V. Sharpe et al. (2008), в котором отмечен недостаточный эффект леветирацетама при атипичном течении ЮМЭ и наличии у больных абсансных приступов [82].

#### **Эффективность леветирацетама в лечении эпилепсии при наследственных заболеваниях**

В своем исследовании N. Specchio et al. (2010) описали выраженный терапевтический эффект у 8 девочек с синдромом Ретта и резистентной к лечению эпилепсией [86].

Леветирацетам может быть эффективен в дополнительной терапии прогрессирующей миоклонической эпилепсии (синдром Унферрихта–Лундборга), преимущественно в отношении миоклонических приступов [80].

J.W. Cho, J.H. Lee (2014) описали эффективное купирование ритмичного миоклонуса правой стопы у 72-летней пациентки с кортикобазальной дегенерацией. Антимиоклонический эффект леветирацетама, по мнению авторов, опосредован подавлением патологической корковой возбудимости (так как купирование миоклонуса сопровождалось нормализацией ранее повышенной амплитуды соматосенсорных вызванных потенциалов) [23].

#### **Эффективность длительного лечения леветирацетамом**

В ретроспективное многоцентровое наблюдательное исследование D. Peake (2007) были включены 200 детей в возрасте от 3 месяцев до 19 лет с различными резистентными формами эпилепсии. Доза леветира-

цетама варьировала от 8 до 100 мг/кг/сут (средняя доза – 39 мг/кг/сут). Положительный эффект достигнут в 60 % случаев. Процент удержания на терапии через 1 год составил 49 % (с учетом того, что исследование включало только детей с тяжелыми резистентными формами эпилепсии, данный показатель очень высок) [77].

Целью исследования R. Kuba et al. (2010) явилась оценка эффективности и переносимости длительной терапии леветирацетамом в клинической практике. Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 218 пациентов (преимущественно взрослых), в большинстве случаев страдающих фокальными формами эпилепсии, получавших леветирацетам в дополнительной или в монотерапии в течение длительного времени (до 36 мес). Оценивался показатель «удержание на терапии», учитывались причины отмены леветирацетама и частота достижения ремиссии. Показатель «удержание на терапии» через 6, 12, 24 и 36 мес после начала терапии леветирацетамом составил 91,7; 75,2; 60,1 и 53,7 % соответственно. Леветирацетам был отменен у 67 (30,7 %) пациентов: в 53 случаях (79,1 %) в связи с недостаточной эффективностью и у 14 пациентов (20,9 %) в связи с побочными эффектами. В целом у 24 (11,0 %) из 218 пациентов была достигнута ремиссия продолжительностью 36 мес. Результаты исследования показали эффективность и хорошую переносимость длительной терапии леветирацетамом у взрослых пациентов с эпилепсией.

#### **Безопасность и переносимость леветирацетама**

Побочные эффекты леветирацетама, зарегистрированные в клинических исследованиях, как правило, были легко или умеренно выражены. Леветирацетам не вызывал когнитивных нарушений и повышения веса, однако был ассоциирован с поведенческими побочными эффектами у некоторых пациентов [64].

Хорошая переносимость леветирацетама в клинической практике отмечается многими авторами. Результаты многих исследований подтверждают, что по переносимости леветирацетам имеет преимущества перед базовыми и новыми АЭП. Наиболее распространенные побочные эффекты: сонливость, раздражительность, тошнота и рвота, головокружение, головная боль, тремор, гиперкинезы, эмоциональная лабильность, раздражительность, бессонница, тревога, потеря аппетита и двоение в глазах. Побочные эффекты обычно выражены незначительно и не требуют отмены препарата. Для леветирацетама характерен низкий уровень системной токсичности. В том числе авторы подчеркивают отсутствие системной идиосинкразии, токсического действия на печень, гематотоксического действия, эндокринных нарушений. Леветирацетам связан с низким риском развития идиосинкразии (в литературе встречается лишь одно

сообщение – К. Eleni, 2014 [31]) в отличие от карбамазепина и ламотриджина, наиболее часто вызывающих аллергические реакции (кожная сыпь возникает у 10–20 % больных) [41].

Леветирацетам практически не обладает гематотоксическим действием. В литературе встречается лишь единичное описание лейкопении у детей [30]. Влияния на другие гематологические параметры выявлено не было.

Леветирацетам не влияет на функцию печени и поджелудочной железы (описание острого панкреатита и повышение уровня трансаминаз у взрослой пациентки, представленное N.J. Azar, P. Aune (2013), носит единичный характер [15]). Леветирацетам не влияет на рост волос и не вызывает косметических побочных эффектов. В современной литературе найдено лишь 1 сообщение о редких случаях выпадения волос, связанных с введением леветирацетама. X. Zou et al. (2014) описали 5 случаев обратимой алопеции, развившейся в течение 2 мес после введения леветирацетама [98]. Ни в одном случае алопеция не стала причиной отмены препарата, однако у 1 пациента этот побочный эффект привел к снижению дозы. Алопеция – крайне редкий побочный эффект леветирацетама, носит обратимый характер (при снижении дозы или отмене препарата).

Леветирацетам не вызывает обменных и метаболических нарушений. Описан единичный случай развития симптоматической гипокальциемии и гипомagneмией у 23-летней пациентки с эпилепсией через месяц после замены вальпроата на леветирацетам [12].

По мнению С.Р. Panayiotopoulos (2010), основными побочными эффектами леветирацетама являются раздражительность, поведенческие нарушения, астения и головокружение. Однако, что крайне важно, леветирацетам (наряду с некоторыми другими АЭП, включая вигабатрин, тиагабин, прегабалин), по мнению автора, не вызывает серьезных побочных реакций [73].

Прием леветирацетама (наряду с ламотриджином) характеризуется стабильным весом тела, что повышает комплаентность этих препаратов (особенно при лечении пациентов женского пола в препубертатном и пубертатном периодах) и позволяет избежать многих осложнений, связанных с развитием ожирения, – гормональные изменения, нарушение менструального цикла, повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [23, 74]. По мнению многих авторов, изменение веса тела при длительной терапии часто снижает качество жизни больных и может привести к нарушению комплаентности терапии и даже к самопроизвольной отмене препарата. Поэтому выбор препарата, не влияющего на вес тела (например, ламотриджин и леветирацетам), имеет несомненное преимущество для пациентов [23].

По мнению E. Ben-Menachem (2007), малоподвижный образ жизни у пациентов с эпилепсией вносит важный вклад в повышение веса на фоне терапии. Автор относит к АЭП, не влияющим на вес, ламотриджин, леветирацетам и фенитоин [19].

Однако в последние годы появились данные о том, что леветирацетам также может повышать [78] или снижать вес [35]. Однако эти единичные исследования не позволяют опровергать ранее полученные выводы о том, что леветирацетам не оказывает выраженного влияния на вес тела.

Авторы отмечают, что леветирацетам (наряду с ламотриджином и габапентином) не оказывает столь выраженного нарушения структуры сна, как старые АЭП, или даже вызывает его нормализацию у пациентов с эпилепсией [1].

### **Влияние леветирацетама на когнитивные функции, аффективную сферу и поведение**

Многие авторы отмечают позитивное влияние леветирацетама на когнитивные функции [1, 18, 71]. В исследовании M. Neuwirth et al. (2006) позитивный эффект леветирацетама на высшую психическую сферу был зарегистрирован у 30 % пациентов [71].

Однако на фоне приема леветирацетама нарушения поведения встречаются с частотой 10–51 % и включают также тревогу, эмоциональную лабильность, невротические реакции, апатию, депрессию [20, 53, 58, 69, 72, 89]. Леветирацетам может вызывать или усиливать возбудимость, раздражительность, колебания настроения и агрессивность [25]. Основные побочные эффекты, приводящие к отмене леветирацетама: нарушение поведения и враждебность. Крайне редко встречаются психотические проявления [24, 53, 57, 75], в том числе в рамках феномена насильственной нормализации [55]. По мнению многих исследователей, частота поведенческих побочных эффектов при приеме леветирацетама выше у детей, чем у взрослых; и у детей с предшествующими поведенческими или когнитивными нарушениями [43, 53, 57].

J. Schiemann-Delgado et al. (2011) провели многоцентровое несравнительное исследование длительной (48 нед) терапии леветирацетамом для оценки когнитивных функций и поведения у 103 детей в возрасте 4–16 лет с фокальными приступами. Авторы отметили хорошую переносимость терапии; из побочных эффектов наиболее часто встречались головная боль (24,3 %), агрессия (7,8 %) и раздражительность (7,8 %). Отменили препарат в связи с побочными эффектами у 4,9 % пациентов [81].

В исследовании M.C. Gustafson et al. (2002) с участием 155 детей, получавших леветирацетам, авторы выявили закономерность развития поведенческих побочных реакций в зависимости от предшествующих нарушений поведения. У 18 из 63 детей с пред-

шествующими поведенческими нарушениями отмечено усугубление поведенческих нарушений, у 25 изменения отсутствовали, у 20 выявлено улучшение. Из 52 детей без предшествующих нарушений поведения в 42 случаях изменения отсутствовали, у 5 пациентов отмечено улучшение и только в 5 случаях поведенческие нарушения появились после начала терапии. В 30 % случаев у детей с нарушением поведения, связанным с терапией леветирацетамом, также были отмечены поведенческие нарушения и при приеме других АЭП [43].

В литературе имеются данные о том, что введение пиридоксина в средней дозе 7 мг/кг/сут уменьшает выраженность поведенческих нарушений, возникших в связи с терапией леветирацетамом, однако механизм остается неизвестным [67].

Целью исследования Р.М. Levisohn et al. (2009) было изучение потенциального влияния леветирацетама на когнитивные функции в дополнительной терапии у детей с фокальными плохо контролируруемыми приступами [63]. Проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование безопасности терапии. В исследование вошли дети (4–16 лет; коэффициент интеллекта (IQ)  $\geq 65$ ), у которых было зарегистрировано не менее 1 фокального приступа в течение 4 нед, предшествовавших скрининговому периоду исследования, несмотря на лечение 1 или 2 АЭП. Дети были рандомизированы в соотношении 2:1 для приема леветирацетама (20–60 мг/кг/сут) или плацебо в течение 12 нед. В исследование были включены и прошли рандомизацию 99 пациентов. Анализ результатов проводился в 2 популяциях пациентов: в ИТТ-анализ были включены 98 пациентов (64 больных, получавших леветирацетам, и 34 больных, получавших плацебо). В РР-анализ (per protocol — анализ данных пациентов, завершивших исследование в соответствии с протоколом) были включены 73 пациента (46 больных, принимавших леветирацетам, и 27 пациентов, принимавших плацебо). Оценка когнитивных функций проводилась с помощью батареи тестов для оценки памяти и внимания Международной шкалы действия Лейтер (Leiter international performance scale). Изменение показателя памяти по данной шкале (в сравнении с исходным уровнем) рассматривалось в качестве первичной конечной точки. При проведении РР-анализа методом наименьших квадратов (стандартная ошибка) были получены значения: 5,36 (1,78) для леветирацетама и 5,17 (2,33) для плацебо; различия (90 % двусторонний ДИ) составляли 0,19 (–4,69; 5,08). Леветирацетам не уступал плацебо по исследуемым показателям, так как нижняя граница при 90 % ДИ превышала установленное пограничное значение (–9,0). Это доказывает, что плацебо не имеет преимуществ перед леветирацетамом по отсутствию негативного влияния на когнитивные

функции пациентов. Не обнаружены статистически значимые различия между группами леветирацетама и плацебо по результатам нейропсихологических тестов: WRAML (Wide range assessment of memory and learning-2 indexes — Батарея оценки памяти и обучения) и показателю по шкале Лейтер для оценки исследователем. Средняя редукция частоты фокальных приступов по сравнению с исходным уровнем составила 91,5 % для леветирацетама и 26,5 % для плацебо; доля пациентов, у которых отмечалось уменьшение частоты приступов  $\geq 50$  % на фоне лечения, составила 62,5 и 41,2 % соответственно; свобода от приступов (ремиссия) была достигнута у 46,9 и 8,8 % соответственно (ИТТ-анализ). Побочные эффекты зарегистрированы у 89,1 % пациентов, получавших леветирацетам, и у 85,3 % пациентов, получавших плацебо. Побочные эффекты, встречающиеся с частотой  $\geq 10$  % в группе леветирацетама и чаще встречающиеся при приеме леветирацетама, чем плацебо, включали головную боль, назофарингит, усталость, рвоту, сонливость и агрессию [63].

Таким образом, влияние лечения на когнитивные функции не отличалось у детей, получавших в дополнительной терапии леветирацетам или плацебо. Леветирацетам не оказывал негативного влияния на когнитивные функции детей с эпилепсией. Результаты исследования продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость леветирацетама.

В современной литературе встречается двойное мнение в отношении позитивного или негативного влияния леветирацетама у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и эпилепсией. Имеются отдельные сообщения о положительном влиянии леветирацетама при сочетании эпилепсии и СДВГ.

С другой стороны, в отечественной литературе описан случай развития СДВГ при введении леветирацетама [10]. В зарубежной литературе при приеме леветирацетама описаны случаи усиления возбудимости, раздражительности, колебаний настроения и периодической агрессивности [20, 25, 58, 72, 81, 89]. Важно иметь в виду, что усиление раздражительности и возбудимости может усиливать проявления СДВГ у больных эпилепсией [9].

Н. Kanemura et al. (2014) изучали связь между поведенческими нарушениями, локализацией пароксизмальных аномалий на ЭЭГ и применением леветирацетама у 12 детей с первазивными расстройствами развития и эпилепсией [51]. В 8 случаях на ЭЭГ регистрировалась фокальная эпилептиформная активность (спайки) в лобных отведениях, в 3 случаях — роландические комплексы и в 1 случае — генерализованная эпилептиформная активность. У 8 (66,7 %) из 12 пациентов получен четкий терапевтический ответ в отношении редукции частоты приступов и эпилептиформ-

ных нарушений на ЭЭГ ( $\geq 50\%$  редукция частоты приступов и эпилептиформных аномалий на ЭЭГ). У 6 (75%) из 8 данных пациентов было отмечено улучшение поведенческих проблем ( $\geq 50\%$  редукция панического и/или агрессивного поведения). У данных 6 пациентов эпилептиформная активность на ЭЭГ выявлялась в лобной области. Таким образом, у пациентов с эпилептиформной активностью в лобной области была получена статистически значимая корреляция между редукцией эпилептиформной активности на ЭЭГ, уменьшением частоты эпилептических приступов и улучшением поведения ( $p < 0,05$ ).

В фундаментальной работе М. Mula и J.W. Sander (2007) все АЭП разделены по риску депрессии. Наибольшая частота развития симптомов депрессии зарегистрирована на фоне терапии барбитуратами, вигабатрином и топираматом и достигала 10%, однако она еще более высока у пациентов из группы риска по развитию данных нарушений. На фоне приема зонисамида депрессия была зарегистрирована примерно у 7% пациентов с эпилепсией. Тиагабин, леветирацетам и фелбамат занимают промежуточное положение, распространенность депрессии – примерно 4% или ниже. Фенитоин, этосуксимид, карбамазепин, окскарбазепин, габапентин, вальпроат натрия, прегабалин и ламотриджин – все эти препараты ассоциируются с низким риском развития депрессии ( $< 1\%$ ). Таким образом, по данным М. Mula и J.W. Sander (2007), леветирацетам относится к АЭП с промежуточным риском развития депрессии (около 4%) [68]. J.P. Vande Griend et al. (2009) описали 2 случая развития депрессии при введении леветирацетама у пожилых пациентов с эпилепсией [92]. В литературе встречаются единичные случаи появления суицидальных мыслей, ассоциированные с терапией леветирацетамом [28, 37, 68].

### Безопасность леветирацетама во время беременности

По данным исследований на животных и регистров беременности, леветирацетам достаточно безопасен во время беременности и имеет низкий тератогенный риск.

Преимущества леветирацетама у женщин:

- сочетается со всеми видами контрацепции;
- не характерны косметические побочные эффекты;
- не снижает фертильность;
- не вызывает нейроэндокринных нарушений, в том числе аменореи;
- минимальный тератогенный риск (2,7–3,1%) [84].

Отмечено, что этот препарат значительно проникает в грудное молоко, но большинство авторов рекомендуют не прерывать грудного вскармливания [49, 50, 88, 95].

Исследования на животных показали отсутствие негативного действия леветирацетама во время беременности.

J.S. Kim et al. (2007) изучали проапоптозное действие АЭП (фенитоин, вальпроат и фенобарбитал) в незрелом мозге животных, а также эффекты индуцированных (электрошоком) судорожных приступов. Каждый из этих препаратов вызывал выраженную клеточную гибель нейронов в специфических регионах мозга, в то время как леветирацетам даже в высоких дозах (до 1500 мг/кг) не оказывал подобного действия. Программируемая клеточная гибель, индуцированная вальпроатами, не изменялась после предварительного электросудорожного воздействия. Исследование показало, что некоторые АЭП смещают программируемую клеточную гибель к противоположному концу спектра и провоцируют избыточную гибель нейронов. Авторы идентифицировали по крайней мере один АЭП (леветирацетам), который был лишен проапоптозного эффекта в головном мозге младенцев даже в высоких дозах [56].

