

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

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2018 Том 10 №1



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2018 Vol. 10 №1

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Эпилептические энцефалопатии с электрическим эпилептическим статусом медленноволнового сна (ESES): диагностика и фармакотерапия

Холин А. А.^{1,2}

¹ *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Островитянова, 1, Москва 117997, Россия)*

² *Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ленинский проспект, 117, Москва 117513, Россия)*

Резюме

Электрический эпилептический статус медленноволнового сна (Electrical status epilepticus of slow sleep – ESES) представляет собой ЭЭГ-паттерн продолженной (85–100%) диффузной эпилептиформной активности на ЭЭГ сна. Морфология эпилептиформных комплексов соответствует так называемым «доброкачественным эпилептиформным разрядам детства» («ДЭРД»). Эпилепсия с ESES («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. В лечении эпилептических энцефалопатий применяются вальпроаты, леветирацетам, этосуксимид, сульиаи, топирамат, зонисамид, а также бензодиазепины в моно- и рациональной комбинированной терапии. Леветирацетам показал высокую эффективность у 67,6% пациентов с ESES (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 только у 20,6% (n=7) пациентов. Однако аггравация эпилептических приступов и эпилептиформных разрядов на ЭЭГ обнаруживалась у 11,8% (n=4) пациентов. Наиболее эффективными комбинациями антиэпилептических препаратов являются сочетания леветирацетама с вальпроатами и леветирацетама с этосуксимидом. При наличии эпилептогенного структурного дефекта в фармакорезистентных случаях эпилепсии с паттерном ESES целесообразно хирургическое лечение.

Ключевые слова

Эпилептические энцефалопатии, электрический статус медленноволнового сна, доброкачественные эпилептиформные разряды детства, ДЭРД, антиэпилептические препараты, АЭП.

Статья поступила: 15.12.2017 г.; в доработанном виде: 26.01.2018 г.; принята к печати: 29.03.2018 г.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Для цитирования

Холин А. А. Эпилептические энцефалопатии с электрическим эпилептическим статусом медленноволнового сна (ESES): диагностика и фармакотерапия. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018; 10 (1): 63-71. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.1.063-071.

Epileptic encephalopathies with electrical status epilepticus of slow-wave sleep (ESES): diagnosis and pharmacotherapy

Kholin A. A.

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia)

² Russian Children Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia (117 Leninskii prospekt, Moscow 117513, Russia)

Summary

Electrical status epilepticus of slow sleep (ESES) is a sleep EEG pattern with a continuous (85-100%) diffuse epileptiform activity. The morphology of these 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 continuous spike-wave activity during slow wave sleep. This group of epilepsies also includes Pseudo-Lennox syndrome, Landau-Kleffner syndrome, autistic epileptiform regression and some others. Usually, the ESES pattern correlates with the severity of cognitive deficit in epileptic children. The list of anti-epileptic drugs (AEDs) used in pharmacotherapy of epileptic encephalopathies includes valproates, levetiracetam, ethosuximide, sulthiame, topiramate, zonisamide and benzodiazepines; those are given in monotherapy or rationalized combined therapy. Levetiracetam was highly effective in 67.6% of patients with ESES (n=23); among them, two cases of clinical and EEG remission during the pre-puberty period, nine cases of clinical remission and 12 cases with a significant decrease in seizures and epileptiform discharges. In 20.6% of patients (n=7), the pharmacotherapy showed low efficacy. In 11.8% of patients (n=4), aggravation of the disease was noted. Combinations of levetiracetam with valproates and levetiracetam with ethosuximide were found the most effective AEDs. In the cases of epileptogenic structural defect that underlines drug-resistant epilepsy with ESES, neurosurgical intervention is recommended.

Key words

Epileptic encephalopathies, electrical status epilepticus in slow wave sleep, ESES, benign epileptiform discharges of childhood, BEDC, antiepileptic drugs, AED.

Received: 15.12.2017; **in the revised form:** 26.01.2018; **accepted:** 29.03.2018.

Conflict of interests

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

For citation

Kholin A. A. Epileptic encephalopathies with electrical status epilepticus of slow-wave sleep (ESES): diagnosis and pharmacotherapy. *Epilepsy and paroxysmal conditions. [Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya]*. 2018; 10 (1): 63-71 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.1.063-071.

