

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.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. 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.

Редакционная коллегия:**Председатель редакционной коллегии**
Евгений Иванович ГУСЕВ
академик РАН, профессор**Главный редактор****Гагик Норайрович АВАКЯН**

заслуженный деятель науки РФ, профессор

Зам. главного редактора**Сергей Георгиевич БУРД**, профессор**Члены редакционной коллегии:**профессор **С.К. Акшулаков** (Казахстан)профессор **О.Л. Бадалян**профессор **Е.Д. Белоусова**профессор **Э.И. Богданов**профессор **Н. Вайчене-Магистрис** (Литва)профессор **П.Н. Власов**профессор **Т.А. Воронина**профессор **А.Б. Гехт**профессор **С.А. Громов**профессор **С.А. Гроппа** (Молдавия)профессор **В.И. Гузева**профессор **Т.В. Докукина** (Белоруссия)профессор **А.Е. Дубенко** (Украина)профессор **В.В. Евстигнеев** (Белоруссия)профессор **Н.Н. Заваденко**профессор **В.П. Зыков**профессор **В.В. Калинин**член-корр. РАН, профессор **В.А. Карлов**профессор **М.Я. Киссин**профессор **С.В. Котов**профессор **А.В. Лебедева**профессор **М.А. Луцкий**профессор **М.Р. Магистрис** (Швейцария)профессор **Е.Н. Маджидова** (Узбекистан)профессор **В.А. Михайлов**профессор **К.Ю. Мухин**профессор **М.Ю. Никанорова** (Дания)член-корр. РАН, профессор **М.М. Одинак**профессор **А.С. Петрухин**профессор **Р.А. Рахмонов** (Таджикистан)академик РАН, профессор **А.А. Скородец**профессор **Н.Н. Спирин**профессор **А.А. Суфианов**профессор **Г.Р. Табеева**профессор **Н. Татишвили** (Грузия)Член-корр. НАН РА, профессор **В.О. Топузян**
(Армения)профессор **А.И. Федин**

Включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК

Включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ); сведения о журнале публикуются на интернет-сайте Российской универсальной научной электронной библиотеки (РУНЭБ) www.elibrary.ru

Реферируется Всероссийским институтом научной и технической информации Российской академии наук (ВИНИТИ РАН); сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory»

Специализированное рецензируемое издание для специалистов здравоохранения

Тираж 5000

ISSN 2077-8333

Содержание:

Обращение главного редактора журнала д.м.н., проф. Г.Н. Авакяна	3
Новости	4
Оригинальные статьи	
Авакян Г.Н., Авакян Г.Г. Трансформации эпилептической системы. Состояние вопроса и возможности решения проблемы	6
Холин А.А., Заваденко Н.Н., Федонюк И.Д., Ильина Е.С. Эффективность и безопасность применения леветирacetамa у детей с электрическим эпилептическим статусом медленноволнового сна (electrical status epilepticus during slow-wave sleep – ESES)	21
Гнездицкий В.В., Корепина О.С., Карлов В.А., Новоселова Г.Б. Патологические знаки эпилептической и неэпилептической природы, выявляемые при бодрствовании и во сне во время амбулаторного и палатного мониторинга ЭЭГ: проблемы интерпретации	30
Клинические случаи	
Одинцова Г.В., Куралбаев А.К., Нездоровина В.Г., Абрамов К.Б., Павловская М.Е., Телегина А.А., Берснев В.П. Хирургическое лечение височной эпилепсии: проблемы и эффективность (на примере клинического случая)	41
Чебаненко Н.В., Миронов М.Б., Бурд С.Г., Кудрявцева О.И., Саржина М.Н., Гунченко М.М., Красильщикова Т.М., Батышева Т.Т. Дифференциальная диагностика эпилептических приступов при криптогенной фокальной лобной эпилепсии и психогенных неэпилептических пароксизмах (клинический случай)	50
Экспериментальная эпилептология	
Гайдуков И.О., Литвинова С.А., Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Жмуренко Л.А., Мокров Г.В., Авакян Г.Г., Кутепова И.С. Исследование противосудорожного действия производного оксима 4-бензоилипиридина (ГИЖ-298) и вальпроевой кислоты на модели эпилептического статуса у крыс с кобальт-индуцированным очагом	57
Обзоры литературы	
Войтенков В.Б., Горелик Е.Ю., Скрипченко Н.В., Клишкин А.В. Вызванные потенциалы головного мозга у детей с пароксизмальными состояниями	67
Охупкина Т.Г., Горчханова З.К., Шулякова И.В., Ильина Е.С., Мичурина Е.С., Белоусова Е.Д. Современные представления о синдроме Веста	74
Резолюция	
Резолюция круглого стола с участием экспертов в области лечения эпилепсии и руководителей Комитета здравоохранения Ленинградской области в рамках Всероссийской медико-социальной программы «Внимание – эпилепсия!»	91