Целью исследования J.S. Kim et al. (2007) явилось изучение потенциальной нейротоксичности трех АЭП (карбамазепин, топирамат и леветирацетам) при их воздействии на развивающийся мозг крыс в монотерапии или в комбинациях. Выраженность клеточной гибели, индуцированной АЭП, оценивалась в нескольких регионах головного мозга детенышей крыс (на 8-й день жизни) при помощи TUNEL-метода – метода определения апоптоза в гистологических срезах (terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nickend labeling) – через 24 ч после проведения медикаментозной терапии. Карбамазепин в монотерапии не усиливал нейродегенерацию в дозах до 50 мг/кг, однако этот препарат значительно усиливал клеточную гибель в дозе 100 мг/кг. В комбинации с фенитоином карбамазепин в дозе 50 мг/кг, но не 25 мг/кг, значительно усиливал фенитоин-индуцированную клеточную гибель. Хотя топирамат (20–80 мг/кг) в монотерапии не индуцировал нейродегенерацию, во всех дозах этот препарат вызывал эксацербацию фенитоин-индуцированной нейродегенерации. Леветирацетам (250–1000 мг/кг) в монотерапии не индуцировал клеточную гибель и эксацербацию фенитоин-индуцированной нейродегенерации. Из всех изучаемых комбинаций препаратов только леветирацетам (250 мг/кг) в сочетании с карбамазепином (50 мг/кг) не индуцировал нейродегенерацию. Эти данные подтверждают важность оценки безопасности различных комбинаций АЭП, вводимых в раннем возрасте, в период активного развития, и подчеркивают неправомерность экстраполяции (суммации) эффектов отдельных АЭП. Хотя карбамазепин и топирамат в монотерапии не индуцировали гибель нейронов, оба препарата при комбинированной терапии способствовали эксацербации фенитоин-индуцированной клеточной гибели. Напротив, в связи с тем, что сопутствующее лечение леветирацетамом и карбамазепином не приводило к усилению

клеточной гибели в развивающемся мозге, представляется возможным избежать проявлений проапоптозного эффекта даже при политерапии путем правильного подбора комбинаций АЭП. Эти препараты в монотерапии или в комбинации могут рассматриваться как перспективные АЭП для лечения женщин во время беременности, а также для лечения эпилепсии у недоношенных и новорожденных [56].

В исследовании S. Hunt et al. (2006) получены данные по исходам беременности у 117 женщин, которые получали леветирацетам в моно- и политерапии во время вынашивания ребенка по поводу эпилепсии с фокальными приступами с вторичной генерализацией и без нее, а также по поводу миоклонуса и генерализованных приступов в рамках ИГЭ. Основным критерием оценки исхода беременности было возникновение грубых врожденных аномалий развития. У новорожденных детей 3 (2,7 %) женщин, которые получали леветирацетам в политерапии, отмечались грубые врожденные аномалии развития (95 % ДИ 0,9–7,7). У всех матерей, принимавших леветирацетам в монотерапии, дети родились без грубых врожденных аномалий развития. Полученные данные достаточно обнадеживающие, несмотря на небольшое число наблюдений [47].

Во время беременности возможно снижение концентрации леветирацетама. По данным исследований, проблему может представлять повышение клиренса леветирацетама во время беременности, что требует коррекции дозы [44].

По данным исследования I. Hoeritzauer et al. (2012), 39 женщин с частыми эпилептическими приступами получали монотерапию леветирацетамом во время беременности. Улучшение (ремиссия приступов или значительное урежение) было зарегистрировано в 17,9 % случаев, ухудшение – в 30,8 %, без изменения – в 51,3 %. Авторы подтвердили предположение о том, что метаболизм леветирацетама может увеличиться во время беременности, в связи с чем доза леветирацетама была повышена у 48,7 % пациентов.

В исследовании E. Mawhinney et al. (2013) обобщены данные об исходе беременности, включенные в регистр эпилепсии и беременности в период с октября 2000 по август 2011 г. Анализ включал 671 беременность. Из них 304 женщины получали леветирацетам в монотерапии и 367 – в комбинации с другими АЭП. Зарегистрировано только 2 (0,70 %) случая врожденных пороков развития в группе монотерапии (95 % ДИ 0,19–2,51) и 19 (5,56 %) случаев в группе политерапии (95 % ДИ 3,54–8,56). Частота пороков развития в группе политерапии зависела от совместно принимаемых препаратов и была наименьшей при комбинации с ламотриджином (1,77 %; 95 % ДИ 0,49–6,22) по сравнению с вальпроатом (6,90 %; 95 % ДИ 1,91–21,96) и карбамазепином (9,38 %; 95 % ДИ 4,37–18,98) [66].

S.A. Chaudhry, G. Jong и G. Koren (2014) опубликовали систематический обзор доступных литературных данных о безопасности применения леветирацетама во время беременности. В обзор включено 8 исследований, отвечающих критериям включения; 5 регистров беременности и 1 популяционное когортное исследование. В целом у 1213 беременных женщин, включенных в анализ, было диагностировано 27 (2,2 %) случаев врожденных пороков развития на монотерапии леветирацетамом (95 % ДИ 1,53–3,22). Напротив, политерапия с включением леветирацетама была ассоциирована с более высокой частотой врожденных мальформаций – 6,3 % (34 случаев из 541) (95 % ДИ 4,53–8,65;  $p < 0,001$ ). В 2 дополнительных исследованиях изучалось влияние леветирацетама во время беременности на развитие детей – показатели развития детей были значительно лучше, чем в случаях воздействия вальпроевой кислоты во время беременности, и соответствовали показателям, полученным в контрольной группе (дети, матери которых не получали АЭП во время беременности) [22].

Таким образом, проведенный анализ показал, что в целом риск мальформаций плода в результате воздействия леветирацетама в I триместре беременности не отличается от популяционного риска (1–3 %) и леветирацетам не оказывает негативное влияние на развитие ребенка.

**Грудное вскармливание.** Леветирацетам, а также этосуксимид, вигабатрин, габапентин, прегабалин практически не связываются с белками, поэтому можно ожидать их поступления в грудное молоко в больших количествах; и их концентрация в грудном молоке может быть эквивалентна концентрации в плазме матери. Однако плазменная концентрация АЭП у новорожденных, получающих грудное вскармливание, во всех случаях ниже ожидаемой в связи с высокими показателями элиминации [50, 88, 95].

#### **Безопасность и переносимость леветирацетама у пожилых пациентов**

Сравнительная эффективность и переносимость АЭП у пожилых больных фокальной эпилепсией рассматривалась в исследовании K. Werhahn et al. (2012). В исследовании участвовали пациенты 60 лет и старше с впервые выявленной фокальной эпилепсией с назначением монотерапии. Применялись следующие АЭП: карбамазепин CR (200–1200 мг/сут), леветирацетам (500–3000 мг/сут) и ламотриджин (50–300 мг/сут). Титрование дозы проводили в течение 6 нед. Результаты исследования показали, что карбамазепин CR уступает по эффективности леветирацетаму и ламотриджину, причем леветирацетам переносится лучше других препаратов. Авторы сделали вывод о том, что леветирацетам по критериям эффективности/переносимости может быть рекомендован в каче-

**Таблица 4.** Переносимость новых АЭП у пожилых людей [42]

АЭП	Пациенты пожилого возраста, прекратившие лечение препаратом в связи с плохой переносимостью, %	Источник
Топирамат	14	J. Groselj et al. (2005)
Ламотриджин	18–20	M. Nieto-Barrera et al. (2001), M.J. Brodie et al. (1999)
Леветирацетам	19	J.A. Ferendelli et al. (2003)
Оскарбазепин	27	E. Kutluay et al. (2003)
Карбамазепин	42–52	M. Nieto-Barrera et al. (2001), M.J. Brodie et al. (1999)

стве стартовой монотерапии фокальной эпилепсии пожилых людей [94].

V. Belcastro et al. (2007) сообщают о монотерапии леветирацетамом в суточной дозе 1000–1500 мг у пациентов с болезнью Альцгеймера с поздним началом приступов. У 72 % пациентов отмечалась ремиссия в течение 1 года, 16 % прекратили прием леветирацетама из-за непереносимости препарата, 8 % не ответили на проводимую терапию, 4 % преждевременно выбыли из исследования [17].

J. Groselj et al. (2005) провели анализ переносимости АЭП в исследованиях, включавших пациентов пожилого возраста. Наилучшая переносимость (меньший процент отмены АЭП в связи с плохой переносимостью) зарегистрирована для топирамата, далее следуют ламотриджин и леветирацетам, менее благоприятные показатели выявлены для окскарбазепина и особенно карбамазепина (табл. 4) [42].

#### Аггравация эпилепсии

К настоящему времени получен целый ряд сообщений зарубежных и отечественных авторов о возможности аггравации при приеме АЭП [11, 21, 34, 36, 70, 85]. В том числе у 2 пациентов на фоне терапии леветирацетамом описано развитие (в качестве проявления аггравации) бессудорожного эпилептического статуса [13], у 2 пациентов – развитие негативного эпилептического миоклонуса и постоянной спайк-волновой активности в медленном сне [21], у 6 детей – аггравация абсансов при различных формах эпилепсии [14]. В целом аггравация чаще встречается у детей. Однако к настоящему времени получены лишь отдельные сообщения с небольшим числом наблюдений, что не позволяет утверждать повышенный риск аггра-

вации приступов определенного типа. По данным обзора E. R. Somerville (2002), в клинических исследованиях леветирацетама аггравация фокальных приступов при приеме препарата встречалась не чаще, чем при приеме плацебо. Автор предполагает, что аггравация может быть связана со спонтанным ухудшением в течение заболевания, а не с приемом АЭП [85].

#### Леветирацетам (препарат Кенпра®) в форме раствора для приема внутрь

Раствор леветирацетама (регистрация по применению в комбинированной терапии фокальной эпилепсии у пациентов с 1 месяца жизни) представляет собой новую удобную для применения лекарственную форму данного препарата. В 1 мл раствора содержится 100 мг препарата. Средние дозировки: 30–80 мг/кг/сут. Рекомендован прием 3 раза в сутки. Леветирацетам в форме раствора для перорального применения имеет несомненные преимущества у детей раннего возраста, а также у пациентов с детским церебральным параличом, тяжелой умственной отсталостью. Раствор леветирацетама не содержит алкоголя и сахара. Все формы леветирацетама для перорального применения биоэквивалентны и взаимозаменяемы. У детей с весом менее 20 кг J. W. Wheless (2007) рекомендует начинать терапию леветирацетамом с раствора, чтобы начать титрацию с требуемых низких доз. Раствор леветирацетама можно принимать как во время еды, так и вне приема пищи [96].

Исследования продемонстрировали биоэквивалентность раствора и таблетированной формы леветирацетама.

В одноцентровом рандомизированном открытом перекрестном исследовании I фазы (R. Coupez et al., 2003) каждый из 24 здоровых добровольцев получал однократно 750 мг леветирацетама в форме раствора или в таблетках в зависимости от группы рандомизации (7,5 мл 10 % раствора или 750 мг в таблетках) в 1-й день исследования и аналогичную дозу в другой форме препарата на 8-й день исследования. В течение 36 ч после каждого введения препарата проводили серию заборов крови для оценки фармакокинетических параметров. Исследование показало биоэквивалентность 2 форм леветирацетама по основным фармакокинетическим параметрам (различия показателей: площадь под кривой «концентрация–время» и максимальная концентрация в плазме не выходили за пределы 80–125 %, что указывает на биоэквивалентность). Отмечена хорошая переносимость 2 лекарственных форм препарата [27].

Изучались фармакокинетические особенности леветирацетама в форме раствора и различия фармакокинетики препарата, связанные с возрастом.

T. A. Glauser et al. (2007) оценивали фармакокинетические параметры леветирацетама и его основного метаболита у 12 пациентов младенческого

и детского возраста (от 2,3 до 46,2 месяца) в течение 24 ч после однократного приема раствора для перорального введения в дозе 20 мг/кг. Леветирацетам быстро всасывался и достигал максимальной концентрации в плазме ( $t_{max}$ ) через  $1,4 \pm 0,9$  ч после введения. Средний период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) составил  $5,3 \pm 1,3$  ч, клиренс —  $1,46 \pm 0,42$  мл/мин/кг. Значимых различий фармакокинетики в зависимости от пола пациентов выявлено не было. Нежелательные явления были зарегистрированы у 3 пациентов, однако были расценены как не связанные с приемом леветирацетама. Авторы сделали вывод о том, что средний период полувыведения леветирацетама короче, а клиренс выше у младенцев и детей, чем у взрослых (в соответствии с ранее опубликованными данными). При определении терапевтической дозы необходимо учитывать особенности клиренса, связанные с возрастом пациента. Результаты исследования показали, что в этой возрастной группе доза леветирацетама должна быть выше, чем у взрослых. Отмечена хорошая переносимость леветирацетама [40].

Результаты исследований продемонстрировали благоприятные органолептические свойства, легкость и удобство применения раствора леветирацетама для перорального введения, хорошую переносимость и высокую приемлемость и комплаентность терапии.

В перекрестном обсервационном исследовании J. Matias-Guiu et al. (2010) проведена оценка применения леветирацетама в форме раствора в клинической практике. Пациенты в возрасте 16 лет и старше (получавшие леветирацетам в форме раствора не менее 28 дней) заполнили опросники, оценивающие удобство применения данной лекарственной формы препарата и переносимость (побочные эффекты). В исследовании участвовали 389 пациентов, 361 (92,8 %) из них отметил удобство применения препарата и удовлетворенность терапией, все больные оценили переносимость препарата; 236 (65,3 %) из 361 пациента отметили приемлемость и удобство применения раствора леветирацетама; 150 (41,5 %) из 361 оценивали органолептические свойства препарата как «приятные» или «очень приятные», 196 (54,3 %) из 361 отметили, что препарат не имеет сильного вкуса и оставляемое препаратом послевкусие не вызвало неприятных ощущений; 75,3 % оценили препарат как «простой в применении» или «очень простой в применении»; 61,8 % — как «удобный в применении» или «очень удобный в применении». Отмечена положительная взаимосвязь между оценкой приемлемости препарата, благоприятными органолептическими характеристиками, легкостью и удобством в применении и оценкой пациентом комплаентности терапии ( $p < 0,0001$  для каждого из параметров). Преимущества леветирацетама отметили 176 из 353 па-

циентов, которые ранее принимали другой АЭП, и 127 (72,2 %) из 176 отдали предпочтение раствору леветирацетама. Побочные эффекты отметили 39 (10 %) из 389 пациентов. Таким образом, взрослые пациенты с парциальными приступами отметили высокую приемлемость и хорошую переносимость леветирацетама в форме раствора для перорального применения [65].

#### **Применение леветирацетама у пациентов с сопутствующими заболеваниями**

Длительное лечение леветирацетамом, по данным исследований, хорошо переносится и не ассоциируется со значительными лекарственными взаимодействиями. Это имеет особое значение у больных эпилепсией, получающих политерапию, а также у пациентов с сопутствующими заболеваниями, получающих кроме АЭП также и препараты других групп. Следует учитывать частое сочетание эпилепсии с другими заболеваниями. При этом пациенты получают многочисленные препараты других групп в сочетании с АЭП, что повышает риск лекарственных взаимодействий и может ухудшать как эффективность, так и переносимость терапии. АЭП нового поколения, имеющие линейный фармакокинетический профиль, имеют явное преимущество перед старыми АЭП в лечении пациентов с эпилепсией и сопутствующей патологией. АЭП широко применяются в лечении различных неэпилептических синдромов в неврологии и психиатрии. С. Johannessen Landmark (2008) представил обзор клинической эффективности АЭП при заболеваниях неэпилептического спектра, основанный на недавно опубликованных результатах доклинических и клинических исследований; предпринимаются попытки установить связь между терапевтической эффективностью АЭП и механизмом действия препаратов, а также патофизиологическими процессами, ассоциированными с этими заболеваниями [48].

Таким образом, клинические исследования продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость леветирацетама у пациентов с эпилепсией и некоторыми сопутствующими заболеваниями. Леветирацетам эффективен и хорошо переносится у разных категорий пациентов, в том числе у детей и подростков, женщин (детородного возраста, беременных) и пожилых людей. Однако, поскольку благоприятные показатели эффективности и переносимости препарата были получены в клинических и постмаркетинговых исследованиях с применением оригинального леветирацетама, рекомендуется применение оригинального препарата, тем более у пациентов особых категорий — детей и подростков.

Принципиально важен благоприятный фармакокинетический профиль леветирацетама, включая ли-

нейную кинетику, незначительную выраженность лекарственных взаимодействий (что благоприятно отличает леветирацетам от других препаратов, особенно старых и традиционных АЭП).