Corresponding author

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

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

Определение

Эпилептические энцефалопатии определяются как патологические состояния, при которых эпилептиформная активность сама по себе приводит к прогрессирующему нарушению функции мозга [1]. Таким образом, не только частые эпилептические приступы, но и сама эпилептическая активность на ЭЭГ вносит свой вклад в когнитивные и поведенческие нарушения, а также возможны варианты с отсутствием клинических эпилептических приступов. При этом глобальный или избирательный (частичный/парциальный) дефекты указанных функций мо-

гут нарастать со временем. По тяжести проявлений эпилептические энцефалопатии представляют собой спектр состояний и могут наблюдаться при различных формах эпилепсии и в любом возрасте. Наиболее неблагоприятными приступами по влиянию на когнитивные функции являются тонические спазмы, атипичные абсансы, негативный эпилептический миоклонус, статус миоклонических приступов и атипичных абсансов. Степень выраженности когнитивных и/или двигательных нарушений, как правило, зависит от экспрессии эпилептиформных разрядов. Однако регресс развития или его плато может пред-

шествовать и эпилептическим приступам, и эпилептиформной активности на ЭЭГ, поэтому на конгрессе Международной Противоэпилептической Лиги в 2017 г. в Барселоне был закреплён термин «developmental and epileptic encephalopathy» (энцефалопатия развития и эпилептическая энцефалопатия) [2,3].

Электрический эпилептический статус медленно-волнового сна

Электрический эпилептический статус медленно-волнового сна (electrical status epilepticus of slow sleep, ESES) представляет собой ЭЭГ-паттерн продолженной диффузной эпилептиформной активности на ЭЭГ сна, занимающей 85-100% записи (индекс эпилептиформных разрядов – высокий). Морфология эпилептиформных комплексов идентична так называемым «доброкачественным эпилептиформным разрядам детства» («ДЭРД»). Эпилепсия с ESES («синдром Пенелопы») является одной из форм возраст-зависимых эпилептических энцефалопатий с феноменом продолженной пик-волновой активности медленно-волнового сна. Эта группа эпилепсий также включает синдромы псевдо-Леннокса, Ландау-Клеффнера, аутистический эпилептиформный регресс и ряд других. Экспрессия паттерн ESES на ЭЭГ, как правило, коррелирует со степенью тяжести когнитивного дефицита у детей [4,5].

Обзор проблемы

Симптомокомплекс приобретенных нарушений высших психических функций у детей, ассоциированный с выраженной эпилептиформной активностью на ЭЭГ, представляет серьезную проблему в неврологии и эпилептологии детского возраста. При этом у пациентов могут даже отсутствовать клинические эпилептические приступы.

Schwab R.S. в 1939 г., а затем Landau W.M. и Kleffner F.R. в 1957 г. показали возможность влияния на высшие психические функции продолженных интериктальных эпилептиформных разрядов на ЭЭГ [6,7]. Марсельская группа эпилептологов (Petry G., Lyagoubi S., Tassinari C.A.) 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» [8].

Таким образом, эпилептических приступов может не быть, а эпилепсия диагностируется на основании наличия продолженной диффузной эпилептиформной активности на ЭЭГ в сочетании с нарушением высших корковых функций. При этих состояниях страдают три составляющие: собственно когнитивные функции (память, внимание, скорость реакции и выполнения команд, способность к усвоению ново-

го материала), речевые функции (сенсорная и моторная афазия) и поведение.

В настоящее время не существует точной дефиниции данной группы состояний, признанной всеми неврологическими школами. 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 [5]. Л.Р. Зенков применил для данных состояний термин «эпилептическая дисфункция головного мозга», а также «приобретенный эпилептический нейропсихологический синдром», предполагающий нейропсихологические нарушения, связанные с постоянными разрядами эпилептиформной активности в ЭЭГ [9]. 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» [10].

