

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния»
и Министерства здравоохранения Российской Федерации
Российская Противозепилептическая Лига

РАН

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2017 Том 9 №2



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2017 Vol. 9 №2

www.epilepsia.ru

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2017 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕВЕТИРАЦЕТАМА У ДЕТЕЙ С ЭЛЕКТРИЧЕСКИМ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИМ СТАТУСОМ МЕДЛЕННОВОЛНОВОГО СНА (ELECTRICAL STATUS EPILEPTICUS DURING SLOW-WAVE SLEEP – ESES)

Холин А. А.^{1,2}, Заваденко Н. Н.¹, Федонюк И. Д.^{1,2}, Ильина Е. С.^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

² ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Резюме

Электрический эпилептический статус медленноволнового сна (electrical status epilepticus during slow-wave sleep – ESES) представляет собой ЭЭГ-паттерн продолженной (85-100%) диффузной эпилептиформной активности на ЭЭГ сна. Морфология эпилептиформных комплексов идентична так называемым «доброкачественным эпилептиформным разрядам детства» (ДЭРД). Эпилепсия с ESES или «синдром Пенелопы» является одной из форм возраст-зависимых эпилептических энцефалопатий с феноменом продолженной пик-волновой активности медленноволнового сна. Эта группа эпилепсий также включает синдромы псевдо-Леннокса, Ландау-Клеффнера, аутистический эпилептиформный регресс и ряд других. Паттерн ESES, как правило, коррелирует с тяжестью когнитивного дефицита в популяции детей с эпилепсией. Целью исследования было определение эффективности и безопасности применения леветирацетама у детей с паттерном ESES на ЭЭГ. Материалы и методы. За период 2010-2016 гг. на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ им. Н.И. Пирогова и в отделении ПНО-2 РДКБ под динамическим наблюдением находились 34 ребенка с паттерном ESES на ЭЭГ (14 мальчиков и 20 девочек), получавших леветирацетам (33 ребенка в комбинированной и один – в монотерапии). Результаты. У пациентов с паттерном ESES на ЭЭГ сна были диагностированы следующие формы эпилепсии: синдром эпилепсии с электрическим эпилептическим статусом медленноволнового сна (ESES) – в 28 случаях (семь идиопатических, 13 симптоматических и восемь случаев так называемой «двойной патологии» с сочетанием идиопатического компонента и гипоксически-ишемического поражения ЦНС у детей с клинической картиной детского церебрального паралича), три пациента с синдромом псевдо-Леннокса, два пациента с синдромом Ландау-Клеффнера и один пациент с аутистическим эпилептиформным регрессом. Все дети получали леветирацетам в терапевтических дозах, варьировавших в пределах от 20 до 80 мг/кг/сут. Леветирацетам показал высокую эффективность у 67,6% пациентов (n=23) – два случая полной клинической и энцефалографической ремиссии до достижения пубертата, девять случаев клинической ремиссии со значительным снижением представленности эпилептиформных разрядов на ЭЭГ и 12 случаев существенного снижения приступов и эпилептиформных разрядов. Низкая эффективность наблюдалась у 20,6% (n=7) пациентов. Аггравация эпилептических приступов и эпилептиформных разрядов на ЭЭГ обнаруживалась у 4 (11,8%) пациентов. Прочие негативные эффекты были отмечены лишь у 4 (11,8%) детей (3 случая психо-моторного возбуждения и нарушения сна и один случай аллергической сыпи). Заключение. Таким образом, леветирацетам является высокоэффективным противоэпилептическим препаратом в качестве комбинированной терапии пациентов с ESES в 67,6% случаев. Однако следует отме-

тить и аггравационный риск, составивший 11,8%. Наиболее эффективными комбинациями антиэпилептических препаратов были сочетание леветирацетама с вальпроатами и этосуксимидом.

Ключевые слова

Леветирацетам, электрический эпилептический статус медленноволнового сна (ESES), эпилептические энцефалопатии.

Статья поступила: 17.02.2017 г.; в доработанном виде: 28.04.2017 г.; принята к печати: 09.06.2017 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Холин А. А., Заваденко Н. Н., Федонюк И. Д., Ильина Е. С. Эффективность и безопасность применения леветирацетама у детей с электрическим эпилептическим статусом медленноволнового сна (electrical status epilepticus during slow-wave sleep – ESES). *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (2): 21-28. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.2.021-028.