Полученные результаты исследований позволяют сделать вывод о том, что леветирацетам — хорошо изученный и перспективный препарат для лечения разных форм эпилепсии в моно- и политерапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воронкова К.В., Петрухин А.С., Пылаева О.А., Холин А.А. Рациональная антиэпилептическая фармакотерапия. М.: Бином, 2008. 192 с. [Voronkova K.V., Petrukhin A.S., Pylaeva O.A., Kholin A.A. Rational antiepileptic drug treatment. Moscow: Binom, 2008. 192 p. (In Russ.)].
2. Воронкова К.В., Пылаева О.А., Федин А.И. Современные принципы лечения фокальных эпилепсий. Эпилепсия 2011;1(4):2–14. [Voronkova K.V., Pylaeva O.A., Fedin A.I. Modern principles of localized epilepsies treatment. Epilepsia = Epilepsy 2011;1(4):2–14. (In Russ.)].
3. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010. С. 543–62. [Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men. Moscow: Meditsina, 2010. Pp. 543–62. (In Russ.)].
4. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Миронов М.Б. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия (справочное руководство). М.: Системные решения, 2008. 224 с. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Mironov M.B. Epileptic syndromes. Diagnosis and therapy (reference manual). Moscow: Systemnye resheniya, 2008. 224 p. (In Russ.)].
5. Мухин К.Ю., Пилия С.В., Чадаев В.А. и др. Кеппра в лечении эпилепсии: эффективность и переносимость. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2005;105(1):49–51. [Mukhin K.Yu., Piliya S.V., Chadaev V.A. et al. Keppra in epilepsy treatment: efficacy and tolerability. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2005;105(1):49–51. (In Russ.)].
6. Мухин К.Ю., Тысячина М.Д., Миронов М.Б. и др. Кеппра в монотерапии эпилепсии: электро-клиническая эффективность и переносимость. Русский журнал детской неврологии 2007;2(3):14–23. [Mukhin K.Yu., Tsyachina M.D., Mironov M.B. et al. Keppra in monotherapy of epilepsy: electroclinical efficacy and tolerability. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2007;2(3):14–23. (In Russ.)].
7. Мухин К.Ю., Тысячина М.Д., Петрухин А.С. Леветирацетам в лечении юношеской миоклонической эпилепсии (предварительные результаты). Русский журнал детской неврологии 2009;4(1):3–10. [Mukhin K.Yu., Tsyachina M.D., Petrukhin A.S. Levetiracetam in treatment of juvenile myoclonic epilepsy (preliminary results). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2009;4(1):3–10. (In Russ.)].
8. Мухин К.Ю., Тысячина М.Д., Петрухин А.С. Применение Кеппры в лечении эпилепсии у детей и молодых взрослых. Материалы симпозиума «Леветирацетам в современной эпилептологии». Consilium Medicum (спецвыпуск) 2008. [Mukhin K.Yu., Tsyachina M.D., Petrukhin A.S. Administration of Keppra for epilepsy treatment in children and young adults. Materials of symposium “Levetiracetam in modern epileptology”. Consilium Medicum (special edition) 2008. (In Russ.)].
9. Пылаева О.А., Воронкова К.В., Петрухин А.С. и др. Эпилепсия и синдром дефицита внимания и гиперактивности (обзор литературы). Вестник эпилептологии 2011;1:3–16. [Pylaeva O.A., Voronkova K.V., Petrukhin A.S. et al. Epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder (literature review). Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2011;1:3–16. (In Russ.)].
10. Холин А.А., Ильина Е.С. Сочетание эпилепсии с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (клинические примеры). Вестник эпилептологии 2011;1:16–22. [Kholin A.A., Ilyina E.S. Combination of epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder (clinical examples). Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2011;1:16–22. (In Russ.)].
11. Холин А.А., Федонюк И.Д., Колпакчи Л.М. и др. Агравация эпилепсии при терапии леветирацетамом: наблюдение 28 клинических случаев, факторы риска и профилактика. Русский журнал детской неврологии 2014;8(4)–9(1):5–22. [Kholin A.A., Fedonyuk I.D., Kolpakchi L.M. et al. Epilepsy aggravation at therapy with levetiracetam: observation of 28 clinical cases, risk factors and prevention. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2014;8(4)–9(1):5–22. (In Russ.)].
12. Aksoy D., Cevik B., Kurt S. et al. Hypokalemia and hypomagnesaemia related to levetiracetam use. J Clin Neurosci 2014;21(11):1989–90.
13. Atefy R., Tettenborn B. Nonconvulsive status epilepticus on treatment with levetiracetam. Epilepsy Behav 2005;6(4):613–6.
14. Auvin S., Chhun S., Berquin P. et al. Aggravation of absence seizure related to levetiracetam. Eur J Paediatr Neurol 2011;15(6):508–11.
15. Azar N.J., Aune P. Acute pancreatitis and elevated liver transaminases after rapid titration of oral levetiracetam. J Clin Neurosci 2014;21(6):1053–4.
16. Becerra J.L., Ojeda J., Corredera E., Ruiz Gimenez J. Review of therapeutic options for adjuvant treatment of focal seizures in epilepsy: focus on lacosamide. CNS Drugs 2011;25 Suppl 1:3–16.
17. Belcastro V., Costa C., Galletti F. et al. Levetiracetam monotherapy in Alzheimer patients with late-onset seizures: a prospective observational study. Eur J Neurol 2007;14(10):1176–8.
18. Ben-Menachem E. Levetiracetam: treatment in epilepsy. Expert Opin Pharmacother 2003;4(11):2079–88.
19. Ben-Menachem E. Weight issues for people with epilepsy — a review. Epilepsia 2007;48 Suppl 9:42–5.
20. Beran R.G., Berkovic S.F., Black A.B. et al. Efficacy and safety of levetiracetam 1000–3000 mg/day in patients with refractory partial-onset seizures: a multicenter, open-label single-arm study. Epilepsy Res 2005;63(1):1–9.
21. Caraballo R.H., Cersósimo R., De los Santos C. Levetiracetam-induced seizure aggravation associated with continuous spikes and waves during slow sleep in children with refractory epilepsies. Epileptic Disord 2010;12(2):146–50.
22. Chaudhry S.A., Jong G., Koren G. The fetal safety of levetiracetam: a systematic review. Reprod Toxicol 2014;46:40–5.
23. Cho J.W., Lee J.H. Suppression of myoclonus in corticobasal degeneration by levetiracetam. J Mov Disord 2014;7(1):28–30.
24. Chouinard M.J., Nguyen D.K., Clement J.F. et al. Catatonia induced by levetiracetam. Epilepsy Behav 2006;8(1):303–7.
25. Cook M., Shorvon S. The pharmacokinetics and clinical therapeutics of anti-epileptic drugs. In: Oxford textbook

- of epilepsy and epileptic seizures. Oxford: Oxford university press, 2013. Pp. 279–89.
26. Coppola G., Mangano S., Tortorella G. et al. Levetiracetam during 1-year follow-up in children, adolescents, and young adults with refractory epilepsy. *Epilepsy Res* 2004;59(1): 35–42.
  27. Coupez R., Straetemans R., Sehgal G. et al. Levetiracetam: relative bioavailability and bioequivalence of a 10 % oral solution (750 mg) and 750-mg tablets. *J Clin Pharmacol* 2003;43(12):1370–6.
  28. Cramer J.A., De Rue K., Devinsky O. et al. A systematic review of the behavioral effects of levetiracetam in adults with epilepsy, cognitive disorders, or an anxiety disorder during clinical trials. *Epilepsy Behav* 2003;4(2):124–32.
  29. Devinsky O., Elger C. Efficacy of levetiracetam in partial seizures. *Epileptic Disord* 2003;5 Suppl 1:S27–31.
  30. Dinopoulos A., Attilakos A., Paschalidou M. et al. Short-term effect of levetiracetam monotherapy on haematological parameters in children with epilepsy: a prospective study. *Epilepsy Res* 2014;108(4):820–3.
  31. Eleni K. Dress syndrome induced by levetiracetam. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(2):377–8.
  32. Elger C.E., Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy Behav* 2008;12(4):501–39.
  33. Ganeva G., Dimova D., Kuzmanova R., Georgieva A. Efficacy and safety of levetiracetam in the treatment of highly refractory epilepsy. *Eur J Neurol* 2004;11(Suppl 2):90.
  34. Gayatri N.A., Livingston J.H. Aggravation of epilepsy by antiepileptic drugs. *Dev Med Child Neurol* 2006;48(5):394–8.
  35. Gelisse P., Juntas-Morales R., Genton P. et al. Dramatic weight loss with levetiracetam. *Epilepsia* 2008;49(2):308–15.
  36. Giroux P. C., Salas-Prato M., Théorêt Y. et al. Levetiracetam in children with refractory epilepsy: lack of correlation between plasma concentration and efficacy. *Seizure* 2009;18(8):559–63.
  37. Givon L., Porter S., Padmanabhan B. et al. Levetiracetam, seizures, and suicidality. *Harv Rev Psychiatry* 2011;19:47–55.
  38. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al.; ILAE Subcommittee on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013;54(3):551–63.
  39. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006;47(7): 1094–120.
  40. Glauser T.A., Mitchell W.G., Weinstock A. et al. Pharmacokinetics of levetiracetam in infants and young children with epilepsy. *Epilepsia* 2007;48(6):1117–22.
  41. Glauser T.A., Pellock J.M., Bebin E.M. et al. Efficacy and safety of levetiracetam in children with partial seizures: an open-label trial. *Epilepsia* 2002;43(5):518–24.
  42. Groseelj J., Guerrini R., Van Oene J. et al. TOP-INT-51 Investigators' Group. Experience with topiramate monotherapy in elderly patients with recent-onset epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2005;112(3):144–50.
  43. Gustafson M.C., Ritter F.J., Frost M.D. et al. Behavioral and emotional effects of levetiracetam in children with intractable epilepsy. *Epilepsia* 2002;43:58–62.
  44. 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: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009;50(5): 1237–46.
  45. Hoeritzauer I., Mawhinney E., Irwin B. et al. Increased levetiracetam clearance in pregnancy: is seizure frequency affected? *Seizure* 2012;21(7):559–60.
  46. Hu Y., Liao J.X., Chen L. et al. Efficacy and safety of adjunctive levetiracetam in children younger than 4 years with refractory epilepsy. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2010;12(4):256–8.
  47. Hunt S., Craig J., Russell A. et al. Levetiracetam in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology* 2006;67(10):1876–9.
  48. Johannessen Landmark C. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy. *CNS Drugs* 2008;22(1):27–47.
  49. Johannessen S.I., Ben-Menachem E. Management of focal-onset seizures: an update on drug treatment. *Drugs* 2006;66(13): 1701–25.
  50. Johannessen S.I., Helde G., Brodtkorb E. Levetiracetam in serum and in breastmilk at birth and during lactation. *Epilepsia* 2005;46(5):775–7.
  51. Kanemura H., Sano F., Ohya T. et al. Effect of levetiracetam on behavioral problems in pervasive developmental disorder children with epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2014;18(4):482–8.
  52. Kasteleijn-Nolst Trenité D.G., Marescaux C., Stodieck S. et al. Photosensitive epilepsy: a model to study the effects of antiepileptic drugs. Evaluation of the piracetam analogue, levetiracetam. *Epilepsy Res* 1996;25(3): 225–30.
  53. Kayani S., Sirsi D. The safety and tolerability of newer antiepileptic drugs in children and adolescents. *J Cent Nerv Syst Dis* 2012;4:51–63.
  54. Kelly K., Stephen L.J., Sills G.J., Brodie M.J.. Levetiracetam in patients with a learning disability and refractory epilepsy. *Epilepsia* 2003;44(Suppl 8):151.
  55. Kikuchi T., Kato M., Takahashi N. et al. Epileptic encephalopathy associated with forced normalization after administration of levetiracetam. *No To Hattatsu* 2013;45(5):375–8.
  56. Kim J., Kondratyev A., Gale K. Antiepileptic drug-induced neuronal cell death in the immature brain: effects of carbamazepine, topiramate, and levetiracetam as monotherapy versus polytherapy. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;323(1):165–73.
  57. Kossoff E.H., Bergey G.K., Freeman J.M. et al. Levetiracetam psychosis in children with epilepsy. *Epilepsia* 2001;42(12):1611–3.
  58. Kuba R., Novotna I., Brazdil M. et al. Long-term levetiracetam treatment in patients with epilepsy: 3-year follow up. *Acta Neurol Scand* 2010;121(2):83–8.
  59. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A.T. et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51(6):1069–77.
  60. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342(5):314–9.
  61. Kwan P., Brodie M.J. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure* 2000;9(7):464–8.
  62. Kwan P., Brodie M.J. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions. *Expert Rev Neurother* 2006;6(3):397–406.
  63. Levisohn P.M., Mintz M., Hunter S.J. et al. Levetiracetam Study Group. Neurocognitive effects of adjunctive levetiracetam in children with partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. *Epilepsia* 2009;50(11):2377–89.
  64. Lyseng-Williamson K.A. Levetiracetam: a review of its use in epilepsy. *Drugs* 2011;71(4):489–514.
  65. Matias-Guiu J., Molins A., Mauri J.A., Villar E. Acceptability and tolerability of levetiracetam oral solution for the treatment of partial-onset seizures: the SOLUCIÓN study. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2010;32(7):507–16.
  66. Mawhinney E., Craig J., Morrow J. Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology* 2013;80(4):400–5.
  67. Miller G.S. Pyridoxine ameliorates adverse behavioral effects of levetiracetam in children. *Epilepsia* 2002;43:1.
  68. Mula M., Sander J.W. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf* 2007;30(7): 555–67.

69. Mula M., Trimble M.R., Sander J.W. Psychiatric adverse events in patients with epilepsy and learning disabilities taking levetiracetam. *Seizure* 2004;13(1):55–7.
70. Nakken K.O., Eriksson A.S., Lossius R., Johannessen S.I. A paradoxical effect of levetiracetam may be seen in both children and adults with refractory epilepsy. *Seizure* 2003;12(1):42–6.
71. Neuwirth M., Saracz J., Hegyi M. et al. Experience with levetiracetam in childhood epilepsy. *Ideggyogy Sz* 2006;59(5–6):179–82.
72. Opp J., Tuxhorn I., May T. et al. Levetiracetam in children with refractory epilepsy: a multicenter open label study in Germany. *Seizure* 2005;14(7):476–84.
73. Panayiotopoulos C.P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. Springer, 2010. 654 p.
74. Panayiotopoulos C.P. Principles of therapy in the epilepsies. In: *Clinical guide to epileptic syndromes and their treatment*. Springer, 2007. Pp. 155–84.
75. Park E.M., Holmes J.A., Reeder-Hayes K.E. Acute mania associated with levetiracetam treatment. *Psychosomatics* 2014;55(1):98–100.
76. Patsalos P.N. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(11):707–24.
77. Peake D., Mordekar S., Gosalakal J. et al. Retention rate of levetiracetam in children with intractable epilepsy at 1 year. *Seizure* 2007;16(2):185–9.
78. Pickrell W.O., Lacey A.S., Thomas R.H. et al. Weight change associated with antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(7):796–9.
79. Piña-Garza J.E., Nordli D.R. Jr, Rating D. et al.; Levetiracetam N01009 Study Group. Adjunctive levetiracetam in infants and young children with refractory partial-onset seizures. *Epilepsia* 2009;50(5):1141–9.
80. Roivainen R., Karvonen M.K., Puumala T. Seizure control in Unverricht-Lundborg disease: a single-centre study. *Epileptic Disord* 2014;16(2):191–5.
81. Schiemann-Delgado J., Yang H., de la Loge C. et al. A Long-term open-label extension study assessing cognition and behavior, tolerability, safety, and efficacy of adjunctive levetiracetam in children aged 4 to 16 years with partial-onset seizures. *J Child Neur* 2012;27(1):80–9.
82. Sharpe D.V., Patel A.D., Abou-Khalil B., Fenichel G.M. Levetiracetam monotherapy in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2008;17(1):64–8.
83. Shorvon S. *Handbook of epilepsy treatment*. Singapore: Wiley-Blackwell, 2010.
84. Shorvon S. We live in the age of the clinical guideline. *Epilepsia* 2006;47(7):1091–3.
85. Somerville E.R. Aggravation of partial seizures by antiepileptic drugs: is there evidence from clinical trials? *Neurology* 2002;59(1):79–83.
86. Specchio N., Balestri M., Striano P. et al. Efficacy of levetiracetam in the treatment of drug-resistant Rett syndrome. *Epilepsy Res* 2010;88(2–3):112–7.
87. Specchio N., Boero G., Michelucci R. et al. Effects of levetiracetam on EEG abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2008;49(4):663–9.
88. Tomson T., Palm R., Källén K. et al. Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period and lactation. *Epilepsia* 2007;48(6):1111–6.
89. Tsai J.J., Yen D.J., Hsieh M.S. et al. Efficacy and safety of levetiracetam (up to 2000 mg/day) in Taiwanese patients with refractory partial seizures: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2006;47(1):72–81.
90. Uebachs M., Albus C., Opitz T. et al. Loss of  $\beta 1$  accessory  $\text{Na}^+$  channel subunits causes failure of carbamazepine, but not of lacosamide, in blocking high-frequency firing via differential effects on persistent  $\text{Na}^+$  currents. *Epilepsia* 2012;53(11):1959–67.
91. Ulloa C.M., Towfigh A., Safdieh J. Review of levetiracetam, with a focus on the extended release formulation, as adjuvant therapy in controlling partial-onset seizures. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009;5:467–76.
92. Vande Griend J.P., Linnebur S.A., Bainbridge J.L. Probable levetiracetam-associated depression in the elderly: two case reports. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009;7(5):281–4.
93. Villanueva V., Lopez-Gomariz E., Lopez-Trigo J. et al. Rational polytherapy with lacosamide in clinical practice: results of a Spanish cohort analysis RELACOVA. *Epilepsy Behav* 2012;23(3):298–304.
94. Werhahn KJ. Epilepsy in the elderly. *Nervenarzt* 2012;83(2):201–4.
95. Westin A.A., Reimers A., Helde G. et al. Serum concentration/dose ratio of levetiracetam before, during and after pregnancy. *Seizure* 2008;17(2):192–8.
96. Wheless J.W. Levetiracetam in the treatment of childhood epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007;3(4):409–21.
97. Zhang Y., Zhai Q., Tang Z., Zhuo M. Therapeutic effect of levetiracetam add-on treatment for frontal lobe epilepsy in 105 children. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2014;34(3):364–7.
98. Zou X., Hong Z., Zhou D. Hair loss with levetiracetam in five patients with epilepsy. *Seizure* 2014;23(2):158–60.

## Синдром дефицита внимания с гиперактивностью. Клиническая лекция

А.С. Котов, М.Н. Борисова, М.В. Пантелеева, Ю.В. Матюк, А.В. Шаталин

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»;  
Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

Контакты: Алексей Сергеевич Котов alex-013@yandex.ru

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) — серьезная проблема для детских неврологов. Распространенность СДВГ в развитых странах варьирует от 1 до 20 %. СДВГ характеризуется триадой симптомов: нарушением внимания, гиперактивностью, импульсивностью (в Международной классификации болезней 10-го пересмотра кодируется как F90) и является наиболее распространенным поведенческим расстройством у детей. Этиология СДВГ остается дискуссионной до настоящего времени, существует несколько основных концепций происхождения данного синдрома. Проявления СДВГ могут служить причиной семейных конфликтов, плохих отношений с ровесниками, нарушения социальной и школьной адаптации, трудностей обучения, снижения успеваемости, несчастных случаев и травм, курения, злоупотребления психоактивными веществами (токсикомания, наркомания), правонарушений, антисоциального поведения, тем самым оказывая негативное влияние на все сферы жизни пациента. Проявления СДВГ могут сохраняться у взрослых, что приводит к трудностям в работе, низкой самооценке, проблемам в семейной жизни, злоупотреблению алкоголем, психоактивными веществами и другим неблагоприятным последствиям. Авторы описывают этиологию, патогенез, принципы диагностики (включая диагностические шкалы и тесты), дифференциальный диагноз (с перечислением большой группы различных заболеваний, проявления которых могут напоминать СДВГ), лечение и прогноз синдрома. В рамках терапевтической коррекции авторы представляют определение и основные принципы Монтессори-терапии, включая рекомендации родителям и близким по поведению с детьми с СДВГ.