Согласно концепции «врожденного нарушения процессов созревания мозга», предложенной в 1989 г. Н. Doose и W.K. Baier, существует генетически детерминированное нарушение созревания головного мозга во внутриутробном периоде [11]. 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 диполь, состоящий из: 1) препозитивного компонента; 2) негативного пикового компонента; 3) позитивной острой-волны; 4) негативного медленно-волнового компонента; 5) позитивного медленно-волнового компонента. Для классического «роландического» комплекса «ДЭРД» по тангенциальной оси характерен максимум позитивности над вертексом и негативности, выраженной в центрально-темпоральной области, а по лонгитудинальной оси отмечается 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 медленно-волнового сна (паттерн CSWS), а также с явлениями электрического эпилептического статуса медленно-волнового сна (паттерн ESES) в случаях диффузного характера подобных разрядов высокого индекса (85-100% записи).



Рисунок 1. Больная М.Э., 11 лет.

Синдром ESES с формированием клиники приобретенного лобного синдрома. Запись ЭЭГ сна. В структуре паттерна ESES наблюдается переднелобное преобладание синхронизированных эпилептиформных разрядов по морфологии типа так называемых «ДЭРД».

Figure 1. Patient M.E., 11 years old.

ESES syndrome with clinical symptoms of acquired frontal syndrome. Sleep EEG activity. The ESES patterns show a frontal predominance of synchronized epileptiform discharges with the morphology similar to that of BEDC.

Замечено, что в зависимости от доминирования эпилептиформной активности на ЭЭГ в проекции определенных областей коры больших полушарий, выявляются различные клинические фенотипы:

- **Фронтальное преобладание** разрядов (**рис. 1**) характерно для приобретенного лобного синдрома; наличия психических нарушений в виде аутистического, психопатоподобного или шизофреноподобного поведения.

- **Темпоральное преобладание** (**рис. 2**) наблюдается при приобретенной эпилептической афазии (синдром Ландау – Клеффнера), а также наблюдается глобальное нарушение речевых функций в случае раннего дебюта.

- **Центральное преобладание** (**рис. 3**) – моторные нарушения (перманентный парез, атаксия); наличие приступов в виде негативного миоклонуса (вариант синдрома псевдо-Леннокса); глобальное нарушение когнитивных функций.

- **Париетальное преобладание** – возникновение нарушений гнозиса и праксиса; дискалькулия, синдром Герстманна (дисграфия/аграфия, дис-/акалькулия, дис-/алексия, пальцевая агнозия, право-левая дезориентация).

- **Окципитальное преобладание** определяет аутистическое поведение и наличие корковых нарушений зрения.

Эпилептические синдромы с паттерном ESES

Синдром электрического эпилептического статуса медленноволнового сна (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 нейропсихологических нарушений, как правило, с сочетанием разных типов эпилептических приступов как фокальных, так и би-