Руководитель проекта – Е.В. Диевская
Шеф-редактор – Е.Н. Стойнова
Выпускающий редактор – Н.А. РамосИздатель: ООО «Ирбис»
Тел. (495) 649-54-95
www.epilepsia.ru; e-mail: info@irbis-1.ruЗарегистрирован в Государственном Комитете РФ по печати
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-34885
Отсутствует плата за опубликование рукописей аспирантов.
Передача материалов номера без письменного разрешения редакции запрещена.

Данное издание, выполненное и опубликованное ООО «ИРБИС», содержит статьи, предназначенные для медицинских работников в России. Все права сохранены. Ни одна часть данной публикации не может быть воспроизведена, сохранена в поисковой системе или передана любым способом в любой форме (электронной, механической, путем копирования, записи или иным способом) без предварительного письменного разрешения ООО «ИРБИС» относительно преимущественных прав, только если это специально не разрешено законом.

Дизайнер – В.Ю. Андреева
Корректор – Н.И. Кононова
Интернет версия – В.Н. Костров, Т.А. ДорошенкоАдрес редакции:
125190, Москва, Ленинградский проспект, д. 80, корп. 66Редакция не несет ответственности за достоверность информации, опубликованной в рекламных материалах. Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 42340
Информация о подписке – тел.: (495) 680-90-88, (495) 680-89-87; e-mail: public@akc.ru

ООО «ИРБИС» и редакция издания не имеют никакого отношения к упоминаемым торговым маркам, коммерческим продуктам и организациям, а также к включенной в данное издание рекламе. Использование зарегистрированных названий и торговых марок в данном издании не означает, даже в отсутствие специального положения, что данные названия освобождаются от подчинения соответствующим законам и правилам, в связи с чем доступны для всеобщего использования. Ответственность за использование и дозирование препаратов, информация

о которых приводится в данном издании, так же как и за интерпретацию опубликованных материалов, полностью лежит на практикующем враче. ООО «ИРБИС» и редакция издания не могут нести какой-либо ответственности по возникающим вследствие этого заявлениям об ущербе или другим последствиям. Пожалуйста, информируйте ООО «ИРБИС» и редакцию издания о любых ошибках. Приводящиеся в опубликованных в данном издании статьи суждения принадлежат авторам статей и необязательно отражают мнение издателя.

Editorial Board:

Editorial Board Chairperson

Eugene Ivanovich GUSEV

Academician of the Russian Academy
of Sciences, Professor

Editor-in-Chief

Gagik Norairovich AVAKYAN

The Honoured Scientist
of Russian Federation, Professor

Deputy Editor-in-Chief

Sergey Georgievich BURD

Professor

Editorial Board Members:

Professor **S.K. Akshulakov** (Kazakhstan)

Professor **O.L. Badalyan**

Professor **E.D. Belousova**

Professor **E.I. Bogdanov**

Professor **A.E. Dubenko** (Ukraine)

Professor **T.V. Dokukina** (Belarus)