EFFICACY AND SAFETY OF LEVETIRACETAM IN CHILDREN WITH ELECTRICAL STATUS EPILEPTICUS DURING SLOW-WAVE SLEEP (ESES)

Kholin A. A.^{1,2}, Zavadenko N. N.¹, Fedonyuk I. D.^{1,2}, Il'ina E. S.^{1,2}

¹ Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Health Ministry of Russian Federation, Moscow

² Russian Children's Clinical Hospital, Health Ministry of Russian Federation, Moscow

Summary

Electrical status epilepticus during slow-wave sleep (ESES) is an EEG pattern of continuous (85-100%) diffuse epileptiform activity in the sleep EEG. The morphology of the epileptiform complexes is identical to benign epileptiform discharges of childhood (BEDC). Epilepsy with ESES (or "Penelope Syndrome") is a form of age-dependent epileptic encephalopathies with the phenomenon of continuous spike-waves during slow wave sleep. This group of epilepsies also includes Pseudo-Lennox syndrome, Landau-Kleffner syndrome, autistic epileptiform regression and some others. In most cases, the ESES pattern correlates with the severity of cognitive deficit in this population of epileptic children. The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of levetiracetam in children with the ESES pattern in the EEG. Materials and Methods. During the period of 2010-2016, 34 epileptic children with ESES patterns in the EEG (14 boys and 20 girls) treated with levetiracetam (33 in combined and 1 in monotherapy) were studied. Results. Twenty eight of the patients with ESES patterns in the sleep EEG were diagnosed with the ESES form of epilepsy. Among them, 7 idiopathic, 13 symptomatic, and 8 "symptomatic" cases of ESES (the latter resulted from "double pathology" of idiopathic + hypoxic-ischemic factors and these children had cerebral palsy). Among other ESES patients, 3 cases were of Pseudo-Lennox syndrome, 2 cases of Landau-Kleffner syndrome and one girl with autistic epileptiform regression. All 28 children received levetiracetam at therapeutic doses of 20-80 mg/kg/daily. Levetiracetam was highly effective in 67.6% of patients (n=23); of those, 2 children showed full clinical and electroencephalographic remission before reaching puberty, 9 children had clinical remission and 12 children had a significant decrease in seizures and epileptiform discharges. A low efficacy of levetiracetam was seen in 20.6% (n=7) of patients. Disease aggravation (seizures and epileptiform discharges) was found in 11.8% (n=4) of patients. Other negative effects were observed in only 4 (11.8%) children (3 cases of agitation and sleep disturbance and one case of allergic rash). In conclusion, levetiracetam is a highly effective medication (67.6% of cases) in combined antiepileptic therapy in children with ESES. However, the risk of exacerbation was as high as 11.8%. The most effective combinations of levetiracetam were those with valproates and ethosuximide.

Key words

Levetiracetam, electrical status epilepticus of slow sleep (ESES), epileptic encephalopathies.

Received: 17.02.2017; in the revised form: 28.04.2017; accepted: 09.06.2017.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests and no need for financial disclosure regarding this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Kholin A. A., Zavadenko N. N., Fedonyuk I. D., Il'ina E. S. Efficiency and safety of levetiracetam in children with electrical status epilepticus during slow-wave sleep (ESES). *Epilepsy and paroxysmal conditions. [Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya]*. 2017; 9 (2): 21-28 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.2.021-028.

Corresponding author

Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997.

E-mail address: DrKholin@mail.ru (Kholin A. A.).

Введение

Существует симптомокомплекс приобретенных нарушений высших психических функций у детей, ассоциированный с выраженной эпилептиформной активностью на ЭЭГ, при котором у некоторых пациентов даже могут отсутствовать клинические эпилептические приступы. При этих состояниях страдают три составляющие: когнитивные функции (память, внимание, скорость реакции и выполнения команд, способность к усвоению нового материала), речевые функции (сенсорная и моторная афазия), поведение.

Еще в 1939 г. R. S. Schwab, а затем W. M. Landau и F. R. Kleffner в 1957 г. показали возможность влияния на высшие психические функции продолженных интериктальных эпилептиформных разрядов на ЭЭГ [1,2]. Марсельская группа эпилептологов сформулировала концепцию «эпилепсии без эпилептических приступов» в случаях, когда «диффузная, билатеральная и постоянная пик-волновая активность, продолжающаяся в течение всех стадий фазы медленного сна многие месяцы и годы, несомненно, оказывает повреждающее воздействие на мозг, даже в отсутствии эпилептических приступов» [3]. Таким образом, эпилептических приступов может не быть, а эпилепсия диагностируется на основании наличия продолженной диффузной эпилептиформной активности на ЭЭГ и афатических расстройств либо когнитивных нарушений.

В настоящее время не существует точной дефиниции данной группы состояний, признанной всеми неврологическими школами. Л. Р. Зенков применил для данных состояний термин «эпилептическая дисфункция головного мозга», а также «приобретенный эпилептический нейropsychологический синдром», предполагающий нейropsychологические нарушения, связанные с постоянными разрядами эпилептиформной активности в ЭЭГ [4]. В. А. Карлов в определении «эпилептического заболевания» подчеркивает, что «клинические проявления в значительной степени или исключительно являются следствием активного эпилептогенеза, то есть гиперсинхронных нейронных разрядов» [5]. К. Ю. Мухин предлагает дефиницию «когнитивная эпилептиформная дезинтеграция», как симптомокомплекс приобретенных нарушений высших психических функций у детей, ассоциированный с выраженной эпилептиформной активностью на ЭЭГ при отсутствии у них эпилептических приступов. При этом допускается возможность наличия единичных эпилептических приступов в анамнезе. Этот термин отнюдь не идентичен понятию «эпилептическая энцефалопатия», так как в по-

следнем случае когнитивные нарушения могут быть обусловлены частыми эпилептическими приступами, как например, при таких тяжелых эпилепсиях младенческого и раннего детского возраста как синдромы Отахара, Веста, Драве, Леннокса-Гасто и другие [6].