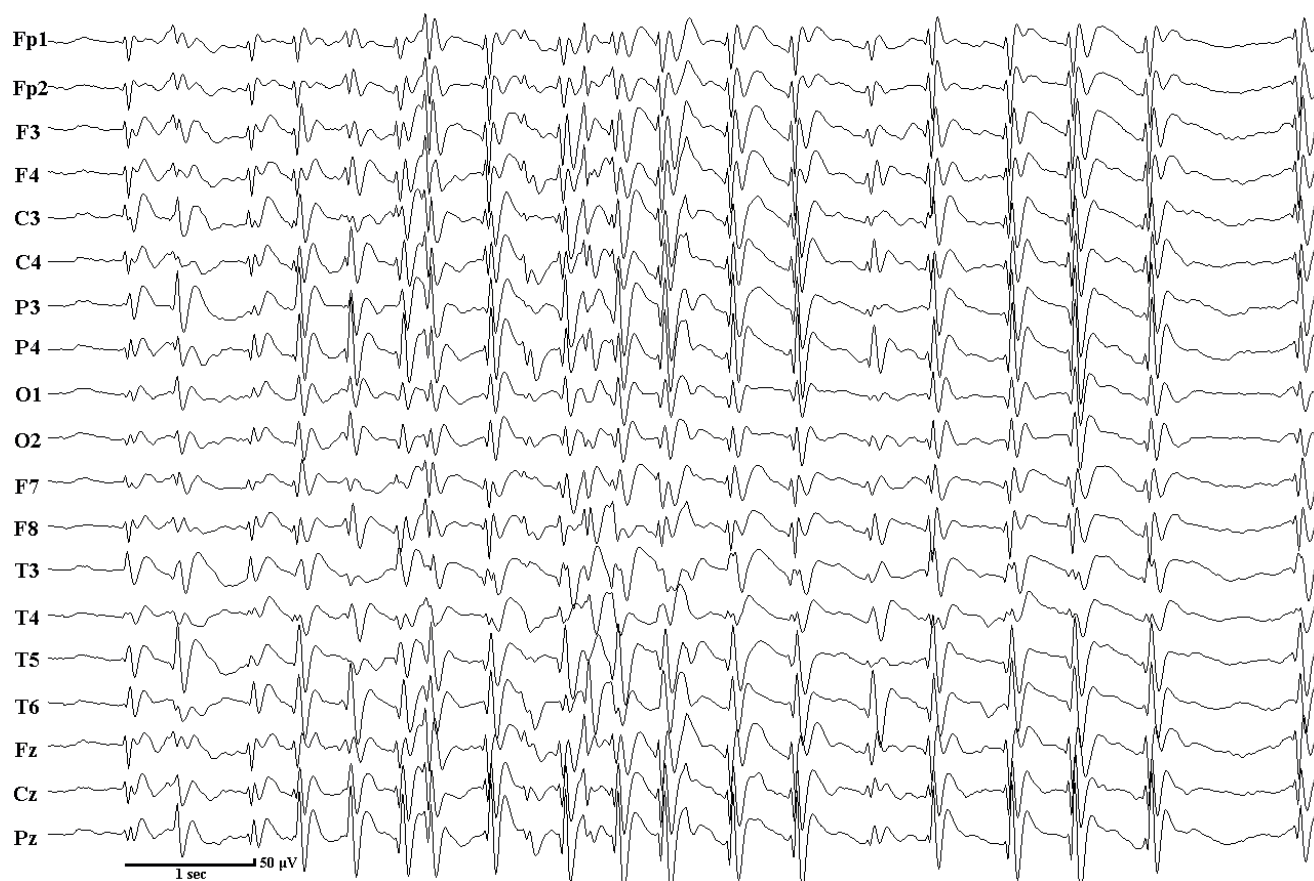


Рисунок 2. Больной Л.Э., 6 лет.

Синдром Ландау-Клеффнера. Запись ЭЭГ сна. Наблюдается височное и височно-теменное преобладание эпилептиформных разрядов по типу «ДЭРД» в структуре диффузного паттерна ESES.

Figure 2. Patient L.E., 6 years old.

Landau-Kleffner syndrome. Sleep EEG activity. There is a temporal and temporal parietal predominance of epileptiform discharges of the BEDC type in the structure of the diffuse ESES pattern.

латеральных тонических и тонико-клонических приступов, возникающих во сне, и атипичных абсансов в бодрствовании (при этом приступы имеют так называемый «псевдогенерализованный» характер). 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 [4].

Синдром псевдо-Леннокса – 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» [12]. В 1986 г. описан в немецкоязычной литературе Deonna T. и соавт. с последующим определением дефиниции «синдром псевдо-Леннокса» [13]. 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 и частота такого неблагоприятного течения составляет 1-5,5% от всех случаев идиопатической фокальной эпилепсии детства с центрально-темпоральными спайками [5,14].

Синдром Ландау-Клеффнера – заболевание из группы возраст-зависимых эпилептических энцефалопатий с феноменом продолженной пик-волновой активности в фазу медленного сна, прояв-



Рисунок 3. Больной Г.В., 6 лет.

Синдром псевдо-Леннокса. Запись ЭЭГ сна. Наблюдается преимущественно фронтально-центрально-темпоральное преобладание эпилептиформных разрядов по типу «ДЭРД», склонных к диффузному распространению, с формированием паттерна ESES.

Figure 3. Patient G. V., 6 years old.

Pseudo-Lennox syndrome. Sleep EEG activity. The frontal-central-temporal predominance of epileptiform discharges of the BEDC type with a trend to diffuse propagation along with the development of the ESES pattern is seen.

ляющееся 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 [4,5,15]. Эпилептические приступы являются важным, но не облигатным симптомом. Встречаются у 50–80% больных [16–18]. 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). 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-астатические (за счет негативного эпилептического миоклонуса) и билатеральные тонико-клонические [5,18].