**Ключевые слова:** синдром дефицита внимания с гиперактивностью, невнимательность, гиперактивность, импульсивность, этиология, патогенез, диагноз, дифференциальный диагноз, терапия, медикаментозная коррекция, Монтессори-терапия, прогноз

DOI: 10.17650/2073-8803-2015-10-2-54-58

### ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER. A CLINICAL LECTURE

A.S. Kotov, M.N. Borisova, M.V. Panteleeva, Yu.V. Matyuk, A.V. Shatalin

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow, 129110, Russia

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a serious problem to pediatric neurologists. The prevalence of ADHD in developed countries ranges from 1 to 20 %. ADHD is characterized by a triad of symptoms: inattention, hyperactivity, and impulsivity (the International Statistical Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> revision, codes it as F90) and it is the most common conduct disorder in children. The etiology of ADHD remains disputable to the present day; there are a few basic concepts of the origin of this disorder. Its manifestations may be a reason for family conflicts, poor peer relationships, social and school maladjustment, learning problems, lower academic performance, accidents and injuries, smoking, psychoactive substance abuse (toxicomania, narcomania), delinquencies, deviant social behavior, thus having a negative impact on all spheres of a patient's life. The manifestations of ADHD may continue in adulthood, resulting in work and family life problems, low self-evaluation, alcohol and psychoactive substance abuse, and other unfavorable consequences. The authors describe the etiology, pathogenesis, diagnostic principles (diagnostic scales and tests), differential diagnosis (by setting out a large group of different diseases, the manifestations of which can mimic ADHD), treatment, and prognosis of the disorder. Within its therapeutic correction framework, the authors present the definition and general principles of Montessori therapy, including recommendations for parents and relatives to deal with children with ADHD.

**Key words:** attention deficit hyperactivity disorder, inattention, hyperactivity, impulsivity, etiology, pathogenesis, diagnosis, differential diagnosis, therapy, drug correction, Montessori therapy, prognosis

#### Введение

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) характеризуется триадой симптомов: нарушением внимания, гиперактивностью, импульсивностью (в Международной классификации болезней 10-го пересмотра кодируется как F90) и является наиболее

распространенным поведенческим расстройством у детей.

Проявления СДВГ могут служить причиной семейных конфликтов, плохих отношений с ровесниками, нарушения социальной и школьной адаптации, трудностей обучения, снижения успеваемости, не-

счастливых случаев и травм, курения, злоупотребления психоактивными веществами (токсикомания, наркомания), правонарушений, антисоциального поведения, тем самым оказывая негативное влияние на все сферы жизни пациента. Проявления СДВГ могут сохраняться у взрослых, что приводит к трудностям в работе, низкой самооценке, проблемам в семейной жизни, злоупотреблению алкоголем, психоактивными веществами, криминальным поступкам [13].

### **Распространенность синдрома дефицита внимания с гиперактивностью в детской популяции**

СДВГ — одно из самых частых поведенческих расстройств у детей [9]. По результатам современных зарубежных эпидемиологических исследований, распространенность СДВГ в детской популяции составляет от 2 до 12 % (в среднем 3–7 %) [11, 14]. Несколько исследований распространенности СДВГ в России показали очень противоречивые результаты: В.Р. Кучма и А.Г. Платонова (1997), обследовав с помощью опросников, разработанных Американской психиатрической ассоциацией (1994), около 1000 школьников 6–8 лет, получили распространенность СДВГ на уровне 28,1 % для выборки в целом (34,4 % для мальчиков и 21,7 % для девочек), И.П. Брызгунов и Е.В. Касатикова (2001) — 7,0 % случаев, а V. Ruchkin et al. (2006) — 6,3 %. СДВГ значительно чаще встречался в популяции у лиц мужского пола (в среднем в соотношении 3:1) [2, 5, 10].

По данным скрининга, проведенного в Московской области (анкетный метод), распространенность синдрома составила 16,4 %, из них комбинированный (смешанный) вариант — 48,8 %, с преобладанием дефицита внимания — 43,9 %, гиперактивности — 7,3 %.

### **Этиология синдрома дефицита внимания с гиперактивностью**

Этиология СДВГ остается дискуссионной до настоящего времени. Авторы предлагают несколько концепций происхождения данного синдрома, одна из которых — генетическая концепция, согласно которой СДВГ является полигенным расстройством, его развитие детерминировано множеством генов [12]. Нейробиологическая и нейрофизиологическая концепции связывают появление СДВГ со снижением локального мозгового кровотока в лобной коре и подкорковых узлах [8], дефицитом торможения в сенсомоторной системе как на уровне корковых структур (лобной доли), так и на уровне подкорковых образований (хвостатое ядро), вызывающих активацию сенсомоторной коры [3].

Такие средовые медико-биологические и социально-психологические факторы, как пренатальная и перинатальная патология, недоношенность, задержка внутриутробного развития, токсикозы и угроза прерывания беременности на ранних сроках, родовые трав-

мы, гипоксия плода, внутриутробные интоксикации и инфекции, искусственное вскармливание, алиментарная недостаточность, авитаминозы, травмы, интоксикации, особенности воспитания, играют значительную роль в происхождении СДВГ [2, 4, 7].

### **Диагностические критерии синдрома**

Выделяют 3 подтипа СДВГ:

- а) с преобладанием симптомов невнимательности;
- б) с преобладанием симптомов гиперактивности и импульсивности;
- в) смешанный тип.

*Симптомы невнимательности:* неспособность внимательно следить за деталями или совершение беспечных ошибок в школьной программе, работе или другой деятельности; трудности концентрации внимания на заданиях или в игровой деятельности; трудности в выполнении повседневных дел (не являющиеся следствием оппозиционного поведения или неспособности понять инструкции); нарушение организации заданий и деятельности, забывчивость, повышенная отвлекаемость на внешние стимулы.

*Симптомы гиперактивности:* беспокойные неуместные движения руками и ногами, неусидчивость, неадекватная шумная активность в играх, трудность тихого проведения досуга.

*Симптомы импульсивности:* нетерпеливость, затруднения при ожидании очереди в играх или групповых занятиях, прерывание разговоров или игр других людей, повышенная разговорчивость без адекватной реакции на социальные ограничения.

Для постановки диагноза необходимо наличие 6 из перечисленных симптомов невнимательности и более, 6 из перечисленных симптомов гиперактивности и импульсивности и более, которые сохраняются не менее 6 мес и выражены настолько, что свидетельствуют о недостаточной адаптации и несоответствии нормальным возрастным характеристикам.

Тяжесть СДВГ оценивается по шкале Коннерса (1997):

- минимальная — незначительное отличие поведения от здоровых детей;
- легкая — ухудшение поведения в новом окружении;
- умеренная — значительные трудности в школе;
- выраженная — значительные трудности в школе и в общении с окружающими.

Дифференциальный диагноз СДВГ включает в себя индивидуальные особенности личности и темперамента, при этом характеристики поведения активных детей не выходят за границы возрастной нормы, уровень развития высших психических функций хороший. Помимо этого, выделяют ряд нозологических форм, требующих дифференциальной диагностики с СДВГ:

- тревожные расстройства;
- последствия перенесенной черепно-мозговой травмы;
- нейроинфекции, интоксикации;
- астенический синдром при соматических заболеваниях;
- специфические расстройства развития школьных навыков: дислексия, дисграфия, дискалькулия;
- эндокринные заболевания (патология щитовидной железы, сахарный диабет);
- нейросенсорная тугоухость;
- наследственные синдромы: Туретта, Вильямса, Смита–Мажениса, Беквита–Видемана, фрагильной X-хромосомы;
- психические расстройства: нарушения поведения, аффективные расстройства, умственная отсталость, аутизм, шизофрения.

### **Рекомендуемый алгоритм нейропсихологического тестирования**

Для психологической оценки показателей внимания может применяться компьютерный психодиагностический комплекс Effecton Studio 2006 [6].

Дошкольный возраст — пакет диагностических игр «Зоопарк»:

- тест «Найди ежика» — интенсивность внимания;
- тест «Поиграй с фламинго» — устойчивость внимания;
- тест «Накорми обезьян» — переключаемость внимания.

Школьный возраст — пакет «Внимание»:

- тест «Корректор» (компьютерный вариант корретурной пробы Бурдона) — концентрация внимания;
- тест «Красное и черное» (компьютерный вариант 3-й части теста Шульте–Горбова) — переключение внимания;
- тест «Нарисуй человека» (методика составления рассказа по серии последовательных картинок, зрительно-моторный гештальт-тест Бендер) — суммарная оценка развития речи и мышления.

### **Принципы комплексной терапии синдрома дефицита внимания с гиперактивностью**

#### **Психолого-педагогическая коррекция**

Консультации психолога и педагога следует проводить на протяжении всего лечебного процесса не менее 1 раза в 2 мес. В ходе первичного психологического обследования определяется психолого-педагогический статус ребенка, основные симптомы дефицитарности и несформированности высших психических функций. Составляется индивидуальная коррекционная программа, направленная на формирование либо перестройку несформированных, поврежденных функций, профилактику возникновения вторичных симптомов с применением

Монтессори-материалов. Родители обучаются основным коррекционным приемам работы с ребенком, информируются о новых способах общения с детьми, решения конфликтных ситуаций в школе и дома, знакомятся с отличными от общеобразовательной школы способами формирования школьных навыков на основе Монтессори-педагогике, с методикой изготовления Монтессори-материалов из подручных средств.

Монтессори-терапия основана на принципах Монтессори-педагогике, разработанной итальянским педагогом и врачом Марией Монтессори (1870–1952). Основополагающая идея Монтессори-педагогике — свободное гуманистическое воспитание под девизом: «Помоги мне сделать это самому». При обучении ребенок и его индивидуальность ставятся во главу угла. Влияние педагога на ребенка в «Монтессори-среде» опосредовано, осуществляется с помощью автодидактизма: дети сами свободно выбирают себе материал для обучения, но работают с ним так, как задумал педагог и как того требует дидактический материал. Темп обучения индивидуальный, зависит от личностных особенностей и способностей ребенка, его темперамента, уровня развития и обучаемости [1].

#### **Рекомендации родителям по Монтессори-педагогике**

- Структурирование пространства жизни ребенка: в помещении проживания не должно быть хаоса, исключается большое количество игрушек, элементов мебели; зона для занятий отделена от игровой, обеспечивается свободный доступ ко всем личным предметам: одежде, игрушкам, средствам гигиены; расположение вещей упорядочено, наиболее значимые предметы должны находиться на доступном уровне для визуального восприятия.
- Строгое соблюдение режима дня с обязательным символическим обозначением разных видов деятельности ребенка с помощью графических рисунков и меток.
- Единые требования родителей к ребенку и система поощрений и наказаний.
- В процессе занятий инструкции и просьбы должны быть четкими и конкретными, чтобы не отвлекать ребенка от выполнения заданий. При формулировке инструкции рекомендуется устанавливать телесный контакт (например, взять ребенка за руки, посадить на колени и т. д.).
- Ребенок должен самостоятельно выбирать задания для выполнения (выбор ограничивается 2–3 заданиями).
- Для формирования обобщающей функции речи необходимо использовать 3-ступенчатый урок (знакомство ребенка с каким-либо понятием, возможность самостоятельной работы, введение понятия в активный словарь).
- Для развития произвольной концентрации внимания при работе с Монтессори-материалом акцентировать внимание на последнем действии (зрительное

сосредоточение на последней капле при переливании из кувшина в кувшин, рассыпанные горошины на подносе при пересыпании и т. д.).

- Принцип ограничения рабочего места в процессе индивидуальной работы (стол, поднос, коврик).

- Для формирования сенсомоторных функций использовать упражнения по отработке бытовых навыков (пересыпание, переливание, работа с различными рамками, застёжками и проч.).

- Для улучшения зрительно-моторной координации использовать работу с Монтессори-материалами: рисование на песке и манке, обводка шероховатых букв и цифр, различные виды штриховок, применение двойной линии контура обводки.

- Для формирования математических навыков использовать Монтессори-материалы, позволяющие перевести абстрактные математические действия (сложение, вычитание, умножение и деление) в предметный план (работа с числовыми штангами, числовыми веретенами и т. д.).

- В процессе занятий физкультурой в домашних условиях уделять особое внимание движениям по кругу в сочетании с постановкой правильного дыхания.

#### **Рекомендации родителям и близким по поведению с детьми с СДВГ [4]**

- В своих отношениях с ребенком придерживайтесь «позитивной модели». Хвалите его в каждом случае, когда он этого заслужил, подчеркивайте успехи. Это поможет укрепить уверенность ребенка в собственных силах.

- Избегайте повторения слов «нет» и «нельзя».

- Говорите сдержанно, спокойно, мягко.

- Давайте ребенку только одно задание на определенный отрезок времени, чтобы он мог его завершить. Для подкрепления устных инструкций используйте зрительную стимуляцию.

- Поощряйте ребенка за все виды деятельности, требующие концентрации внимания (например, работа с кубиками, раскрашивание, чтение).

- Поддерживайте дома четкий распорядок дня. Время приема пищи, выполнение домашних заданий

и сна ежедневно должно соответствовать этому расписанию.

- Избегайте по возможности скопления людей. Пребывание в крупных магазинах, на рынках, в ресторанах и т. д. оказывает на ребенка чрезмерное стимулирующее действие.

- Во время игр ограничивайте ребенка лишь одним партнером. Избегайте беспокойных, шумных приятелей.

- Оберегайте ребенка от утомления, приводящего к снижению самоконтроля и нарастанию гиперактивности.

- Давайте ребенку возможности расходовать избыточную энергию. Полезна ежедневная физическая активность на свежем воздухе: длительные прогулки, бег, спортивные занятия.

- Помните о том, что присущая детям с данной патологией гиперактивность хотя и неизбежна, но может удерживаться под разумным контролем с помощью перечисленных мер.

#### **Фармакотерапия**

Программа медикаментозного лечения СДВГ заключается в последовательном назначении комплексов препаратов различных фармакологических групп. Следует подчеркнуть, что большинство препаратов для лечения СДВГ, применяемых на Западе, либо полностью запрещены в России (амфетамин, декстроамфетамин, метилфенидат), либо не одобрены для применения при СДВГ и не применяются в детской практике (клонидин, гуанфацин, бупропион, имипрамин). В России терапия СДВГ традиционно включает препараты гамма-аминомасляной кислоты, ноотропные и нейрометаболические препараты, а также некоторые транквилизаторы, атипичные нейролептики, антидепрессанты и ингибитор обратного захвата серотонина атомoksetин. К сожалению, вопрос об эффективности медикаментозных методов коррекции СДВГ остается дискуссионным. Очевидно, лекарственная терапия синдрома для достижения стойкого и длительного результата должна сочетаться с методами педагогической коррекции и психотерапией.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Андрущенко Н.В. Монтессори-педагогика и Монтессори-терапия. СПб.: Речь, 2010. 316 с. [Andruschenko N.V. Montessori education and Montessori therapy. Saint Petersburg: Rech, 2010. 316 p. (In Russ.)].  
2. Брызгунов И.П., Касатикова Е.В. Непоседливый ребенок. М.: Издательство Института психиатрии, 2001. [Bryazgunov I.P., Kasatikova E.V. Fidgety child. Moscow: Publishing

House of Psychiatry Institute, 2001. (In Russ.)].

3. Горбачевская Н.Л., Заваденко Н.Н., Сорокин А.Б., Григорьева Н.В. Нейрофизиологическое исследование синдрома дефицита внимания с гиперактивностью. Сибирский вестник психиатрии и наркологии 2003;(1):47–51. [Gorbachevskaya N.L., Zavadenko N.N., Sorokin A.V., Grigoryeva N.V. Neurophysiological research

of attention deficit hyperactivity disorder. Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii = Siberian Bulletin of Psychiatry and Addiction Medicine 2003;(1):47–51. (In Russ.)].  
4. Заваденко Н.Н. Гиперактивность и дефицит внимания в детском возрасте. М.: Академия, 2005. 256 с. [Zavadenko N.N. Hyperactivity and attention deficit in childhood. Moscow: Academy, 2005. 256 p. (In Russ.)].

5. Кучма В.Р., Платонова А.Г. Дефицит внимания с гиперактивностью у детей России: распространенность, факторы риска и профилактика. М.: Рарогъ, 1997. [Kuchma V.P., Platonova A.G. Attention deficit hyperactivity disorder in Russian children: prevalence, risk factors and prevention. Moscow: Rarog, 1997. (In Russ.)].
6. Тугой И.А. Психологические методы в образовании с Effecton Studio. Липецк: ЛЭГИ, 2006. [Tugoy I.A. Psychological methods in education with effecton studio. Lipetsk: LEGI, 2006. (In Russ.)].
7. Barkley R.A., Fischer M., Smallish L., Fletcher K. Young adult outcome of hyperactive children: adaptive functioning in major life activities. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45(2):192–202.
8. Biederman J., Faraone S.V. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005;366(9481):237–48.
9. Furman L. What is attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)? *J Child Neurol* 2005;20(12):994–1002.
10. Ruchkin V. et al. Attention-deficit/hyperactivity symptoms and associated psychopathology in a community sample of Russian adolescents. New Haven: CT, 2006.
11. Swanson J.M., Sergeant J.A., Taylor E. et al. Attention-deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Lancet* 1998;351(9100):429–33.
12. Thapar A., O'Donovan M., Owen M.J. The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Hum Mol Genet* 2005;14 Spec No 2: R275–82.
13. Weiss M., Tannock R., Kratochvil Ch. et al. A randomized, placebo-controlled study of once-daily atomoxetine in the school setting in children with ADHD. *J Am Acad Child Adol Psychiatry* 2005;44(7):647–55.
14. Zimetkin A.J., Ernst M. Problems in the management of attention-deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med* 1999;340(1):40–6.

## Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: сопутствующие заболевания, акцент на сочетание с эпилепсией

О.А. Пылаева<sup>1</sup>, А.А. Шатенштейн<sup>2</sup>, М.Ю. Дорофеева<sup>3</sup>, К.Ю. Мухин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святого Луки»;

Россия, 143396, Москва, Троицк, дер. Пучково, ул. Светлая, 6;

<sup>2</sup>кафедра психиатрии и медицинской психологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

<sup>3</sup>отдел эпилептологии и психоневрологии Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 125412, Москва, ул. Талдомская, 2

**Контакты:** Ольга Анатольевна Пылаева [olgapylaeva@yandex.ru](mailto:olgapylaeva@yandex.ru)

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) — самая распространенная причина нарушений поведения и трудностей обучения в дошкольном и школьном возрасте.

У пациентов с СДВГ часто выявляются сопутствующие заболевания, создающие дополнительные диагностические и терапевтические проблемы и приводящие к еще большему снижению качества жизни больных. Так, СДВГ часто сочетается с эпилепсией, при этом по сравнению с пациентами в целом не только проявления СДВГ чаще встречаются при эпилепсии, но и эпилепсия чаще встречается среди больных СДВГ. Авторы рассматривают эпидемиологические факторы, причины, которые могут приводить к сочетанию этих двух заболеваний у одного пациента, принципы диагностики и дифференциального диагноза СДВГ у больных эпилепсией, особенности лечения данной категории пациентов. В том числе авторы делают акцент на том, что некоторые антиэпилептические препараты, например барбитураты, могут вызывать симптомы, напоминающие СДВГ (в этих случаях невнимательность и гиперактивность являются побочными эффектами терапии и уменьшаются или исчезают при отмене препарата), или усиливать проявления СДВГ у пациентов с сочетанием этих двух заболеваний. С другой стороны, нужно соблюдать осторожность и при выборе препаратов для лечения СДВГ в связи с возможностью учащения приступов. Поэтому у пациентов с СДВГ и эпилепсией следует отдавать предпочтение препаратам с отсутствием негативного влияния на течение сопутствующих заболеваний или с положительным терапевтическим эффектом в отношении обоих заболеваний.

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

DOI: 10.17650/2073-8803-2015-10-2-59-71

### ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER: COMORBIDITIES, EMPHASIS ON CONCURRENCE WITH EPILEPSY

O.A. Pylaeva<sup>1</sup>, A.A. Shatenshtein<sup>2</sup>, M.Yu. Dorofeeva<sup>3</sup>, K.Yu. Mukhin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Svt. Luka's Institute of Pediatric Neurology and Epilepsy; 6 Svetlaya St., Puchkovo, Troitsk, Moscow, 143396, Russia;

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

<sup>3</sup>Department of Epileptology and Psychoneurology Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is the most common cause of behavioral disorders and learning problems at preschool and school ages.

Patients with ADHD are frequently found to have comorbidities that present additional diagnostic and therapeutic problems and result in an even greater decrease in quality of life in patients. Thus, ADHD is frequently concurrent with epilepsy; in this case, not only the manifestations of ADHD are more common in epilepsy, but the latter is more often encountered in patients with ADHD than in those as a whole. The authors consider the epidemiological factors and causes, which may lead to a concurrence of these two diseases in the same patient, the principles of diagnosis and differential diagnosis of ADHD in epileptic patients, the specific features of treatment in this patient category. At the same time, the authors place emphasis on the fact that some antiepileptic drugs, such as barbiturates, may cause symptoms that mimic ADHD (in these cases, inattention and hyperactivity are adverse reactions of therapy and lessen or disappear after drug discontinuation) or enhance the manifestations of ADHD in patients with a concurrence of these two diseases. On the other hand, care should be also taken to choose drugs for the treatment of ADHD due to the possible higher frequency of seizures. So preference should be given to the drugs having no negative effect on the course of comorbidities or those having a positive therapeutic effect against both diseases.

**Key words:** attention deficit hyperactivity disorder, inattention, hyperactivity, impulsivity, behavior, learning, learning problems, comorbidities, epilepsy, prevalence, diagnosis, treatment, antiepileptic drug

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) – самая распространенная причина нарушений поведения и трудностей обучения в дошкольном и школьном возрасте. СДВГ встречается у 3–7 % (в среднем 5 %) детей в возрасте 6–11 лет и у 2–4 % взрослых; в России этим расстройством страдают около 2 млн детей. Чаще болеют мальчики: соотношение по полу варьирует от 2:1 до 9:1. Первые проявления СДВГ чаще встречаются в школьном возрасте, однако симптомы заболевания нередко сохраняются у подростков и взрослых. По Международной классификации болезней 10-го пересмотра и Руководству по диагностике и статистике психических расстройств IV (Diagnostic and statistical manual of mental disorders IV, DSM-IV) диагноз СДВГ требует выявления у пациента симптомов гиперактивности и/или импульсивности, а также невнимательности, которые значительно выражены, носят постоянный и упорный характер, не соответствуют возрасту и уровню развития ребенка. В большинстве случаев у детей диагностируется смешанный тип СДВГ. Синдром дефицита внимания без гиперактивности – вариант СДВГ, при котором преобладает нарушение внимания при слабо выраженных симптомах гиперактивности и импульсивности [3–5, 10, 15, 16, 18, 28, 35].

#### **Историческая справка**

Впервые типичные признаки СДВГ были описаны еще в 1845 г. немецким психиатром Генрихом Хоффманном (H. Hoffmann, 1809–1894) – врачом, который позднее основал первую психиатрическую больницу во Франкфурте. Главной сферой научного интереса Г. Хоффманна были генетические исследования в психиатрии. Но Г. Хоффманн был не только врачом, но и поэтом. Интересно, что его первое описание данного синдрома было опубликовано не в научной литературе, а в стихотворной форме в детской книге под названием “Struwelpeter” («Растреп»), которую он написал для своего 3-летнего сына Карла Филиппа. Симптомы СДВГ ярко изображены в красочно иллюстрированной «Истории неугомонного Филиппа». В стихотворении описан ребенок, который не может ни минуты спокойно сидеть за столом. Несмотря на уговоры измученных родителей, он постоянно находится в движении: мечется, дергается, раскачивается, подпрыгивает на стуле, «словно лошадь», при этом глупо смеется, и в конце концов он опрокидывает стул, падает под стол и стягивает на себя скатерть со всем содержимым стола – ложками, вилками, тарелками, стаканами и др., а родители остаются без обеда и в полном смятении... [40].

#### **Сопутствующие заболевания**

У пациентов с СДВГ часто выявляются сопутствующие заболевания, создающие дополнительные диаг-

ностические и терапевтические проблемы и приводящие к еще большему снижению качества жизни больных. По данным G. Lehmkuhl et al. (2002), сопутствующие расстройства выявляются у 2/3 пациентов с СДВГ. Чаще встречаются психические расстройства, наиболее распространены из них аффективные нарушения (расстройства настроения), тревожные расстройства, расстройства поведения и вызывающее оппозиционное расстройство [51]. До 30 % взрослых пациентов с СДВГ склонны к злоупотреблению алкоголем и наркотиками и к развитию лекарственной зависимости, у людей с СДВГ выше вероятность низкого уровня академической успеваемости, более низкого профессионального статуса, суицидальных попыток, заболеваний, передающихся половым путем, несчастных случаев, дорожно-транспортных происшествий и правонарушений по сравнению с общей популяцией [15, 16, 18, 28, 33, 35].

Результаты исследований показали, что симптомы СДВГ и сопутствующих расстройств оказывают выраженное негативное влияние на все аспекты функционирования пациентов и членов их семей по сравнению с общей популяцией. Показатели качества жизни у людей с СДВГ ниже популяционной нормы [30], что подчеркивает необходимость своевременной терапевтической коррекции.

#### **Сочетание синдрома дефицита внимания и гиперактивности и эпилепсии**

В современной литературе описано частое сочетание СДВГ и эпилепсии. Некоторые авторы рассматривают СДВГ как сопутствующее заболевание у пациентов с эпилепсией, другие, напротив, расценивают эпилепсию как сопутствующее заболевание у больных СДВГ [13, 66, 72, 78]. У детей с нарушениями развития (включая аутизм, детский церебральный паралич, умственную отсталость и СДВГ) распространенность эпилепсии выше, чем в общей популяции [26]. Симптомы СДВГ в одних случаях появляются позже дебюта эпилептических приступов, однако в других – предшествуют началу эпилепсии. Предполагается существование двусторонней связи между эпилепсией и расстройствами настроения и СДВГ. Это означает, что не только у пациентов с эпилепсией повышен риск развития данных нарушений, но и у пациентов с СДВГ и расстройствами настроения повышен риск развития эпилепсии [34].

В целом у детей с эпилепсией распространенность сопутствующих заболеваний, в том числе различных нейropsychиатрических нарушений, значительно выше, чем у здоровых детей [32, 33, 57, 61, 64]. По мнению авторов, СДВГ и другие психиатрические расстройства, такие как расстройства настроения, тревожные расстройства и психотические заболевания, – наиболее распространенные сопутствующие заболевания у пациентов с эпилепсией. По данным

D.W. Dunn et al. (2003), поведенческие проблемы, такие как СДВГ с преобладанием невнимательности, тревога и депрессия, часто встречаются при эпилепсии и особенно часто ассоциируются с органическим поражением центральной нервной системы (ЦНС), наследственными формами эпилепсии и тяжелыми приступами [28]. При этом поведенческие нарушения (включая СДВГ) нередко проявляются до дебюта эпилепсии [61]. В то же время нарушения внимания часто встречаются у пациентов с эпилепсией при проведении нейропсихологического исследования и требуют направленной коррекции даже при отсутствии других симптомов СДВГ [52].

Распространенность СДВГ у пациентов с эпилепсией варьирует в разных исследованиях от 8 до 77 % в зависимости от изучаемой выборки и критериев диагностики, в среднем составляя 30–40 % [28, 46, 49]. Например, S.H. Kang et al. (2015) провели ретроспективный анализ историй болезни 149 детей в возрасте 6–16 лет с недавно диагностированной идиопатической или криптогенной эпилепсией (103 пациента с фокальными приступами, 46 – с генерализованными приступами), частота СДВГ составила 49,2 % [44]; в исследовании E.M. Sherman et al. (2007) среди 203 детей с тяжелыми формами эпилепсии частота СДВГ достигала 60 % [66]; в исследовании V. Hermann et al. (2007) симптомы СДВГ встречались у 31 % детей с недавно диагностированной идиопатической эпилепсией (по сравнению с 6 % в контрольной группе – здоровые дети, соответствующие по возрасту и полу) [38]. По данным A.P. Aldenkamp et al. (2006), распространенность СДВГ у пациентов с эпилепсией в 3–5 раз выше, чем в общей популяции [13]. С другой стороны, D.C. Hesdorffer et al. (2004) сообщили, что симптомы СДВГ в 2,5 раза чаще были выявлены в анамнезе (до дебюта эпилепсии) у детей с недавно диагностированными приступами, чем в контрольной группе [39]. По данным M. Tan, R. Appleton (2005), клинические признаки СДВГ могут встречаться не менее чем у 20 % детей с эпилепсией [70].

Возможно сочетание СДВГ как с генерализованными, так и с фокальными формами эпилепсии. По данным E.M. Sherman et al. (2007), у детей со смешанным типом СДВГ чаще встречались генерализованные формы эпилепсии, а при СДВГ с преобладанием невнимательности – фокальные формы заболевания [66]. По данным D.W. Dunn и W.G. Kronenberger (2005), распространенность дефицита внимания и СДВГ у детей с эпилепсией достигает 30–40 % (при этом симптомы невнимательности встречаются чаще, чем симптомы гиперактивности и импульсивности), основным фактором риска служат резистентные к терапии эпилептические приступы [29].

Результаты исследования V. Hermann et al. (2007) показали, что распространенность СДВГ значитель-

но выше у пациентов с недавно диагностированной эпилепсией, чем у здоровых детей контрольной группы (31 % против 6 %), чаще встречался подтип СДВГ с преобладанием невнимательности, у большинства детей клинически СДВГ появлялся до установления диагноза эпилепсии. В популяции детей с эпилепсией не обнаружено взаимосвязи между СДВГ и демографическими или клиническими характеристиками эпилепсии, а также с возможными факторами риска в течение беременности и родов. Количественный анализ магнитно-резонансной томографии (МРТ) продемонстрировал, что СДВГ у пациентов с эпилепсией ассоциировался с увеличением объема серого вещества в определенных областях лобной доли и достоверным уменьшением объема ствола мозга [38]. В исследовании D.W. Dunn et al. (2003) 20 детей из 175 (90 мальчиков, 85 девочек в возрасте от 9 до 14 лет, средний возраст – 11 лет 10 месяцев, стандартное отклонение 1 год 8 месяцев) отвечали критериям DSM-IV для смешанного типа СДВГ, у 42 был диагностирован СДВГ с преобладанием невнимательности, у 4 – СДВГ с преобладанием гиперактивности/импульсивности. Были обнаружены достоверные корреляции между показателями внимания и невнимательности по листу наблюдения за поведением ребенка (child behavior checklist, СВС;  $r = 0,68$ ) и показателем гиперактивности/импульсивности ( $r = 0,59$ ). Пол, тип приступов и локализация очага эпилептической активности не являлись предикторами для появления симптомов СДВГ. Исследование продемонстрировало повышение риска развития СДВГ у детей с эпилепсией. Дети с эпилепсией отличаются от других категорий детей с СДВГ более высокой пропорцией типа СДВГ с преобладанием невнимательности и изменением соотношения по полу (доля пациентов мужского и женского пола не различается, в то время как в общей популяции детей с СДВГ преобладают мальчики) [28].

В исследовании R.C. Ihekwe et al. (2014), включавшем 113 детей с эпилепсией, у 6 (14 %) был диагностирован СДВГ при помощи рейтинговых шкал. Подтип СДВГ с преобладанием невнимательности встречался наиболее часто (68,8 %). Среди факторов, достоверно ассоциированных с частотой СДВГ у пациентов с эпилепсией, авторы выделяют плохую успеваемость в школе ( $p = 0,01$ ), неблагоприятные социальные условия ( $p < 0,001$ ), эпилептический статус в анамнезе ( $p < 0,001$ ) и наличие других ассоциированных неврологических нарушений ( $p < 0,001$ ) [41].

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

В исследовании В. Wisniewska et al. (2007) эпилепсия была диагностирована у 2 мальчиков из 28 детей и подростков от 7 до 13 лет (средний возраст 10,2 года) [77].

В популяционном исследовании D.C. Hesdorffer et al. (2004), включавшем все случаи впервые диагностированных непровоцируемых эпилептических приступов у исландских детей младше 16 лет, указание на симптомы СДВГ в анамнезе было выявлено в 2,5 раза чаще у детей с недавно диагностированными приступами, чем в контрольной группе (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,1–5,5). При этом связь между СДВГ и эпилепсией была установлена преимущественно в отношении СДВГ с преобладанием невнимательности (отношение шансов (ОШ) 3,7; 95 % ДИ 1,1–12,8), а не в отношении СДВГ с преобладанием гиперактивности/импульсивности (ОШ 1,8; 95 % ДИ 0,6–5,7) или смешанного типа СДВГ (ОШ 2,5; 95 % ДИ 0,3–18,3) [39].

В исследовании S.M. Davis et al. (2010) изучались распространенность и характеристики эпилепсии в когортах детей с СДВГ ( $n = 358$ ) и без СДВГ ( $n = 728$ ). Проведен анализ историй болезни (до 20-летнего возраста). Эпилепсия в 2,7 раза чаще встречалась в популяции детей с СДВГ, чем в контрольной группе (95 % ДИ 0,94–7,76;  $p = 0,066$ ). У детей с СДВГ отмечено появление приступов в более раннем возрасте (средний возраст 5,5 года против 15 лет;  $p = 0,020$ ) и тенденция к более высокой частоте эпилептических приступов (чаще 1 приступа в месяц; 63 % против 17 %). У детей с эпилепсией и симптомами СДВГ реже был установлен диагноз СДВГ (63 % против 89 %;  $p = 0,052$ ) и реже проводилось лечение психостимуляторами (50 % против 85 %;  $p = 0,025$ ). Результаты исследования показали более высокую частоту эпилепсии и более тяжелое ее течение у детей с СДВГ (чем у детей без этого расстройства). Кроме того, у детей с эпилепсией СДВГ диагностировался реже, и коррекция симптомов СДВГ (в том числе медикаментозное лечение) во многих случаях не проводилась [24].

### **Этиология синдрома дефицита внимания и гиперактивности у пациентов с эпилепсией**

Эпилепсия и СДВГ могут представлять собой 2 разных заболевания, сочетающихся у одного больного. Однако среди ученых продолжается спор о природе СДВГ при эпилепсии и о преемственности этих двух заболеваний (существует предположение о том, что эпилепсия снижает порог для развития СДВГ). По мнению M. Seidenberg et al. (2009), связь между эпилепсией и сопутствующим заболеванием можно рассматривать в трех плоскостях [64]. Эпилепсия (или ее лечение) может стать причиной сопутствующего заболевания, а сопутствующее заболевание (или его лечение) может стать причиной эпилепсии.

Кроме того, возможно существование единого этиологического фактора (и механизма патогенеза), лежащего в основе эпилепсии и сопутствующего заболевания.

По данным A.P. Aldenkamp et al. (2006) [13], симптомы СДВГ у пациентов с эпилепсией могут быть не только проявлением самостоятельного заболевания, но и иметь эпилептический генез [46, 55] или представлять побочные эффекты антиэпилептической терапии [46]. D.C. Hesdorffer et al. (2004) считают возможным существование двусторонней связи между эпилепсией и СДВГ. Хотя большинством авторов признается первичная роль эпилепсии (СДВГ в этих случаях может рассматриваться как осложнение эпилепсии или ее лечения), в большинстве проведенных исследований не удается установить, какое из заболеваний возникло первично. Предполагается, что СДВГ может быть следствием поражения определенных областей мозга (как причины эпилепсии), длительно сохраняющихся эпилептических приступов, субклинических эпилептиформных разрядов или побочных эффектов антиэпилептических препаратов (АЭП) [39]. В настоящее время изучается роль генетических механизмов, дисрегуляции норадренергической системы и психосоциальных факторов в развитии этих двух заболеваний [34, 46, 58].