Согласно концепции «врожденного нарушения процессов созревания мозга», предложенной немецким детским неврологом и эпилептологом Германом Доозе, существует генетически детерминированное нарушение созревания головного мозга во внутриутробном периоде [7]. В качестве ЭЭГ-маркеров этих нарушений у детей рассматриваются так называемые «доброкачественные фокальные эпилептиформные разряды (паттерны, нарушения) детства» (соответственно, аббревиатуры ДЭРД, ДФЭРД, ДЭПД, ДЭНД, являющиеся синонимами и применяемые в разных неврологических и эпилептологических школах). В англоязычной литературе название этого паттерна звучит как «benign focal epileptiform discharges of childhood» (BEDOC, BFEDC, BEDC).

Эпилептиформный комплекс типа «ДЭРД» представляет собой пятиточечный паттерн, состоящий из: 1) препозитивного компонента; 2) негативного пикового компонента; 3) позитивной острой-волны; 4) негативного медленноволнового компонента и 5) позитивного медленноволнового компонента. Для классического «роландического» комплекса «ДЭРД» по тангенциальной оси характерен максимум позитивности над вертексом и негативности выраженной в центрально-височной области, а по лонгитудинальной оси – фронтальная позитивность и затылочная негативность.

Наряду с идиопатическими фокальными эпилепсиями детского возраста, паттерны типа «ДЭРД» характерны для эпилептических энцефалопатий детского возраста, сопровождающихся продолженной пик-волновой активностью медленноволнового сна (паттерн CSWS или ПЭМС), а также явлениями электрического эпилептического статуса медленноволнового сна (паттерн ESES) в случаях диффузного характера подобных разрядов высокого индекса (85-100% записи). Описан ряд эпилептических синдромов, сопровождающихся вышеуказанными паттернами на ЭЭГ:

Синдром электрического эпилептического статуса медленноволнового сна (Electrical status epilepticus during slow-wave sleep – ESES) представляет собой эпилептическую энцефалопатию с наличием на ЭЭГ-паттерна постоянной продолженной диффузной пик-волновой активности в фазу медленного сна, продолжающийся многие месяцы и годы с наличием

у пациентов выраженных нейropsychологических нарушений, как правило, с сочетанием разных типов эпилептических приступов, как фокальных, так и генерализованных («псевдогенерализованных»), возникающих во сне, и атипичных абсансов в бодрствовании. Синонимы: эпилепсия с непрерывной пик-волновой активностью на ЭЭГ во время медленного сна, синдром ESES (epilepsy with electrical status epilepticus during slow sleep), синдром Пенелопы [8].

Синдром псевдо-Леннокса (атипичная роландическая эпилепсия) – заболевание из группы возраст-зависимых эпилептических энцефалопатий с феноменом продолженной пик-волновой активности в фазу медленного сна, проявляющееся частыми полиморфными фокальными моторными (преимущественно фаринго-оральные и фацио-брахиальные) и псевдогенерализованными приступами (преимущественно атипичные абсансы и негативный эпилептический миоклонус), когнитивными нарушениями, а также наличием на ЭЭГ региональной и диффузной эпилептиформной активности, по морфологии идентичной доброкачественным эпилептиформным разрядам детства (ДЭРД). Впервые Aicardi J. и Chevrie J. J. в 1982 г. описали семь случаев и предложили название «атипичная доброкачественная эпилепсия детского возраста» [9]. В 1986 г. описан в немецкоязычной литературе с последующим определением дефиниции «синдром псевдо-Леннокса» [10]. Возраст дебюта варьирует от 1,5 до 7 лет; пик заболеваемости – 3-5 лет (до 70% случаев). Случаи роландической эпилепсии у пациентов в возрасте до 7 лет имеют риск трансформации в синдром псевдо-Леннокса [6].

Синдром Ландау-Клеффнера – заболевание из группы возраст-зависимых эпилептических энцефалопатий с феноменом продолженной пик-волновой активности в фазу медленного сна, проявляющееся приобретенной сенсомоторной афазией, нарушением высших психических функций, как правило, в сочетании с различными эпилептическими приступами при отсутствии структурных изменений в мозге. Синонимы: приобретенная эпилептическая афазия, синдром приобретенной эпилептической афазии, синдром приобретенной афазии и судорог. Чаще страдают мальчики 3-3,8:1 [8,11]. Эпилептические приступы – важный, но не облигатный симптомокомплекс. Встречаются у 50-80% больных [6,12,13]. Чаще приступы предшествуют развитию афазии, которая наступает в течение 10-29 мес. после их дебюта. Возможны варианты с афазией, предшествующей манифестации приступов и без таковых. Эпилептические приступы дебютируют в возрасте от 2,5 до 6 лет (в среднем – 4,0 года) [6]. Семиология приступов разнообразна, преимущественно отмечаются атипичные абсансы (в т.ч. с миоклоническим и атоническим компонентами), фокальные моторные (чаще фаринго-оральные, гемифациальные и гемиконвульсивные), атонические и атонически-астатиче-

ские (за счет негативного эпилептического миоклонуса) и вторично-генерализованные [6,14].