Кроме того, опубликованы описания следующих эпилептических заболеваний (синдромов), сопровождающихся речевыми и поведенческими нарушениями:

– *Эпилептическая дисфазия с ранним дебютом.* Впервые была описана Echenne B. и соавт. в 1992 г. на основании анализа 32 схожих случаев [19].

– *Аутосомно-доминантная роландическая эпилепсия с речевой диспраксией* была подробно описана Scheffer I. и соавт. в 1995 г. на основании наблюдения австралийской семьи (девять пациентов в трех поколениях). Данная форма эпилепсии сочетает в себе признаки роландической эпилепсии и речевые расстройства, наследуется по аутосомно-доминантному типу [20].

– *Детский аутистический эпилептиформный регресс* – развитие тяжелых коммуникативных нарушений у детей в результате постоянной продолженной эпилептиформной активности на ЭЭГ [21,22].

– *Приобретенный эпилептический лобный синдром*. Roulet-Perez E. и соавт. в 1993 г. впервые описали данный симптомокомплекс интеллектуально-мнестических и поведенческих расстройств у четырех больных с паттерном ESES [23].

Наблюдается также атипичное течение ряда идиопатических фокальных эпилепсий с повышением индекса эпилептиформных разрядов на ЭЭГ до высокого с присоединением когнитивных проблем. Возможны также атипичные микст-формы эпилепсии, сочетающие в себе генуинный и структурный компоненты – так называемые явления «двойной патологии».

Лечение эпилепсий с ESES

В лечении эпилептических энцефалопатий с паттернами по типу так называемых «ДЭРД» на ЭЭГ и явлениями электрического статуса медленноволнового сна (ESES) препаратами выбора являются вальпроаты, леветирацетам, этосуксимид и сульиами в моно- и рациональной комбинированной терапии. Возможно также применение топирамата и зонисамида. При резистентности к указанным группам принимается решение вопроса о терапии бензодиазепинами. Альтернативной является пульс-терапия кортикостероидами. При решении вопроса о применении противоэпилептических препаратов у данной группы пациентов следует помнить о возможностях аггравации явлений ESES, эпилептического миоклонуса и атипичных абсансов (в т.ч. *de novo*) под влиянием препаратов карбамазепиновой группы и окскарбазепина, а также негативный эффект высоковероятен на фоне приема гидантоинов и барбитуратов [5,24,25].

На основании анализа эффективности и безопасности применения топирамата у больных эпилепсией (722 пациента) за период 2002-2012 гг. на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики п/ф РНИМУ им. Н. И. Пирогова и в отделении ПНО-2 РДКБ касательно случаев эпилепсий с паттерном ESES были получены следующие результаты:

- Синдром псевдо-Леннокса (n=9) – ремиссия приступов наблюдалась у четырех пациентов, урежение приступов – у одного, отсутствие эффекта – у двух, аггравация приступов – у двух пациентов;

Синдром Ландау-Клеффнера (топирамат применялся только у двух пациентов) – урежение приступов и разрядов – у одного и отсутствие эффекта – у другого ребенка;

Синдром эпилепсии с ESES (n=12) – ремиссия приступов наблюдалась у двух пациентов, урежение приступов и разрядов – у трех, отсутствие эффекта – у шести, аггравация приступов и эпилептиформных разрядов – у одного пациента;

Когнитивные эпилептиформные дезинтеграции с ESES (n=11) – существенное снижение эпилептиформных разрядов – у восьми пациентов, отсутствие эффекта – у одного и аггравация разрядов – у двух детей [26].

Выявленные результаты свидетельствуют о необходимости осторожной тактики применения топирамата при эпилепсиях с ESES.