Professor **A.I. Fedin**

Professor **A.B. Guekht**

Professor **S.A. Gromov**

Professor **S.A. Groppa** (Moldova)

Professor **V.I. Guzeva**

Professor **V.V. Evstigneev** (Belarus)

Professor **V.V. Kalinin**

Associate Member of the Russian Academy

of Sciences, Professor **V.A. Karlov**

Professor **M.Ya. Kissin**

Professor **S.V. Kotov**

Professor **A.V. Lebedeva**

Professor **M.A. Lutsky**

Professor **M.R. Magistris** (Switzerland)

Professor **Y.N. Madjidova** (Uzbekistan)

Professor **V.A. Mikhailov**

Professor **K.Yu. Mukhin**

Professor **M.Yu. Nikanorova** (Denmark)

Associate Member of the Russian Academy

of Sciences, Professor **M.M. Odinak**

Professor **A.S. Petrukhin**

Professor **R.A. Rakhmonov** (Tajikistan)

Academician of the Russian Academy

of Sciences, Professor **A.A. Skoromets**

Professor **N.N. Spirin**

Professor **A.A. Sufianov**

Professor **G.R. Tabeeva**

Professor **N. Tatishvili** (Georgia)

Associate Member of the Armenian Academy

of Sciences, Professor **V.O. Topuzyan** (Armenia)

Professor **N. Vaiciene-Magistris** (Lithuania)

Professor **P.N. Vlasov**

Professor **T.A. Voronina**

Professor **N.N. Zavadenko**

Professor **V.P. Zykov**

The journal is included in Russian Science Citation
Index (RSCI); Journal data are published on website
of Russian General Scientific Electronic Library
www.elibrary.ru

Journal is reviewed by Russian Institute
of Scientific and Technical Information
of Russian Science Academy; Journal data
are annually published in international
information system of periodical and serial
publications «Ulrich's Periodicals Directory»

Specialized title for experts of public
health services

5000 copies

ISSN 2077-8333

Contents:

<i>Editorial of Editor-in-Chief prof. G.N. Avakyan</i>	3
News	4
Original articles	
Avakyan G. N., Avakyan G. G. <i>Transformation of the epileptic system. Current status of the problem and possible ways to solve it</i>	6
Kholin A. A., Zavadenko N. N., Fedonyuk I. D., Il'ina E. S. <i>Efficiency and safety of levetiracetam in children with electrical status epilepticus during slow-wave sleep (ESES)</i>	21
Gnezditkiy V. V., Korepina O. S., Karlov V. A., Novoselova G. B. <i>Pathological signs of epileptic and non-epileptic origin detected in awake/sleep EEG patterns during outpatient and inpatient monitoring: problems of interpretation</i>	30
Case studies	
Odintsova G. V., Kuralbaev A. K., Nezdorovina V. G., Abramov K. B., Pavlovskaya M. E., Telegina A. A., Bersnev V. P. <i>Surgical treatment of temporal epilepsy: problems and effectiveness (a clinical case)</i>	41
Chebanenko N. V., Mironov M. B., Burd S. G., Kudrayvtzeva O. I., Sarzhina M. N., Gunchenko M. M., Krasilshikova T. M., Batysheva T. T. <i>Differential diagnosis of epileptic seizures in cryptogenic focal frontal lobe epilepsy versus psychogenic non-epileptic paroxysms (a case report)</i>	50
Experimental epileptology	
Gaydukov I. O., Litvinova S. A., Voronina T. A., Nerobkova L. N., Zhmurenko L. A., Mokrov G. V., Avakyan G. G., Kutepova I. S. <i>4-Benzoylpyridine oxime derivative (GIZH-298) versus valproic acid: the anticonvulsant potential effect in a model of epilepsy in rats with cobalt-induced lesions</i>	57
Review articles	
Voitenkov V. B., Gorelick E. Yu., Skripchenko N. V., Klimkin A. V. <i>Evoked potentials in children with paroxysmal conditions</i>	67
Okhapkina T. G., Gorchanova Z. K., Shulyakova I. V., Ilyina E. S., Michurina E. S., Belousova E. D. <i>West syndrome revisited</i>	74
Resolution	
<i>Roundtable resolution adapted by experts in epilepsy and executives of the Leningrad Region Healthcare Committee within All-Russian medical&social program "Attention – epilepsy!"</i>	91