Эпилептическая дисфазия с ранним дебютом. Впервые описана Echenne B. et al. в 1992 г. на основании анализа 32 схожих случаев [15].

Приобретенный эпилептический оперкулярный синдром (оро-лингво-букко-моторная диспраксия). Впервые описана Fejerman N. & Di Blasi A. M. в 1987 г. при наблюдении двух случаев [16].

Аутосомно-доминантная роландическая эпилепсия с речевой диспраксией – описана Scheffer I. et al. в 1995 г. в австралийской семье (девять пациентов в трех поколениях). Сочетает в себе признаки роландической эпилепсии и речевые расстройства, наследуется по аутосомно-доминантному типу [17].

Детский аутистический эпилептиформный регресс – развитие тяжелых коммуникативных нарушений у детей в результате постоянной продолженной эпилептиформной активности на ЭЭГ [18,19].

Приобретенный эпилептический лобный синдром. Roulet-Perez E. et al. в 1993 г. впервые описали данный симптомокомплекс интеллектуально-мнестических и поведенческих расстройств у четырех больных с паттерном ESES [20].

Наблюдается также атипичное течение ряда идиопатических фокальных эпилепсий с повышением индекса эпилептиформных разрядов на ЭЭГ до высокого и присоединение когнитивных проблем. Возможны также атипичные микст-формы и сочетание идиопатического и симптоматического компонента – так называемые явления «двойной патологии».

В лечении эпилептических энцефалопатий с паттернами «ДЭРД» на ЭЭГ и явлениями электрического статуса сна препаратами выбора являются вальпроаты в монотерапии, а также терапия левитирацетамом, этосуксимидом и сульиамом в моно- и рациональной комбинированной терапии. При резистентности к указанным группам – решение вопроса о терапии бензодиазепинами. Также альтернативной является пульс-терапия кортикостероидами. Следует помнить о возможностях аггравации явлений ESES, эпилептического миоклонуса и атипичных абсансов (в т.ч. *de novo*) под влиянием препаратов карбамазепиновой группы и окскарбазепина [6,21].

В случаях фармакорезистентности с наличием эпилептогенного структурного дефекта и, соответственно, симптоматическом характере эпилептических энцефалопатий с паттерном ESES и CSWS целесообразно рассмотрение вопроса о возможном хирургическом лечении. При невозможности хирургической интервенции рассматривается применение кетогенной диеты, а также имплантация вагостимулятора.

Материалы и методы

За период 2010-2016 гг. на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики п/ф РНИМУ им. Н. И. Пирогова и в отделении ПНО-2 РДКБ прово-