Эффективность и безопасность применения леветирацетама при формах эпилепсии с явлениями ESES были продемонстрированы в ходе исследования, проводившегося за период с 2010 по 2016 г. на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики п/ф РНИМУ им. Н. И. Пирогова и в отделении ПНО-2 РДКБ. Было проведено динамическое наблюдение за 34 детьми с паттерном ESES на ЭЭГ (14 мальчика и 20 девочек), получавших леветирацетам. У пациентов 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 одна девочка с аутистическим эпилептиформным регрессом. Все дети получали леветирацетам в терапевтических дозах, варьирувавших в пределах от 20 до 80 мг/кг/сут. Подавляющее большинство пациентов получали леветирацетам 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 – двое детей (5,9%) и одна девочка с аутистическим эпилептиформным регрессом – в качестве монотерапии (2,9%). Леветирацетам показал высокую эффективность у 67,6% (n=23) пациентов – 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 лишь у 20,6% (n=7) пациентов. Однако у 11,8% (n=4) пациентов обнаруживалась аггравация эпилептических приступов и эпилептиформных разрядов на ЭЭГ, 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. Данный факт свидетельствует о необходимости наиболее раннего

контроля результатов терапии леветирацетама у данного контингента больных. Агравационный эффект нивелировался отменой леветирацетама, а в случае дозозависимой аггравации – снижением дозы препарата. Прочие негативные эффекты были отмечены лишь у четырех детей (11,8%) (три случая психомоторного возбуждения и нарушения сна и один случай аллергической сыпи). В ходе исследования было показано, что наиболее эффективными комбинациями антиэпилептических препаратов при эпилепсии с ESES были сочетания леветирацетама с вальпроатами и этосуксимидом [27].

Особо следует подчеркнуть, что появилась жидкая форма леветирацетама отечественного производства – Леветинол в сиропе. Это важно для применения препарата у маленьких детей и пациентов с нарушением бульбарной иннервации при проблемах приема таблетированных форм препаратов.

Является весьма дискуссионным вопрос целесообразности и эффективности применения ноотропных препаратов у детей с паттерном ESES. Тем не менее в ходе исследования эффективности и безо-

пасности применения пептидэргического препарата Кортексин при детском церебральном параличе в сочетании с эпилепсией у группы детей с эпилептической энцефалопатией с ESES (n=7) были получены следующие результаты: урежение приступов и/или эпилептиформных разрядов на ЭЭГ в сочетании с улучшением двигательных функций отмечено у трех (42,8%) детей, урежение приступов без влияния на моторные функции – у одного (14,3%) ребенка, улучшение двигательных функций без влияния на приступы и эпилептиформные разряды – у одного (14,3%), отсутствие ответа на терапию – у двух (28,6%) детей; аггравации эпилептиформных разрядов и приступов не отмечалось [28].

В случаях фармакорезистентности с наличием эпилептогенного структурного дефекта и, соответственно, симптоматического характера 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.

Литература:

- Engel J. R., International League Against Epilepsy (ILAE). A Proposed Diagnostic Schema for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy. *Epilepsia*. 2001; 42 (6): 796-803.
- Scheffer I. E., Berkovic S., Capovilla G., Connolly M. B., French J., Guilhoto L., Hirsch E., Jain S., Mathern G. W., Moshé S. L., Nordli D. R., Perucca E., Tomson T., Wiebe S., Zhang Y. H., Zuberi S. M. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58 (4): 512-521. DOI: 10.1111/epi.13709.
- Fisher R. S., Cross J. H., French J. A., Higurashi N., Hirsch E., Jansen F. E., Lagae L., Moshé S. L., Peltola J., Roulet Perez E., Scheffer I. E., Zuberi S. M. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58 (4): 522-530. DOI: 10.1111/epi.13670.
- 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.
- Мухин К. Ю., Петрухин А. С., Холин А. А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М. 2011; 680 с.
- 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. Пароксизмальные эпилептические расстройства. М. 2007; 278 с.
- Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. М. 2010; 719 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.
- 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.
- Fejerman N., Caraballo R., Tenenbaum S. Atypical evolutions of benign localization – related epilepsies in children: are they predictable? *Epilepsia*. 2000; 41 (4): 380-390.
- 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. 1992; 231-244.
- Мухин К. Ю., Холин А. А., Петрухин А. С., Глухова Л. Ю., Зайцева М. Н. Электроклиническая 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.
- 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.
- Guerrini R., Belmonte A., Genton P. Antiepileptic drugs-induced worsening of seizures in children. *Epilepsia*. 1998; 39 (3): 2-10.
- Холин А. А. Эпилептические энцефалопатии с электрическим статусом медленноволнового сна (ESES). Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 8 (1): 62-65. DOI: 10.17749/2077-8333.2016.8.1.062-065.
- Холин А. А., Заваденко Н. Н., Ильина Е. С., Федонюк И. Д., Колпакчи Л. М., Халилов В. С., Косякова Е. С. Зависимость

эффективности и безопасности топирамата от возраста пациентов и форм эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2013; 113 (4-2): 45-51.