По данным P.L. Pearl et al. (2001), локализация поражения, приводящего к симптомам СДВГ (нейробиологические субстраты СДВГ), включает лобные и теменную доли недоминантного полушария и подкорковые ядра; предполагается, что в патогенезе СДВГ играют важную роль кольцевые корково-подкорковые и подкорково-корковые связи [59]. Таким образом, поражение указанных областей коры может стать причиной появления симптомов СДВГ. Структурное поражение коры лобной доли может привести к развитию как эпилептических приступов, так и поведенческих нарушений в виде симптомов СДВГ. В то же время формирование эпилептического очага в лобной доле даже при отсутствии структурного поражения также может вызвать клинические проявления СДВГ.

Известно, что у детей с СДВГ частота выявления эпилептиформных нарушений на электроэнцефлограмме (ЭЭГ) выше, чем в общей популяции (5,6–30,1 % против 3,5 %) [46]. D. Socanski et al. (2010) провели ретроспективное исследование для изучения частоты эпилептиформных нарушений на ЭЭГ у детей с СДВГ. Проведено обследование 607 пациентов с СДВГ. ЭЭГ-исследование проведено у 517 пациентов, эпилептиформные нарушения были выявлены у 39 (7,5 %) детей, из них в 21 (53,9 %) случае были обнаружены генерализованные эпилептиформные изменения, в 16 (41 %) — фокальные эпилептиформные изменения, в 2 (5,1 %) — сочетание генерализованных и фокальных нарушений. Роландические спайки

выявлены в 9 случаях, что составляет 1,7 % в общей выборке. Эпилептические приступы в анамнезе были обнаружены у 14 (2,5 %) детей и чаще встречались у пациентов с эпилептиформными нарушениями на ЭЭГ, чем без них. В группе пациентов с СДВГ и эпилептиформными нарушениями на ЭЭГ девочек было больше и чаще встречался СДВГ с преобладанием невнимательности независимо от наличия эпилепсии в анамнезе. Авторы отмечают необходимость проведения дальнейших исследований для выявления роли эпилептиформных нарушений на ЭЭГ у детей с СДВГ [69].

По имеющимся данным, симптомы СДВГ (особенно нарушение внимания, но также и гиперактивность/импульсивность) могут также быть следствием субклинических эпилептиформных разрядов на ЭЭГ в рамках когнитивной эпилептиформной дезинтеграции, при отсутствии клинических проявлений эпилептических приступов [6, 17, 46].

СДВГ может возникать у больных эпилепсией также как осложнение терапии АЭП. СДВГ-подобные побочные эффекты могут возникать при приеме фенобарбитала, габапентина, вигабатрина и топирамата [34]. Однако наиболее часто нарушения внимания и поведения вызывают барбитураты (особенно фенобарбитал), что чаще отмечается в педиатрической практике. В настоящее время барбитураты не рекомендованы как препараты первого выбора у детей с эпилепсией в связи с их негативным влиянием на когнитивные функции, аффективную сферу и поведение. Однако эти препараты и в настоящее время применяются в комбинированной терапии резистентных форм эпилепсии, а в недавнем прошлом они чрезмерно широко назначались в детском и подростковом возрасте. Частота поведенческих нарушений при приеме барбитуратов составляет 20–40 %, а у детей с задержкой развития может достигать 60 % [2]. Факторами риска служат органическое поражение головного мозга, сложные фокальные приступы, височная и лобная формы эпилепсии. Однако в этих случаях особенно трудно определить вклад побочных эффектов терапии в развитие поведенческих и когнитивных нарушений. Во-первых, контакт врача с пациентами этой группы затруднен. Во-вторых, трудно сделать вывод о том, являются ли выявленные нарушения медикаментозными осложнениями терапии или свидетельствуют об ухудшении течения заболевания. В-третьих, поведенческие и когнитивные нарушения на фоне лечения барбитуратами в большинстве случаев возникают при приеме препарата в терапевтической дозе и при нормальной концентрации АЭП в крови. Эти нарушения могут отсутствовать в начале терапии и постепенно развиваться при продолжении приема барбитуратов [2, 11]. По данным различных авторов, при приеме барбитуратов возможно развитие многочисленных тяжелых

медикаментозных неврологических и психиатрических осложнений, значительно снижающих качество жизни пациентов, в том числе: ухудшение памяти и внимания; нарушение способности к обучению; агрессия, аутоагрессия; депрессия; гиперактивность; СДВГ (у 20–40 % детей); раздражительность; лабильность настроения; нарушение сна; приступы гнева; оппозиционное поведение; отказ от выполнения врачебных назначений [2, 11, 14]. Таким образом, лечение барбитуратами больных эпилепсией может приводить к формированию яркой картины СДВГ в сочетании с характерными сопутствующими психическими расстройствами (часто встречающимися у пациентов с СДВГ). В этом случае установление причинно-следственных взаимоотношений может быть затруднено. Тем не менее информация о длительном приеме барбитуратов должна послужить сигналом к пересмотру антиэпилептической терапии у детей с эпилепсией и симптомами СДВГ.

#### **Неврологическая специфичность эпилепсии у пациентов с синдромом дефицита внимания и гиперактивности**

Симптомы СДВГ чаще встречаются при некоторых специфических формах эпилепсии: лобная эпилепсия, детская абсансная эпилепсия (ДАЭ) и роландическая эпилепсия, и в большей части случаев симптомы СДВГ появляются раньше дебюта приступов [58].

Клинические проявления СДВГ описываются достаточно часто у пациентов с фокальной (лобной) эпилепсией, что логически обосновано, исходя из предполагаемого патогенеза СДВГ [79]. Встречаются и описания семейных случаев сочетания СДВГ и лобной эпилепсии. Так, A. L. Powell et al. (1997) описали семейный случай сочетания лобной эпилепсии и СДВГ у отца (45 лет) и сына (6 лет). По мнению авторов, проявления СДВГ могли быть вызваны дисфункцией лобной доли или эпилепсией [60].

M. Semrud-Clikeman и V. Wical (1999) изучали нарушения внимания у детей со сложными фокальными приступами. Авторы обследовали 12 детей со сложными фокальными приступами и СДВГ, 21 ребенка со сложными фокальными приступами без СДВГ, 22 детей с СДВГ и 15 здоровых детей (контрольная группа). Обследование включало тест СРТ (computerized performance test), оценивающий способность к поддержанию внимания, подавлению реакции, скорость ответа и постоянство реакции. В группе детей с СДВГ это исследование проводилось также до и после приема метилфенидата. Наименее выраженные нарушения по результатам теста СРТ были получены в группе детей со сложными фокальными приступами и/или СДВГ. Наиболее выраженные нарушения внимания были выявлены у детей с эпилепсией, независимо от того, страдали они СДВГ или нет [65].

Y. Inaba et al. (2000) описали клинический случай развития эпилепсии дополнительной моторной зоны у 6-летней девочки с СДВГ (в анамнезе жестокое обращение с ребенком). Эпилептические приступы характеризовались билатеральными тоническими судорогами, вовлекающими верхние и нижние конечности, остановкой речи, сохранением сознания во время приступа и отсутствием постприступной спутанности сознания. Продолжительность приступов обычно составляла 10–60 с. Иногда наблюдалась кластеризация приступов. На основании характерных клинических симптомов, картины интериктальной ЭЭГ, видео-ЭЭГ-мониторинга и иктальной картины однофотонной эмиссионной компьютерной томографии была диагностирована эпилепсия дополнительной моторной зоны. Комплексная терапия, включающая применение АЭП в сочетании с психологической работой с семьей, привела к улучшению состояния больной (уменьшение частоты эпилептических приступов, улучшение симптомов СДВГ). Авторы предполагают, что оба заболевания связаны с дисфункцией лобной доли. Интересно, что приступы, хотя и четко соответствовали критериям эпилептических, провоцировались изменением психоэмоционального состояния больной, эффективность антиконвульсантов была недостаточной – полный эффект был достигнут только при сочетании антиэпилептической терапии и психотерапии [42].

Существуют работы, посвященные изучению взаимосвязи между эпилепсией и СДВГ у пациентов с туберозным склерозом [23, 25]. Нейробиологическая основа СДВГ при туберозном склерозе недостаточно изучена. Предполагается, что определенная локализация кортикальных туберсов, изменение функции лобной доли как воздействие эпилептических приступов и субклинической эпилептиформной активности могут привести к нарушению систем, регулирующих внимание и поведение на ранних этапах созревания головного мозга. При туберозном склерозе характерно сочетание эпилепсии, СДВГ, умственной отсталости и аутизма. Проявления СДВГ при туберозном склерозе также могут быть результатом определенных генетических нарушений [23].

C. Vega et al. (2010) изучали нарушение внимания у пациентов с ДАЭ и роль факторов, оказывающих влияние на эти нарушения. В исследовании участвовали 38 пациентов с ДАЭ и 46 здоровых детей (контрольная группа) в возрасте от 6 до 16 лет. Анализ данных, полученных при заполнении родителями опросника для оценки поведения у детей (the behavior assessment system for children, BASC), а также результаты оценки по субшкалам «невнимательность» и «гиперактивность» показали более высокую частоту встречаемости симптомов гиперактивности и невнимательности (забывчивость и отвлекаемость) у паци-

ентов с ДАЭ. Проблемы невнимательности при выполнении домашних заданий были более выражены у пациентов с активной эпилепсией, а также при большей продолжительности заболевания [74].

Признаки СДВГ могут быть клиническими проявлениями субклинических эпилептиформных разрядов. Целью длительного катамнестического исследования N. Laporte et al. (2002) явилось определение эффективности и безопасности антиэпилептической терапии у детей с СДВГ и субклиническими эпилептиформными разрядами на ЭЭГ (без клинических проявлений эпилептических приступов). Результаты исследования показали существование четкой временной связи между эпилептиформными разрядами и когнитивной дисфункцией, а также выраженную эффективность АЭП в отношении симптомов СДВГ и эпилептиформных изменений на ЭЭГ [50].

Роландические спайки на ЭЭГ (доброкачественные эпилептиформные паттерны детства) при отсутствии эпилептических приступов нередко встречаются у детей с СДВГ [6]. Гиперактивность и дефицит внимания описаны и у детей, страдающих роландической эпилепсией. В исследовании S.A. Hemmer et al. (2001) у 36 (15,4 %) из 234 пациентов с СДВГ, не страдающих эпилепсией, до назначения психостимуляторов были выявлены эпилептиформные изменения на ЭЭГ, из которых роландические спайки встречались в 40 % случаев, а фокальные нарушения – в 60 % случаев. Эпилептические приступы возникали только в группе детей, получавших лечение психостимуляторами: у 1 (0,6 %) из 175 пациентов с нормальной ЭЭГ (95 % ДИ) и у 3 (10 %) из 30 пациентов с эпилептиформными изменениями на ЭЭГ (95 % ДИ). В том числе эпилептические приступы возникли у 2 (16,7 %) из 12 детей с роландическими спайками [27].

#### Диагностика и дифференциальный диагноз

В связи с частым сочетанием эпилепсии и СДВГ F. Mulas et al. (2004) рекомендуют проводить ЭЭГ-исследование всем пациентам с жалобами на нарушение внимания для исключения тех случаев, когда основой нарушения внимания становится эпилептическая активность. В то же время авторы предлагают широко применять нейропсихологическое исследование у пациентов с эпилепсией для исключения когнитивных расстройств, в том числе и нарушения внимания [55].

По мнению многих авторов, эпилепсия должна быть в обязательном порядке включена в дифференциальный диагноз у больных СДВГ [51]. Нередко симптомы СДВГ служат клиническими проявлениями эпилепсии. Невнимательность и гиперактивность могут быть проявлением эпилептического приступа или субклинических эпилептиформных разрядов, когнитивных и поведенческих нарушений, связанных

с ведущим заболеванием, лежащим в основе эпилепсии, или побочных эффектов антиэпилептической терапии. Во всех этих случаях диагноз СДВГ не является самостоятельным заболеванием, а обусловлен проявлением эпилептического процесса или осложнений антиэпилептической терапии. Очень важно, что во многих случаях эпилепсия не диагностируется своевременно, и больные не получают адекватного лечения в связи с ошибочно установленным диагнозом СДВГ.

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

Результаты исследований показали, что симптомы СДВГ могут быть следствием субклинических эпилептиформных разрядов на ЭЭГ [17, 50]. Целью исследования N. Laporte et al. (2002) являлось определение эффекта антиэпилептической терапии у ребенка с СДВГ и субклиническими эпилептиформными разрядами на ЭЭГ при отсутствии клинических проявлений эпилептических приступов. Результаты длительного катанестического наблюдения показали существование временной связи между субклиническими эпилептиформными разрядами и когнитивными нарушениями, а также выявили выраженный положительный эффект АЭП на симптомы СДВГ и патологические изменения на ЭЭГ [50].

D. D. Duane (2004) отмечает повышение частоты роландических спайков в популяции детей с СДВГ. Существование причинно-следственных связей еще требует изучения [27].

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

щее значение для дифференциального диагноза между СДВГ и эпилепсией у детей с симптомами невнимательности и гиперактивности [68].

В исследовании R. Caplan et al. (2008) приняли участие 69 детей с ДАЭ (средний возраст 9,6 года) и 103 ребенка контрольной группы, соответствующей по возрасту и полу. Результаты обследования с применением полуструктурированного психиатрического интервью, листа поведения ребенка, нейропсихологического исследования выявило легкий когнитивный дефицит у 25 % детей с ДАЭ, речевые нарушения — у 43 % детей, психиатрические расстройства (преимущественно СДВГ и тревожные расстройства) — у 61 % детей с ДАЭ. Такие факторы, как длительность заболевания, частота приступов и антиэпилептическая терапия, ассоциировались с тяжестью когнитивных, речевых и психиатрических сопутствующих заболеваний. Несмотря на высокую распространенность сопутствующих нарушений при ДАЭ, только в 23 % случаев дети получали терапию по поводу данных нарушений [20].

По данным D. V. Sinclair и H. Unwala (2007), обследовавших 119 детей с абсансными формами эпилепсии, сопутствующие расстройства в виде СДВГ (а также трудности обучения и энурез) с равной частотой встречались у детей с типичными и атипичными абсансами (по клиническим признакам и данным ЭЭГ) [67].

Фокальные приступы с гипермоторными автоматизмами могут напоминать эпизоды гиперактивности при СДВГ. Целью исследования A. Weinstock et al. (2003) явилось изучение клинических и ЭЭГ-характеристик сложных фокальных приступов с преобладанием гиперкинетических проявлений у детей. Некоторые типы фокальных приступов трудно дифференцировать от неэпилептических приступов, так как они проявляются в виде интенсивной двигательной активности, вовлекающей туловище и конечности, при отсутствии в некоторых случаях явного нарушения сознания. Это так называемые гиперкинетические приступы — фокальные моторные приступы с гиперкинетическими автоматизмами. Авторы описали 5 детей, у которых были диагностированы гиперкинетические приступы по данным видео-ЭЭГ-мониторинга, из них 3 мальчика и 2 девочки, средний возраст на период наблюдения составил  $10 \pm 3$  года. Всем пациентам проведен видео-ЭЭГ-мониторинг для исключения псевдоэпилептических приступов. У 4 из 5 пациентов выявлены поведенческие нарушения в анамнезе, у 2 пациентов установлен диагноз СДВГ. У 1 девочки диагностированы выраженная задержка развития и нарушения в неврологическом статусе. Патологические изменения на МРТ выявлены у 2 пациентов. Картина приступов включала стереотипные чрезмерные интенсивные движения,

преимущественно вовлекающие верхние конечности, — размахивание руками, боксирование; вокализация, в том числе крик, наблюдалась в 3 случаях; сильный страх — у 2 пациентов. Вторичная генерализация с развитием тонико-клонических приступов зарегистрирована у 2 пациентов. Приступы возникали в состоянии бодрствования или при пробуждении у 4 пациентов. Интериктальная ЭЭГ была нормальной у 1 пациента, у 2 больных выявлено генерализованное замедление или дезорганизация альфа-ритма, у 1 больного зарегистрирована интериктальная эпилептиформная активность в лобных и центральных отведениях, у 1 — интермиттирующее ритмическое замедление в левом полушарии в сочетании с острыми волнами в лобных отведениях с двух сторон. Иктальная ЭЭГ характеризовалась многочисленными артефактами у всех больных, что затрудняло интерпретацию; регистрировалась эпилептиформная активность в сочетании с постиктальным замедлением. При катamnестическом наблюдении контроль над приступами на фоне медикаментозной терапии был достигнут у 3 пациентов. У 1 пациента впоследствии была диагностирована аутосомно-доминантная лобная эпилепсия с ночными пароксизмами [75].

#### **Лечение синдрома дефицита внимания и гиперактивности у пациентов с эпилепсией**

Результаты многих исследований показали, что сочетание эпилепсии и СДВГ приводит к значительному ухудшению качества жизни пациентов при сравнении с больными эпилепсией [66] и с пациентами с СДВГ. По мнению А. М. Kanner (2008), СДВГ, а также и другие психиатрические расстройства, такие как расстройства настроения, ухудшают качество жизни больных эпилепсией даже в большей степени, чем частота и тяжесть эпилептических приступов [45]. По данным В. Hermann et al. (2007), СДВГ у детей с недавно диагностированной идиопатической эпилепсией ассоциировался со значительным повышением объема дополнительных лечебных и коррекционных мероприятий [38]. По данным R. O. Kinney et al. (1990), сочетание СДВГ с эпилепсией ассоциировалось с негативным влиянием на коэффициент интеллекта (IQ) [47].