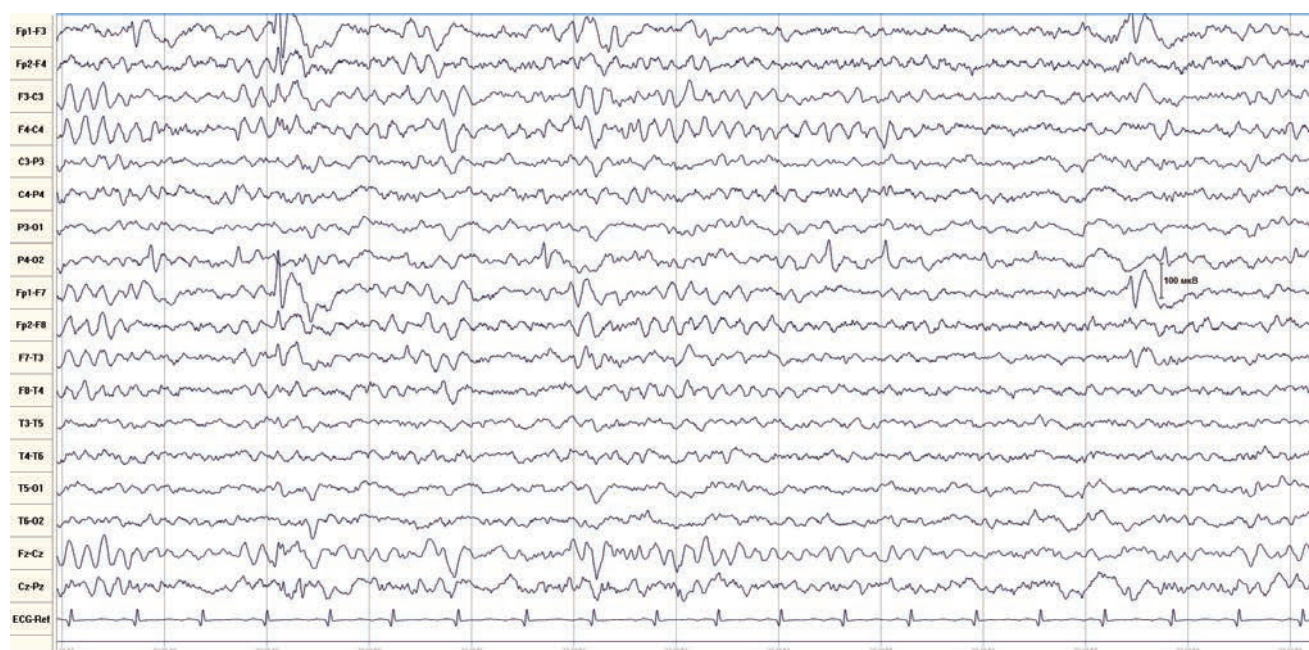


Рисунок 1. Пациентка В.М., 11 лет. ЭЭГ бодрствования.

Региональные эпилептиформные разряды по типу «ДЭРД» в левой лобной и правой затылочной областях независимо.

Figure 1. Patient VM, 11 years old. Awake EEG records.

Regional epileptiform discharges of the BEDC type in the left frontal and right occipital regions (occur independently).

дилось динамическое наблюдение 34 детей с паттерном ESES на ЭЭГ (14 мальчиков и 20 девочек), получавших в качестве противосудорожной терапии левитирацетам (33 ребенка в составе комбинированной терапии и один – в монотерапии). Видео-ЭЭГ-мониторинг пациентам проводился в отделении ПНО-2 РДКБ и на кафедре неврологии и нейрохирургии п/ф РГМУ посредством систем портативного видео-ЭЭГ-мониторинга на базе электроэнцефалографа-регистратора «Энцефалан-ЭЭГР-19/26» АБП (Медиком МТД, Таганрог) и на базе энцефалографов Нейроскоп NS425 и NS450 (НПФ «Биола», Москва).

Результаты

У пациентов с паттерном ESES на ЭЭГ сна были диагностированы следующие формы эпилепсии: синдром эпилепсии с электрическим эпилептическим статусом медленноволнового сна (ESES) – в 28 случаях (семь идиопатических, 13 симптоматических и восемь случаев так называемой «двойной патологии» с сочетанием идиопатического компонента и гипоксически-ишемического поражения ЦНС у детей с клинической картиной детского церебрального паралича), три пациента с синдромом псевдо-Леннокса, два пациента с синдромом Ландау-Клеффнера и один пациент с аутистическим эпилептиформным регрессом. Все дети получали левитирацетам в терапевтических дозах, варьирувавших в пределах от 20 до 80 мг/кг/сут.

Подавляющее большинство пациентов получали левитирацетам в комбинированной терапии (33 из 34

пациентов – 97,1%), по большей части в виде дуотерапии (13 детей – 38,2%) и в комбинации из трех АЭП (18 детей – 53%), изредка – из четырех АЭП (2 детей – 5,9%), и одна девочка с аутистическим эпилептиформным регрессом – в качестве монотерапии (2,9%). Левитирацетам показал высокую эффективность у 67,6% пациентов (n=23) – два случая полной клинической и энцефалографической ремиссии до достижения пубертата, девять случаев клинической ремиссии со значительным снижением представленности эпилептиформных разрядов на ЭЭГ и 12 случаев существенного снижения приступов и эпилептиформных разрядов. Низкая эффективность наблюдалась у 20,6% (n=7) пациентов.

Аггравация эпилептических приступов и эпилептиформных разрядов на ЭЭГ обнаруживалась у 11,8% (n=4) пациентов, что сказывалось на таких типах приступов как атипичные абсансы, миоклонические, негативный эпилептический миоклонус и вторично-генерализованные (билатеральные тонико-клонические) приступы. При этом следует отметить, что в одном случае на фоне эффективности в пределах низких терапевтических значений на фоне последующей титрации препарата отмечалась дозозависимая аггравация. Аггравационный эффект нивелировался отменой левитирацетама, а в случае дозозависимой аггравации – снижением дозы препарата. Прочие негативные эффекты были отмечены лишь у 4 (11,8%) детей: три случая психо-моторного возбуждения и нарушения сна, один случай появления аллергической сыпи на фоне введения АЭП.

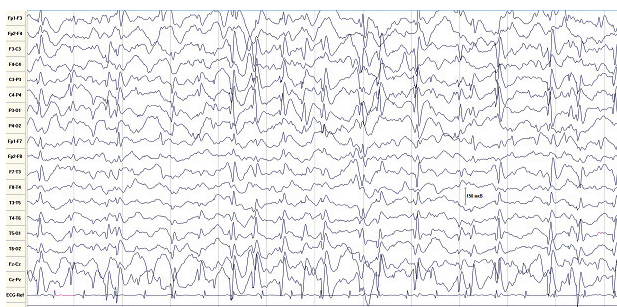


Рисунок 2. Пациентка В.М., 11 лет. ЭЭГ сна.
*Паттерн ESES – явления электрического
эпилептического статуса медленноволнового сна.*