27. 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.

28. Холин А. А., Заваденко Н. Н., Ильина Е. С., Колпакчи Л. М., Федонюк И. Д.,

Есипова Е. С. Пептидергическая ноотропная терапия при детском церебральном параличе в сочетании с эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2017; 117 (9): 37-42. DOI: 10.17116/jnevro20171179137-42.

References:

- Engel J. R., International League Against Epilepsy (ILAE). A Proposed Diagnostic Schema for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy. *Epilepsia*. 2001; 42 (6): 796-803.
- Scheffer I. E., Berkovic S., Capovilla G., Connolly M. B., French J., Guilhoto L., Hirsch E., Jain S., Mathern G. W., Moshé S. L., Nordli D. R., Perucca E., Tomson T., Wiebe S., Zhang Y. H., Zuberi S. M. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58 (4): 512-521. DOI: 10.1111/epi.13709.
- Fisher R. S., Cross J. H., French J. A., Higurashi N., Hirsch E., Jansen F. E., Lagae L., Moshé S. L., Peltola J., Roulet Perez E., Scheffer I. E., Zuberi S. M. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58 (4): 522-530. DOI: 10.1111/epi.13670.
- 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.
- Muhin K. Ju., Petruhin A. S., Kholin A. A. Epileptic encephalopathies and similar syndromes in children [Jepilepticheskie jencefalopatii i shozhie sindromy u detej (in Russian)]. Moscow. 2011; 680 s.
- 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 [Neparokszimal'nye jepilepticheskie rasstrojstva (in Russian)]. Moscow. 2007; 278 s.
- Karlo V. A. Epilepsy in children and adult women and men. A guide for doctors [Jepilepsija u detej i vzroslyh zhenshin i muzhchin. *Rukovodstvo dlja vrachej* (in Russian)]. Moscow. 2010; 719 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.
- 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.
- Fejerman N., Caraballo R., Tenenbaum S. Atypical evolutions of benign localization – related epilepsies in children: are they predictable? *Epilepsia*. 2000; 41 (4): 380-390.
- 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 i soavt. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. London. 1992; 231-244.
- Muhin K. Ju., Kholin A. A., Petruhin A. S., Gluhova L. Ju., Zajceva M. N. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova* (in Russian). 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.
- 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.
- 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.
- Guerrini R., Belmonte A., Genton P. Antiepileptic drugs-induced worsening of seizures in children. *Epilepsia*. 1998; 39 (3): 2-10.
- Kholin A. A. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. (in Russian). 2016; 8 (1): 62-65. DOI: 10.17749/2077-8333.2016.8.1.062-065.
- Kholin A. A., Zavadenko N. N., Il'ina E. S., Fedonjuk I. D., Kolpakchi L. M., Halilov V. S., Kosjakova E. S. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova*. 2013; 113 (4-2): 45-51.
- Kholin A. A., Zavadenko N. N., Fedonjuk I. D., Il'ina E. S. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. (in Russian). 2017; 9 (2): 21-28. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.2.021-028.
- Kholin A. A., Zavadenko N. N., Il'ina E. S., Kolpakchi L. M., Fedonjuk I. D., Esipova E. S. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova*. 2017; 117 (9): 37-42. DOI: 10.17116/jnevro20171179137-42.

Сведения об авторе:

Холин Алексей Александрович – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России; детский невролог, эпилептолог, клинический нейрофизиолог отделения психоневрологии №2 ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России. E-mail: DrKholin@mail.ru.

About the author:

Kholin Aleksei Aleksandrovich – MD, PhD, Neurologist, Neurophysiologist, Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, the Pirogov Russian National Research Medical University; Russian Children Clinical Hospital. E-mail: DrKholin@mail.ru.