В исследовании E. M. Sherman et al. (2007) с участием 203 детей с тяжелыми формами эпилепсии сопутствующий СДВГ ассоциировался с низким качеством жизни. У детей с СДВГ с преобладанием невнимательности и со смешанным типом СДВГ вероятность низкого качества жизни была выше в 2 и 4 раза соответственно по сравнению с больными эпилепсией, не страдавшими СДВГ. Авторы сделали вывод о том, что СДВГ (особенно смешанного типа) служит важным предиктором низкого качества жизни при эпилепсии [66].

Цель лечения СДВГ заключается в уменьшении выраженности симптомов, улучшении функциональной активности, а также здоровья и благополучия в целом и качества жизни у детей с СДВГ и их близких [48]. Цель лечения эпилепсии — прекращение эпилептических приступов или значительное (максимально возможное) снижение их частоты при минимально возможной выраженности побочных эффектов АЭП [8, 9]. Эпилепсия в настоящее время считается курбельным заболеванием, в ее лечении с успехом применяются международные стандарты терапии. В лечении СДВГ также достигнуты значительные успехи в последние годы. Однако лечение этих двух заболеваний (при их сочетании) у одного больного сопряжено с целым рядом проблем. К ним относятся возможность аггравации эпилептических приступов на фоне приема препаратов для лечения СДВГ и возможность лекарственного взаимодействия между препаратами для лечения СДВГ и эпилепсии.

В тех случаях, когда симптомы гиперактивности, импульсивности и невнимательности служат проявлением эпилепсии или субклинических эпилептиформных разрядов (т. е. имеют эпилептический генез), лечение АЭП может привести к уменьшению выраженности поведенческих нарушений.

Однако если эпилептический генез симптомов СДВГ не доказан и предполагается иной генез нарушений поведения и внимания или простое сочетание 2 заболеваний (эпилепсии и СДВГ), может потребоваться назначение специфической терапии СДВГ. По мнению А. М. Kanner (2008), СДВГ и другие психиатрические нарушения у пациентов с эпилепсией требуют лечения психотропными препаратами (в дополнение к антиэпилептической терапии), так как значительно ухудшают качество жизни больных. Представления о том, что все психотропные препараты можно рассматривать как проконвульсанты, нередко ошибочно и приводит к несвоевременному и неадекватному лечению сопутствующих расстройств [45].

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

ких работ показали, что стимуляторы не вызывают эксацербацию приступов у пациентов с хорошо контролируемой эпилепсией, с другой стороны, существуют данные о повышении риска возникновения эпилептических приступов у пациентов, в том числе у детей, ранее не страдавших эпилепсией, с эпилептиформными изменениями на ЭЭГ [73]. По данным ряда исследований, у детей с нормальной ЭЭГ (отсутствие эпилептиформных изменений) до начала лечения психостимуляторами риск развития эпилептических приступов минимальный; однако наличие эпилептиформных изменений на ЭЭГ у неврологически здоровых детей указывает на значительный риск развития приступов в дальнейшем, хотя и не доказано, что этот риск связан непосредственно с терапией психостимуляторами [37].

*Атомоксетин (страттера).* Атомоксетин гидрохлорид (страттера) — новый эффективный препарат, не относящийся к классу стимуляторов ЦНС и специально разработанный для лечения СДВГ. В России атомоксетин был первым препаратом, зарегистрированным для лечения СДВГ у детей, подростков и взрослых. Атомоксетин является высокоселективным мощным ингибитором пресинаптических переносчиков норадреналина и обладает минимальным сродством к другим норадренергическим рецепторам или к другим переносчикам или рецепторам нейротрансмиттеров. Этот препарат имеет принципиально иной механизм действия по сравнению с психостимуляторами, так как большинство препаратов, применяющихся для лечения СДВГ, включая метилфенидат и амфетамины, представляют собой неселективные блокаторы обратного захвата дофамина и норадреналина. Страттера усиливает норадренергическую активность, нарушение которой часто выявляется при СДВГ. Хотя страттера не блокирует переносчик дофамина и не имеет прямого воздействия на его высвобождение из нервных окончаний, препарат оказывает не прямое влияние на дофамин на уровне префронтальной коры — предполагается, что поражение этой области мозга играет роль в патогенезе СДВГ. Блокируя переносчик обратного захвата норадреналина на пресинаптическом уровне, страттера вызывает повышение уровня дофамина в префронтальной коре. Эта область мозга характеризуется низким содержанием дофамина, и его транспорт в нервные клетки осуществляется при помощи пресинаптического переносчика норадреналина. Однако в отличие от метилфенидата и других стимуляторов страттера не изменяет уровень дофамина в полосатом теле (стриатуме) — области мозга, участвующей в регуляции движений, или в прилежащем ядре (nucleus accumbens) — области мозга, вовлеченной в развитие наркотической зависимости. Эти зоны мозга содержат переносчики дофамина, и в норме обратный захват

дофамина в этих областях не осуществляется при помощи пресинаптического переносчика норадреналина [19]. Поэтому важное преимущество атомоксетина по сравнению с психостимуляторами — отсутствие наркогенного потенциала [19]. Исследования на животных и с участием людей подтвердили отсутствие наркогенного потенциала страттеры [36]. Поэтому страттера может назначаться даже пациентам, в прошлом злоупотреблявшим психоактивными веществами (что не приводит к повышению риска, связанного с терапией). Страттера не относится к контролируемым веществам, в соответствии с «Законом о контролируемых веществах», принятым в США в 1970 г. Поэтому применение этого препарата становится более удобным для пациентов, врачей, фармацевтов и представителей страховых компаний. Результаты исследований показали, что страттера эффективна у пациентов с СДВГ и сопутствующим тревожным расстройством, а также тиками или синдромом Туретта, у которых имеются противопоказания к терапии психостимуляторами. В настоящее время отсутствуют данные о том, что атомоксетин может вызывать аггравацию эпилептических приступов у пациентов с сочетанием СДВГ и эпилепсии [63].

J. F. Wernicke et al. (2007) провели исследование, чтобы ответить на вопрос, повышен ли риск развития эпилептических приступов у пациентов с СДВГ, получающих атомоксетин? Данные о частоте эпилептических приступов на фоне терапии атомоксетином были получены из 2 баз данных: базы данных клинических исследований атомоксетина и базы данных постмаркетинговых побочных реакций. Обзор клинических исследований показал, что частота судорожных приступов, которые расценивались как нежелательные явления на фоне терапии, составила 0,1–0,2 % и достоверно не различалась у пациентов, получавших атомоксетин, метилфенидат и плацебо. Только 2 % постмаркетинговых спонтанных отчетов о нежелательных явлениях содержали информацию об эпилептических приступах при отсутствии других провоцирующих факторов, и полученная частота судорожных приступов (8 на 100 000 пациентов, получавших атомоксетин) находилась в пределах ожидаемой популяционной частоты. Авторы делают вывод о том, что хотя у детей с СДВГ, по современным данным, повышен риск развития эпилепсии, лечение симптомов СДВГ атомоксетином не приводит к повышению существующего риска в этой популяции [76].

В исследовании A. Torres et al. (2011) изучалась переносимость атомоксетина у 27 пациентов с эпилепсией и СДВГ. Не было зарегистрировано ни одного случая отмены препарата в связи с аггравацией приступов. Таким образом, атомоксетин не вызывал ухудшение контроля над приступами у пациентов с эпилепсией [71].

Отечественные авторы традиционно применяли в лечении СДВГ препараты из группы ноотропов, включая пирацетам (ноотропил), семакс и др. [3–5]. При сочетании СДВГ и эпилепсии применение препаратов этой группы во многих случаях также возможно при стабилизации состояния (прекращение или значительное урежение эпилептических приступов), курсами продолжительностью до 4–8 нед перорально.

Отечественными авторами проведены исследования препарата Глицин, которые продемонстрировали его эффективность в лечении СДВГ. Глицин относится к группе метаболитических препаратов (улучшающих метаболизм в головном мозге), является регулятором обмена веществ, нормализует и активирует процессы защитного торможения в ЦНС, уменьшает психоэмоциональное напряжение, повышает умственную работоспособность [7]. Глицин обладает глицини- и ГАМКергическим, альфа<sub>1</sub>-адреноблокирующим, антиоксидантным, антитоксическим действием; регулирует деятельность глутаматных (NMDA) рецепторов, за счет чего препарат способен уменьшать психоэмоциональное напряжение, агрессивность, конфликтность, проявление вегетососудистых расстройств; повышать умственную работоспособность, социальную адаптацию; облегчать засыпание и нормализовать сон [7]. Глицин часто назначается пациентам с эпилепсией в качестве наиболее безопасного при этом заболевании лекарственного средства с успокоительными и ноотропными свойствами. Глицин не вызывает учащение приступов и безопасен при эпилепсии. Таким образом, возможно назначение курсов Глицина пациентам с СДВГ, эпилепсией, а также при сочетании этих заболеваний. ВНИИЦ гигиены и профилактики заболеваний детей, подростков и молодежи МЗ СССР проводилось исследование продолжительностью 3 года, посвященное влиянию длительного приема глицина на умственную работоспособность школьников с минимальной мозговой дисфункцией (ММД) в классах коррекции и среди подростков с девиантными формами поведения. В исследовании участвовали 80 детей и подростков. Результаты исследования показали, что курс терапии Глицином оказал корригирующее действие на нервно-психический статус детей и иммунную систему. Установлено, что курсовой прием Глицина по 15–30 дней у 70–80 % детей с ММД вызывает положительный терапевтический эффект: улучшение памяти, внимания, умственной работоспособности, эмоционального состояния, нормализацию сна, исчезновение фобических состояний, уменьшение проявлений гипердинамического синдрома. У подростков с девиантными формами поведения на основе психофизиологических исследований и данных ЭЭГ установлено седативное действие Глицина, способность препарата гармонизировать психическое состо-

яние, оптимизировать уровень личностного реагирования, стабилизировать поведенческие проявления.

Глицин назначали курсом от 2 нед до 1 мес по 1 таблетке 2 раза в день утром и днем, в индивидуальных случаях курс был продлен. Детям с СДВГ в возрасте от 4 до 14 лет Глицин и Биотредин® назначали сублингвально последовательно 3 курса по 20 дней с перерывом 10 дней. После лечения наблюдалась положительная динамика по эмоционально-поведенческим реакциям с наибольшим эффектом по шкале познавательной деятельности и шкале дисциплины и внимания. Выявлено достоверное улучшение показателей внимания (продуктивности и точности), оцениваемых с помощью буквенного варианта корректурной пробы Бурдона [1].

#### **Лечение эпилепсии у пациентов с синдромом дефицита внимания и гиперактивности**

Выбор АЭП зависит прежде всего от типа эпилептических приступов и формы эпилепсии. Однако на выбор АЭП также влияют характер и тяжесть сопутствующих нарушений. Негативное влияние АЭП на когнитивные функции и поведение чаще проявляется у детей с исходными когнитивными или поведенческими нарушениями, включая и СДВГ. Поэтому при лечении эпилепсии в этой категории пациентов необходим выбор препаратов с благоприятным влиянием на когнитивные функции и тщательный мониторинг побочных эффектов в процессе лечения [26]. У пациентов с эпилепсией, также страдающих СДВГ (часто в сочетании с другими сопутствующими нарушениями, в том числе аффективными расстройствами), не следует применять препараты с неблагоприятным влиянием на когнитивные функции и поведение, усугубляющие тяжесть СДВГ и сопутствующих нарушений. Как уже отмечалось выше, барбитураты, особенно фенobarбитал, не должны применяться в этой категории пациентов, так как оказывают множественное негативное влияние на когнитивные функции, поведение, аффективную сферу и провоцируют проявления гиперактивного поведения. К АЭП с положительным влиянием на когнитивные функции и поведение относят прежде всего ламотриджин, карбамазепин и окскарбазепин. В работе M. Mula и J.W. Sander (2007) указывается, что ламотриджин, фенитоин, этосуксимид, карбамазепин, окскарбазепин, габапентин, вальпроат натрия и прегабалин ассоциируются с низким риском развития депрессии (< 1 %) у больных эпилепсией. Эти же препараты, как правило, ассоциируются с низким риском суицидального поведения, обладают антисуицидальными свойствами. Наибольшая частота развития симптомов депрессии зарегистрирована на фоне терапии барбитуратами, вигабатрином и топираматом (достигает 10 %), а также у пациентов из группы риска по разви-

тию данных нарушений. На фоне приема зонисамида депрессия была зарегистрирована примерно у 7 % пациентов с эпилепсией. Тиагабин, леветирацетам и фелбамат занимают промежуточное положение, распространенность депрессии примерно 4 % или ниже [54].

По данным R. Schubert et al. (2005), большинство АЭП в терапевтических дозах не оказывают негативного влияния на внимание и поведение, за исключением фенобарбитала, габапентина и топирамата. С другой стороны, такие АЭП, как ламотриджин и карбамазепин, могут благоприятно влиять на внимание и поведение. Следовательно, именно эти АЭП должны в первую очередь назначаться пациентам с эпилепсией и СДВГ [63].

Ламотриджин следует рассматривать как один из АЭП, назначение которых наиболее целесообразно у пациентов с эпилепсией и СДВГ. Ламотриджин блокирует вольтаж-зависимые натриевые и кальциевые каналы, препятствуя высвобождению возбуждающих медиаторов глутамата и аспартата. Кроме того, он оказывает слабое влияние на обратный захват серотонина, обладая некоторой серотонинергической активностью. Вероятно, что эти механизмы лежат в основе антидепрессивного эффекта препарата. Ламотриджин оказывает выраженное позитивное влияние на когнитивную сферу, улучшает настроение и качество жизни пациентов. Положительное влияние ламотриджина на высшие психические функции здоровых добровольцев и больных с эпилепсией доказано во многих исследованиях, в том числе в двойных слепых плаце-

бо-контролируемых исследованиях [2, 13, 21, 22, 43, 53, 56].

Имеются отдельные сообщения о положительном влиянии леветирацетама при сочетании эпилепсии и СДВГ. Описан случай эффективности леветирацетама у пациента с хроническими двигательными тиками, роландической эпилепсией и СДВГ [31]. Сообщается также об уменьшении гиперактивности, импульсивности, лабильности настроения и агрессивности у детей с аутизмом при приеме леветирацетама [62]. С другой стороны, в отечественной литературе описан случай развития СДВГ при введении леветирацетама [12]; при приеме данного препарата описаны случаи усиления возбудимости, раздражительности, колебаний настроения и периодической агрессивности.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Брызгунов И.П., Гончарова О.В., Касатикова Е.В. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью у детей: протокол лечения. Российский педиатрический журнал 2001;5:34–6. [Bryazgunov I.P., Goncharova O.V., Kasatikova E.V. Attention deficit hyperactivity disorder in children: treatment protocol. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal = Russian Pediatric Journal 2001;5:34–6. (In Russ.)].
2. Воронкова К.В., Петрухин А.С., Пылаева О.А., Холин А.А. Рациональная антиэпилептическая фармакотерапия. М.: Бином, 2007. 275 с. [Voronkova K.V., Petrukhin A.S., Pylaeva O.A., Kholin A.A. Rational antiepileptic drug treatment. Moscow: Binom, 2007. 275 p. (In Russ.)].
3. Заваденко Н.Н. Гиперактивность и дефицит внимания в детском возрасте. М., 2005. 256 с. [Zavadenko N.N. Attention deficit hyperactivity disorder in childhood. Moscow, 2005. 256 p. (In Russ.)].
4. Заваденко Н.Н., Симашкова Н.В. Новые подходы к диагностике синдрома дефицита внимания и гиперактивности. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014;114(1, вып. 2):45–51. [Zavadenko N.N., Simashkova N.V. New approaches to diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder. Zhurnal neurologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2014;114(1, issue 2):45–51. (In Russ.)].
5. Заваденко Н.Н., Соломасова А.А. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью в сочетании с тревожными расстройствами: возможности фармакотерапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2012;112(8):44–8. [Zavadenko N.N., Solomasova A.A. Attention deficit hyperactivity syndrome in combination with anxious disorders: possibilities of drug treatment. Zhurnal neurologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2012;112(8):44–8. (In Russ.)].
6. Зенков Л.Р., Константинов П.А., Ширяева И.Ю. и др. Психические и поведенческие расстройства при идиопатических эпилептиформных фокальных разрядах. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2007;107(6):39–49. [Zenkov L.R., Konstantinov P.A., Shiryayeva I.Yu. et al. Mental and behaviour disorders at idiopathic epileptiform localized discharges. Zhurnal neurologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2007;107(6):39–49. (In Russ.)].
7. Инструкция по медицинскому применению препарата Глицин. [Guidelines for medical use of glycine. (In Russ.)].
8. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010. С. 543–62. [Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men. Moscow: Meditsina, 2010. Pp. 543–62. (In Russ.)].
9. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы.