Figure 2. Patient VM, 11 years old. Sleep EEG records.
*The ESES pattern is a phenomenon of the electric epileptic
status of slow-wave sleep.*

В качестве иллюстрации позитивного эффекта левитирацетама приведена серия электроэнцефалограмм пациентки В.М., 11 лет (рис. 1-4). У девочки наблюдается атипичный эпилептический синдром как вариант так называемой «двойной патологии»: мультифокальная эпилепсия с сочетанием идиопатического компонента (синдром Панайотопулоса) и симптоматического компонента как следствие гипоксически-ишемического поражения ЦНС, а также с феноменом ESES на ЭЭГ. Умеренный правосторонний гемипарез с возможностью самостоятельной походки без вспомогательных приспособлений. Парциальный когнитивный дефицит с явлениями дискалькулии и лево-правой дезориентацией. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ). В клинике наблюдаются вегетативно-висцеральные приступы с тошнотой, рвотой, головной болью, преимущественно по утрам. Отмечается отягощенный семейный анамнез по эпилепсии – клиническая картина синдрома Панайотопулоса отмечалась у отца и старшей сестры с уходом явлений к пубертату. Фармакологический анамнез – на фоне применения окскарбазепина наблюдалась аггравация приступов, а также побочные эффекты в виде болей в желудке, тахикардии, аритмии, подъемов артериального давления, раздражительности, тошноты, рвоты; на топирамат – отмечалась оксалурия со склонностью к камнеобразованию, амнезия, снижение когнитивных функций, гипотермия, а на фоне применения осполота – развитие отеков, что потребовало снижение дозы препарата. Негативное отношение родителей к применению вальпроатов из-за риска побочных эффектов на эндокринную и репродуктивную функцию не позволило применять препараты данной группы. Также негативно воспринималось предложение применения гормональной терапии для купирования явлений ESES. На фоне применения левитирацетама с постепенным наращиванием дозировки до 40 мг/кг/сут. (1000 мг в сут. по схеме 500 мг 2 раза) наблюдается редукция эпилептиформных разрядов в бодрствовании и значительное

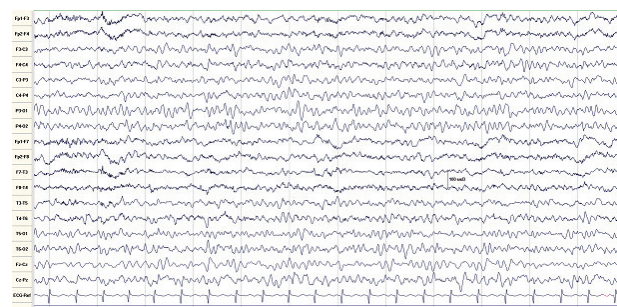


Рисунок 3. Пациентка В.М., 11 лет. ЭЭГ бодрствования
спустя 2 мес. после введения в терапию левитирацетама
в дозе 40 мг/кг/сут.

*Наблюдается уход эпилептиформных разрядов в ходе
записи бодрствования, нарастание индекса альфа-
ритма и нарастание частотных характеристик
сенсомоторного ритма.*

Figure 3. Patient VM, 11 years old. Awake EEG, 2 months after
the introduction of levetiracetam at a dose of 40 mg/kg/day.
*In the time of awake EEG recording, epileptiform discharges
disappear, and the alpha-rhythm index increases as well as the
presence of the frequency characteristics typical of the
sensorimotor rhythm.*

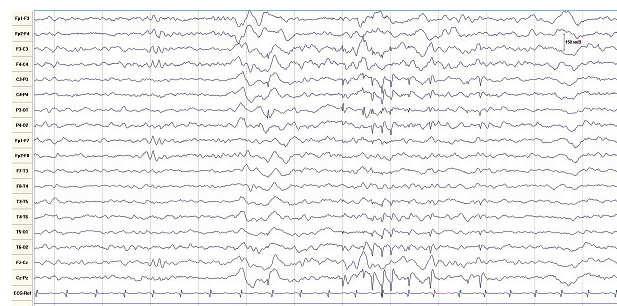


Рисунок 4. Пациентка В.М., 11 лет. ЭЭГ сна спустя 2 мес.
после введения в терапию левитирацетама в дозе
40 мг/кг/сут.

*Наблюдается редукция паттерн ESES, значительного
снижения индекса эпилептиформных разрядов типа
«ДЭРД» от высокого до уровня ниже среднего, а также
снижение амплитудных характеристик разрядов.*

Figure 4. Sleep EEG, 11 years old. 2 months after the
introduction of levetiracetam at a dose of 40 mg/kg/day.
*There is a reduction in the ESES pattern, a significant decrease
in the index of epileptiform discharges of the BEDC type from
high to below-average, and a decrease in the amplitude of the
discharges.*

снижение представленности разрядов на ЭЭГ во время сна с редукцией явлений ESES (рис. 3-4). В клинической картине на фоне применения левитирацетама у девочки, помимо ухода вегетативно-висцеральных приступов, наблюдается улучшение поведения и когнитивных функций.

Заключение

Леветирацетам является высокоэффективным антиэпилептическим препаратом в качестве комбинированной терапии пациентов с явлениями электрического эпилептического статуса медленноволнового сна (ESES) в 67,6% случаев. Однако следует отметить и аггравационный риск, составивший 11,8%. При этом в случаях дозо-зависимой аггравации целесообразно снизить дозу леветирацетама

до эффективной в составе комбинированной терапии, а не полностью отменять АЭП. Наблюдается также возраст-зависимый эффект леветирацетама с повышением позитивного ответа на терапию и снижением аггравационного риска с возрастом. Наиболее эффективными комбинациями антиэпилептических препаратов при лечении ESES были сочетание леветирацетама с вальпроатами и леветирацетама с этосуксимидом.

Литература:

- Schwab R. S. A method of measuring consciousness in Petit Mal epilepsy. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1939; 89: 690-691.
- Landau W. M., Kleffner F. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology.* 1957; 7: 523-530.
- Patry G., Lyagoubi S., Tassinari C. A. Subclinical electrical status epilepticus induced by sleep in children. *Arch. Neurol.* 1971; 24: 242-252.
- Зенков Л. Р. Непароксизмальные эпилептические расстройства. М. 2007; 278 с.
- Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. М. 2010; 719 с.
- Мухин К. Ю., Петрухин А. С., Холин А. А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М. 2011; 680 с.
- Doose H., Baier W. K. Benign partial epilepsy and related conditions: multifactorial pathogenesis with hereditary impairment of brain maturation. *Eur. J. Pediatr.* 1989; 149: 152-158.
- Tassinari C. A., Cantalupo G., Rios-Pohl L., Giustina E. D., Rubboli G. Encephalopathy with status epilepticus during slow sleep: "the Penelope syndrome". *Epilepsia.* 2009; 50 (7): 4-8.

- Aicardi J., Chevrie J.-J. Atypical benign partial epilepsy of childhood. *Dev. Med. Child. Neurol.* 1982; 24: 281-292.
- Deonna T., Ziegler H. L., Despland P. A. Combined myoclonic – astatic and "benign" focal epilepsy of childhood ("atypical benign partial epilepsy of childhood"). A separate syndrome. *Neuropediatrics.* 1986; 17: 144-151.
- Martínez Bermejo A., Pascual Castroviejo I., López Martín V., Arcas J., Pérez Higuera A. Acquired aphasia syndrome with epilepsy (Landau-Kleffner syndrome) secondary to cerebral arteritis. 4 cases. *Neurologia.* 1989; 4 (8): 296-299.
- Deonna T. Acquired epileptiform aphasia in children (Landau – Kleffner syndrome). *J. Clin. Neurophysiol.* 1991; 8 (2): 288-298.
- Beaumanoir A. The Landau – Kleffner syndrome. In: Eds.: J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet и соавт. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence.* London: John Libbey. 1992; 231-244.
- Мухин К. Ю., Холин А. А., Петрухин А. С., Глухова Л. Ю., Зайцева М. Н. Электroklinическая характеристика синдрома Ландау-Клеффнера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2003; 103 (9): 16-27.
- Echenne B., Cheminal R., River F. Epileptic electroencephalographic abnormalities and

- developmental dysphasias: a study of 32 patients. *Brain Dev.* 1992; 14: 216-225.
- Fejerman N., Di Blasi A. M. Status epilepticus of benign partial epilepsies in children: report of two cases. *Epilepsia.* 1987; 28: 351-355.
- Scheffer I., Jones L., Pozzebon M. и соавт. Autosomal dominant rolandic epilepsy and speech dyspraxia: a new syndrome with anticipation. *Ann. Neurol.* 1995; 38/4: 633-642.
- Tuchman R. F., Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics.* 1997; 99: 560-566.
- Nass R., Gross A., Devinsky O. Autism and autistic epileptiform regression with occipital spikes. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 1998; 40: 453-458.
- Roulet-Perez E. R., Davidoff V., Despland P. A., Deonna T. Mental and behavioral deterioration of children with epilepsy and CSWS: acquired epileptic frontal syndrome. *Dev. Med. Child Neurol.* 1993; 35: 661-674.
- Холин А. А. Эпилептические энцефалопатии с электрическим статусом медленноволнового сна (ESES). Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 8 (1): 62-65.