- Диагностика и терапия. 3-е изд. М.: ООО «Системные решения», 2014. С. 353–64.
- [Mukhin K.Yu., Mironov M.B., Petrukhin A.S. Epileptic syndromes. Diagnosis and therapy. 3<sup>rd</sup> ed. Moscow: Systemnye resheniya LLC, 2014. Pp. 353–64. (In Russ.)].
10. Пылаева О.А., Воронкова К.В., Петрухин А.С. и др. Эпилепсия и синдром дефицита внимания и гиперактивности (обзор литературы). Вестник эпилептологии 2011;1:3–15. [Pylaeva O.A., Voronkova K.V., Petrukhin A.S. et al. Epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder (literature review). Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2011;1:3–15. (In Russ.)].
11. Пылаева О.А., Воронкова К.В., Петрухин А.С. Эффективность и безопасность антиэпилептической терапии у детей (сравнительная оценка препаратов вальпроевой кислоты и барбитуратов). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2004;8:61–5. [Pylaeva O.A., Voronkova K.V., Petrukhin A.S. Efficacy and safety of antiepileptic therapy in children (valproic acid drugs vs. barbiturates). Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2004;8:61–5. (In Russ.)].
12. Холин А.А., Ильина Е.С. Сочетание эпилепсии с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (клинические примеры). Вестник эпилептологии 2011;1:16–22. [Kholin A.A., Ilyina E.S. Combination of epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder (clinical examples). Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2011;1:16–22. (In Russ.)].
13. Aldenkamp A.P., Arzimanoglou A., Reijs R., Van Mil S. Optimizing therapy of seizures in children and adolescents with ADHD. Neurology 2006;67(12 Suppl 4): 49–51.
14. Barabas G., Matthews W.S. Barbiturate anticonvulsants as a cause of severe depression. Pediatrics 1988;82(2):284–5.
15. Barkley R.A. Attention-deficit hyperactivity disorder. Sci Am 1998;279(3): 66–71.
16. Barkley R.A. How should attention deficit disorder be described? Harv Ment Health Lett 1998;14(8):8.
17. Becker K., Sinzig J.K., Holtmann M. Attention deficits and subclinical epileptiform discharges: are EEG diagnostics in ADHD optional or essential? Dev Med Child Neurol 2004;46(6):431–2.
18. Brown R.T., Freeman W.S., Perrin J.M. et al. Prevalence and assessment of attention-deficit/hyperactivity disorder in primary care settings. Pediatrics 2001;107(3):E43.
19. Bymaster F.P., Katner J.S., Nelson D.L. et al. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. Neuropsychopharmacology 2002;27(5): 699–711.
20. Caplan R., Siddarth P., Stahl L. et al. Childhood absence epilepsy: behavioral, cognitive, and linguistic comorbidities. Epilepsia 2008;49(11):1838–46.
21. Chadwick D., Marson T. Choosing a first drug treatment for epilepsy after SANAD: randomized controlled trials, systematic reviews, guidelines and treating patients. Epilepsia 2007;48(7):1259–63.
22. Cramer J.A., Hammer A.E., Kustra R.P. Improved mood states with lamotrigine in patients with epilepsy. Epilepsy Behav 2004;5(5):702–7.
23. D'Agati E., Moavero R., Cerminara C., Curatolo P. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and tuberous sclerosis complex. J Child Neurol 2009;24(10): 1282–7.
24. Davis S.M., Katusic S.K., Barbaresi W.J. et al. Epilepsy in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Pediatr Neurol 2010;42(5):325–30.
25. de Vries P.J., Gardiner J., Bolton P.F. Neuropsychological attention deficits in tuberous sclerosis complex (TSC). Am J Med Genet A 2009;149A(3):387–95.
26. Depositario-Cabacar D.F., Zelleke T.G. Treatment of epilepsy in children with developmental disabilities. Dev Disabil Res Rev 2010;16(3):239–47.
27. Duane D.D. Increased frequency of rolandic spikes in ADHD children. Epilepsia 2004;45(5):564–5.
28. Dunn D.W., Austin J.K., Harezlak J., Ambrosius W.T. ADHD and epilepsy in childhood. Dev Med Child Neurol 2003;45(1):50–4.
29. Dunn D.W., Kronenberger W.G. Childhood epilepsy, attention problems, and ADHD: review and practical considerations. Semin Pediatr Neurol 2005;12(4):222–8.
30. Escobar R., Schacht A., Wéhmeier P.M., Wagner T. Quality of life and attention-deficit/hyperactivity disorder core symptoms: a pooled analysis of 5 non-US atomoxetine clinical trials. J Clin Psychopharmacol 2010;30(2):145–51.
31. Fernández-Mayoralas D.M., Fernández-Jaén A., Muñoz-Jareño N. et al. Effectiveness of levetiracetam in a patient with chronic motor tics, Rolandic epilepsy and attentional and behavioural disorder. Rev Neurol 2009;49(9):502–3.
32. Gertrude H. ADHD as a risk factor for incident unprovoked seizures and epilepsy in children. Arch Gen Psychiatry 2004;61(7):731–6.
33. Gonzalez-Heydrich J., Dodds A., Whitney J. et al. Psychiatric disorders and behavioral characteristics of pediatric patients with both epilepsy and attention-deficit hyperactivity disorder. Epilepsy Behav 2007;10(3):384–8.
34. Hamoda H.M., Guild D.J., Gumlak S. et al. Association between attention-deficit/hyperactivity disorder and epilepsy in pediatric populations. Expert Rev Neurother 2009;9(12):1747–54.
35. Hechtman L., Weiss G. Long-term outcome of hyperactive children. Am J Orthopsychiatry 1983;53(3):532–41.
36. Heil S.H., Holmes H.W., Bickel W.K. et al. Comparison of the subjective, physiological, and psychomotor effects of atomoxetine and methylphenidate in light drug users. Drug Alcohol Depend 2002;67(2):149–56.
37. Hemmer S.A., Pasternak J.F., Zecker S.G., Trommer B.L. Stimulant therapy and seizure risk in children with ADHD. Pediatr Neurol 2001;24(2):99–102.
38. Hermann B., Jones J., Dabbs K. et al. The frequency, complications and aetiology of ADHD in new onset paediatric epilepsy. Brain 2007;130(Pt 12):3135–48.
39. Hesdorffer D.C., Ludvigsson P., Olafsson E. et al. ADHD as a risk factor for incident unprovoked seizures and epilepsy in children. Arch Gen Psychiatry 2004;61(7):731–6.
40. Hoffman H. Der struwelpeter. Esslinger, 2014. 20 p.
41. Ibekwe R.C., Chidi N.A., Ebele A.A., Chinyelu O.N. Co-morbidity of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and epilepsy in children seen in University of Nigeria Teaching Hospital Enugu: prevalence, clinical and social correlates. Niger Postgrad Med J 2014;21(4):273–8.
42. Inaba Y., Seki C., Ogiwara Y. et al. Supplementary motor area epilepsy associated with ADHD in an abused history. No To Hattatsu 2000;32(5):435–9.
43. Kaminow L., Schimschock J.R., Hammer A.E., Vuong A. Lamotrigine monotherapy compared with carbamazepine, phenytoin, or valproate monotherapy in patients with epilepsy. Epilepsy Behav 2003;4(6):659–66.
44. Kang S.H., Yum M.S., Kim E.H. et al. Cognitive function in childhood epilepsy: importance of attention deficit hyperactivity disorder. J Clin Neurol 2015;11(1):20–5.
45. Kanner A.M. The use of psychotropic drugs in epilepsy: what every neurologist should know. Semin Neurol 2008;28(3):379–88.
46. Kaufmann R., Goldberg-Stern H., Shuper A. Attention-deficit disorders and epilepsy in childhood: incidence, causative relations and treatment possibilities. J Child Neurol 2009;24(6):727–33.
47. Kinney R.O., Shaywitz B.A., Shaywitz S.E. et al. Epilepsy in children with attention deficit disorder: cognitive, behavioral, and neuroanatomic indices. Pediatr Neurol 1990;6(1):31–7.
48. Klassen A.F., Miller A., Fine S. Health-related quality of life in children and adolescents who have a diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder. Pediatrics 2004;114(5):541–7.

49. Koneski J.A., Casella E.B. Attention deficit and hyperactivity disorder in people with epilepsy: diagnosis and implications to the treatment. *Arq Neuropsiquiatr* 2010;68(1):107–14.
50. Laporte N., Sebire G., Gillerot Y. et al. Cognitive epilepsy: ADHD related to focal EEG discharges. *Pediatr Neurol* 2002;27(4):307–11.
51. Lehmkuhl G., Sevecke K., Frohlich J., Dopfner M. Child is inattentive, cannot sit still, disturbs the classroom. Is it really a hyperkinetic disorder? *MMW Fortschr Med* 2002;144(47):26–31.
52. Liu S.T., Tsai F.J., Lee W.T. et al. Attentional processes and ADHD-related symptoms in pediatric patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2011;93(1):53–65.
53. Marson A.G., Al-Kharusi A.M., Alwaidh M. et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369(9566):1000–15.
54. Mula M., Sander J.W. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf* 2007;30(7):555–67.
55. Mulas F., Tellez de Meneses M., Hernandez-Muela S. et al. Attention deficit hyperactivity disorder and epilepsy. *Rev Neurol* 2004;39(2):192–5.
56. Nieto-Barrera M., Brozmanova M., Capovilla G. et al.; Lamictal vs. Carbamazepine Study Group. A comparison of monotherapy with lamotrigine or carbamazepine in patients with newly diagnosed partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2001;46(2):145–55.
57. Ottman R., Lipton R.B., Ettinger A.B. et al. Comorbidities of epilepsy: results from the Epilepsy Comorbidities and Health (EPIC) Survey. *Epilepsia* 2011;52(2):308–15.
58. Parisi P., Moavero R., Verrotti A., Curatolo P. Attention deficit hyperactivity disorder in children with epilepsy. *Brain Dev* 2010;32(1):10–6.
59. Pearl P.L., Weiss R.E., Stein M.A. Medical mimics. Medical and neurological conditions simulating ADHD. *Ann NY Acad Sci* 2001;931:97–112.
60. Powell A.L., Yudd A., Zee P., Mandelbaum D.E. Attention deficit hyperactivity disorder associated with orbitofrontal epilepsy in a father and a son. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1997;10(2):151–4.
61. Rasmussen N.H., Hansen L.K., Sahlholdt L. Comorbidity in children with epilepsy. I: Behaviour problems, ADHD and intelligence. *Ugeskr Laeger* 2007;169(19):1767–70.
62. Rugino T.A., Samsoc T.C. Levetiracetam in autistic children: an open-label study. *J Dev Behav Pediatr* 2002;23(4):225–30.
63. Schubert R. Attention deficit disorder and epilepsy. *Pediatr Neurol* 2005;32(1):1–10.
64. Seidenberg M., Pulsipher D.T., Hermann B. Association of epilepsy and comorbid conditions. *Future Neurol* 2009;4(5):663–8.
65. Semrud-Clikeman M., Wical B. Components of attention in children with complex partial seizures with and without ADHD. *Epilepsia* 1999;40(2):211–5.
66. Sherman E.M., Slick D.J., Connolly M.B., Eyrl K.L. ADHD, neurological correlates and health-related quality of life in severe pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2007;48(6):1083–91.
67. Sinclair D.B., Unwala H. Absence epilepsy in childhood: electroencephalography (EEG) does not predict outcome. *J Child Neurol* 2007;22(7):799–802.
68. Sinzig J.K., von Gontard A. Absences as differential diagnosis in children with attention-deficit disorder. *Klin Padiatr* 2005;217(4):230–3.
69. Socanski D., Herigstad A., Thomsen P.H. et al. Epileptiform abnormalities in children diagnosed with attention deficit/hyperactivity disorder. *Epilepsy Behav* 2010;19(3):483–6.
70. Tan M., Appleton R. Attention deficit and hyperactivity disorder, methylphenidate, and epilepsy. *Arch Dis Child* 2005;90(1):57–9.
71. Torres A.R., Whitney J., Gonzalez-Heydrich J. Attention-deficit/hyperactivity disorder in pediatric patients with epilepsy: review of pharmacological treatment. *Epilepsy Behav* 2008;12(2):217–33.
72. Torres A., Whitney J., Rao S. et al. Tolerability of atomoxetine for treatment of pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder in the context of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2011;20(1):95–102.
73. Van der Feltz-Cornelis C.M., Aldenkamp A.P. Effectiveness and safety of methylphenidate in adult attention deficit hyperactivity disorder in patients with epilepsy: an open treatment trial. *Epilepsy Behav* 2006;8(3):659–62.
74. Vega C., Vestal M., DeSalvo M. et al. Differentiation of attention-related problems in childhood absence epilepsy. *Epilepsy Behav* 2010;19(1):82–5.
75. Weinstock A., Giglio P., Kerr S.L. et al. Hyperkinetic seizures in children. *J Child Neurol* 2003;18(8):517–24.
76. Wernicke J.F., Holdridge K.C., Jin L. et al. Seizure risk in patients with attention-deficit-hyperactivity disorder treated with atomoxetine. *Dev Med Child Neurol* 2007;49(7):498–502.
77. Wisniewska B., Baranowska W., Wendorf J. The assessment of comorbid disorders in ADHD children and adolescents. *Adv Med Sci* 2007;52 Suppl 1: 215–7.
78. Young J. Common comorbidities seen in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Adolesc Med State Art Rev* 2008;19(2):216–28.
79. Zhang Z., Lu G., Zhong Y. et al. Impaired attention network in temporal lobe epilepsy: a resting fMRI study. *Neurosci Lett* 2009;458(3):97–101.

## Уважаемые коллеги!

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

Правильные ответы на вопросы тестового контроля, опубликованные в «Русском журнале детской неврологии» № 1/2015, стр. 78:

1-й вопрос — ответ 2;      3-й вопрос — ответ 7;      5-й вопрос — ответ 3;      7-й вопрос — ответ 4.  
2-й вопрос — ответ 1;      4-й вопрос — ответ 4;      6-й вопрос — ответ 6;

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

Правильные ответы будут опубликованы в следующем номере журнала.

### ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ

Выберите один правильный ответ

#### I. Укажите тип наследования синдрома Айкарди.

1. X-сцепленный рецессивный.
2. X-сцепленный доминантный.
3. Аутосомно-рецессивный.
4. Аутосомно-доминантный.
5. Митохондриальный.

#### II. Укажите распределение пациентов по полу при синдроме Айкарди.

1. Болеют почти исключительно девочки.
2. Болеют почти исключительно мальчики.
3. Мальчики и девочки болеют с равной частотой.

#### III. Укажите распределение пациентов по полу при синдроме Ретта.

1. Болеют почти исключительно девочки.
2. Болеют почти исключительно мальчики.
3. Мальчики и девочки болеют с равной частотой.

#### IV. Укажите основной механизм действия руфинамида.

1. Блокада натриевых каналов.
2. Блокада кальциевых каналов.
3. ГАМКергический механизм.
4. Антиглутаматергический механизм.

#### V. Укажите основное показание к применению руфинамида в настоящее время.

1. Резистентная фокальная эпилепсия.
2. Идиопатическая фокальная эпилепсия.
3. Идиопатическая генерализованная эпилепсия.
4. Синдром Драве.
5. Синдром Ландау—Клеффнера.
6. Синдром Леннокса—Гастро.

#### VI. Руфинамид зарегистрирован для применения у пациентов какого возраста?

1. Старше 2 лет.
2. Старше 4 лет.
3. Старше 12 лет.
4. Старше 16 лет.
5. Только у взрослых.

#### VII. К каким приступам относят типичные абсансы?

1. К первично-генерализованным эпилептическим приступам.
2. К вторично-генерализованным эпилептическим приступам.
3. К фокальным эпилептическим приступам.

#### VIII. При каких формах эпилепсии встречаются типичные абсансы?

1. Детская абсансная эпилепсия.
2. Юношеская абсансная эпилепсия.
3. Юношеская миоклоническая эпилепсия.
4. Все перечисленное.

#### IX. Какие типы эпилептических приступов могут встречаться у пациентов с синдромом Леннокса—Гастро?

1. Тонические приступы.
2. Эпилептические приступы падений.
3. Атипичные абсансы.
4. Генерализованные тонико-клонические приступы.
5. Все перечисленное.

#### X. С какими типами приступов нужно дифференцировать типичные абсансы?

1. Атипичные абсансы.
2. Миоклонические абсансы.
3. Эпилептический миоклонус век с абсансами.
4. Фокальные аутомоторные приступы.
5. Все перечисленное.



# Гиперактивные дети?

Медицинский научно-производственный комплекс

 **БИОТИКИ**

Р № ЛСР-001431/07

## Глицин

Таблетки подъязычные 100 мг  
50 таблеток

Состав (на одну таблетку):

активное вещество: глицин - 100 мг, вспомогательные вещества:  
метилцеллюлоза водорастворимая - 1 мг, магния стеарат - 1 мг.

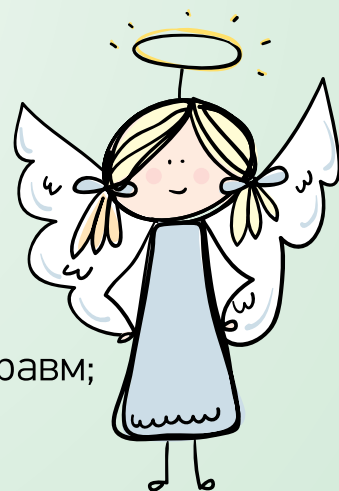
- Уменьшает психоэмоциональное напряжение, агрессивность, конфликтность, повышает социальную адаптацию
- Облегчает засыпание и нормализует сон
- Повышает умственную работоспособность
- Уменьшает вегето-сосудистые расстройства
- Уменьшает выраженность мозговых расстройств при ишемическом инсульте и черепно-мозговой травме

Способ применения: подъязычно или трансбуккально.

- Корректирует нервно-психический статус детей
- Устраняет стресс, улучшает способность к адаптации (подготовка к школе, при подготовке к экзаменам);
- Уменьшает интеллектуальную недостаточность за счет устранения психоэмоциональной напряженности, улучшения памяти, умственной работоспособности, концентрации внимания.
- Нормализует состояние ребенка при вегетативной дисфункции, улучшает сон.

## ▶▶▶▶▶ показания к применению

- Девиантные формы поведения детей и подростков;
- Психоэмоциональное напряжение;
- Неврозы, стрессовые ситуации;
- Сниженная умственная работоспособность;
- Вегето-сосудистая дистония;
- Последствия нейроинфекций и черепно-мозговых травм;
- Ишемический инсульт;
- Перинатальные и другие формы энцефалопатий



*Глицин, выпускаемый ООО «МНПК «БИОТИКИ» уже более 20 лет — это лекарственный препарат, производимый по уникальной технологии микрокапсулирования, которая позволяет увеличить терапевтический эффект.*

*Глицин является естественным метаболитом, из возможных побочных явлений зарегистрированы только аллергические реакции при индивидуальной повышенной чувствительности к компонентам препарата.*

ГОРЯЧАЯ ЛИНИЯ  
8 800 100-32-22



biotiki.org

реклама

Информация предназначена для медицинских работников, не для пациентов.