References:

- Schwab R. S. A method of measuring consciousness in Petit Mal epilepsy. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1939; 89: 690-691.
- Landau W. M., Kleffner F. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology.* 1957; 7: 523-530.
- Patry G., Lyagoubi S., Tassinari C. A. Subclinical electrical status epilepticus induced by sleep in children. *Arch. Neurol.* 1971; 24: 242-252.
- Zenkov L. R. Non-paroxysmal epileptic disorders [Непароксизмальные эпилептические расстройства (in Russian)]. Moscow. 2007; 278 s.
- Karlov V. A. Epilepsy in children and adult women and men. A guide for doctors [Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей (in Russian)]. Moscow. 2010; 719 s.
- Mukhin K. Yu., Petrukhin A. S., Kholin A. A. Epileptic encephalopathies and similar

- syndromes in children [Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей (in Russian)]. Moscow. 2011; 680 s.
- Doose H., Baier W. K. Benign partial epilepsy and related conditions: multifactorial pathogenesis with hereditary impairment of brain maturation. *Eur. J. Pediatr.* 1989; 149: 152-158.
- Tassinari C. A., Cantalupo G., Rios-Pohl L., Giustina E. D., Rubboli G. Encephalopathy with status epilepticus during slow sleep: "the Penelope syndrome". *Epilepsia.* 2009; 50 (7): 4-8.
- Aicardi J., Chevrie J.-J. Atypical benign partial epilepsy of childhood. *Dev. Med. Child. Neurol.* 1982; 24: 281-292.
- Deonna T., Ziegler H. L., Despland P. A. Combined myoclonic – astatic and "benign" focal epilepsy of childhood ("atypical benign partial epilepsy of childhood"). A separate syndrome. *Neuropediatrics.* 1986; 17: 144-151.
- Martínez Bermejo A., Pascual Castroviejo I., López Martín V., Arcas J., Pérez Higuera A.

- Acquired aphasia syndrome with epilepsy (Landau-Kleffner syndrome) secondary to cerebral arteritis. 4 cases. *Neurologia.* 1989; 4 (8): 296-299.
- Deonna T. Acquired epileptiform aphasia in children (Landau – Kleffner syndrome). *J. Clin. Neurophysiol.* 1991; 8 (2): 288-298.
- Beaumanoir A. The Landau – Kleffner syndrome. In: Eds.: J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet и соавт. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence.* London: John Libbey. 1992; 231-244.
- Mukhin K. Yu., Kholin A. A., Petrukhin A. S., Glukhova L. Yu., Zaitseva M. N. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova.* 2003; 103 (9): 16-27.
- Echenne B., Cheminal R., River F. Epileptic electroencephalographic abnormalities and developmental dysphasias: a study of 32 patients. *Brain Dev.* 1992; 14: 216-225.
- Fejerman N., Di Blasi A. M. Status epilepticus of benign partial epilepsies in children: report of two cases. *Epilepsia.* 1987; 28: 351-355.

17. Scheffer I., Jones L., Pozzebon M. i soavt. Autosomal dominant rolandic epilepsy and speech dyspraxia: a new syndrome with anticipation. *Ann. Neurol.* 1995; 38/4: 633-642.
18. Tuchman R. F., Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics.* 1997; 99: 560-566.
19. Nass R., Gross A., Devinsky O. Autism and autistic epileptiform regression with occipital spikes. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 1998; 40: 453-458.
20. Roulet-Perez E.R., Davidoff V., Despland P.A., Deonna T. Mental and behavioral deterioration of children with epilepsy and CSWS: acquired epileptic frontal syndrome. *Dev. Med. Child Neurol.* 1993; 35: 661-674.
21. Kholin A. A. Epilepticheskie entsefalopatii s elektricheskim statusom medlennovolnovogo sna (ESES). *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya.* 2016; 8 (1): 62-65.

Сведения об авторах:

Холин Алексей Александрович – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. Тел. +7(926)5368725. E-mail: DrKholin@mail.ru

Заваденко Николай Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. Тел. +7(495)9369452. E-mail: zavadenko@mail.ru

Федонюк Инесса Дмитриевна – старший лаборант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ; врач-невролог отделения психоневрологии № 2 ФГБУ «РДКБ» МЗ РФ. Адрес: Ленинский проспект, д. 117, Москва, Россия, 117997. Тел: +7(916)3571876. E-mail: inessadoc@rambler.ru

Ильина Елена Степановна – старший лаборант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ; заведующая отделением психоневрологии № 2 ФГБУ «РДКБ» МЗ РФ. Адрес: Ленинский проспект, д. 117, Москва, Россия, 117997. Тел: +7(903)1526751. E-mail: doc_ilina_ec@mail.ru

About the authors:

Kholin Aleksei Aleksandrovich – MD, PhD, neurologist, neurophysiologist, Professor, the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. Tel.: +7(926)5368725. E-mail: DrKholin@mail.ru.

Zavadenko Nikolay Nikolaevich – MD, PhD, neurologist, Professor, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. Tel.: +7(495)9369452. E-mail: zavadenko@mail.ru.

Fedonyuk Inessa Dmitrievna – MD, senior assistant, the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov; neurologist in the Department of Psychoneurology № 2, Russian Children's Clinical Hospital. Address: Leninskiy Prospect, 117, Moscow, Russia, 117997. Tel.: +7(916)3571876. E-mail: inessadoc@rambler.ru.

Il'ina Elena Stepanovna – MD, senior assistant, the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov; Head of the Department of Psychoneurology № 2, Russian Children's Clinical Hospital. Address: Leninskiy Prospect, 117, Moscow, Russia, 117997. Тел: +7(903)1526751. E-mail: doc_ilina_ec@mail.ru.