Project-manager – E.V. Digevskaia
Managing editor – E.I. Stoinova
Copy editor – N.A. Ramos
Advertising manager – Yu.D. Volodina

Publisher: IRBIS LLC
Tel. +7 (495) 649-54-95
www.epilepsia.ru; e-mail: info@irbis-1.ru

It is registered in the state committee of the Russia
Federation on the press.
The certificate on registration ПИ № ФС77-34885
The reprint of materials of number without the written
sanction of editors is illegal.

Designer – V.Yu. Andreeva
Proofreader – N.I. Kononova
Online version – V.N. Kostrov; T.A. Doroshenko

Editors office address:
125190 Leningradsky pr., 80 corp 66,
Moscow, Russia

Publication of manuscripts is free for post-graduate
students.
Editor does not bear the responsibility for reliability
of the information which contains in advertising materials.
The opinion of edition not necessary coincides with
opinion of the authors.



Дорогие коллеги!

Во втором номере журнала «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» продолжаем размещать не только научные статьи, обзоры литературы по диагностике, дифференциальной диагностике и лечению эпилепсий, эпилептических синдромов и пароксизмальных состояний, а также российские и зарубежные новости в области эпилептологии.

Как оказалось, моделирование процессов эпилептогенеза в хроническом эксперименте дает новые представления о структурных и функциональных механизмах эпилептогенеза: соподчиненности структур эпилептической системы, трансформации патологической системы, обеспечивает платформу для будущего успеха в создании эффективных противозепилептических препаратов и лечебных стратегий.

В рубрике «Экспериментальная эпилептология» представлены результаты сравнительного исследования противосудорожного эффекта нового оригинального соединения ГИЖ-298 с вальпроевой кислотой (ВК) на модели эпилептического статуса у крыс. Новое соединение значительно рань-

ше, чем ВК, и в меньшей дозе устраняет электрографические и поведенческие проявления развернутого эпилептического статуса и предупреждает гибель 100% крыс.

Мониторинг ЭЭГ в 78% случаев может выявить очаг патологической медленной активности у больных с корковой постинсультной афазией. При наличии устойчивой фокальной пароксизмальной и эпилептиформной активности в височной или теменно-центральной области для уменьшения очаговых и когнитивных расстройств показано дополнительное назначение противозепилептических препаратов.

Постоянно совершенствуются прехирургическая диагностика и хирургическое лечение височной эпилепсии. Хирургическое лечение височной эпилепсии позволяет добиться ремиссии или существенного снижения частоты приступов у 60-85% оперированных больных.

В рубрике «Обзоры литературы» рассматриваются возможности клинического применения вызванных потенциалов различных модальностей при пароксизмальных нарушениях у детей. Другой обзор посвящен влиянию психологических факторов на течение эпилептического процесса. Показано, что эмоциональный стресс может провоцировать начало заболевания и ухудшать состояние больного. Выделено три психологических механизма, опосредующих развитие пароксизмальных состояний при эпилепсии: стрессорный, поведенческий (вторичные выгоды, самовывызывание приступа) и условно-рефлекторный (приступы, ассоциированные с действием простых и сложных стимулов). Описаны подходы к психологической помощи в комплексном лечении больных эпилепсией.

В этом выпуске представляем Резолюцию круглого стола с участием экспертов в области лечения эпилепсии и руководителей Комитета здравоохранения Ленинградской области в рамках Всероссийской медико-социальной программы «Внимание – эпилепсия!» (21 апреля 2017 г., Санкт-Петербург).

С наилучшими пожеланиями,

профессор **Г.Н. Авакян**,
доктор медицинских наук,
заслуженный деятель науки Российской Федерации,
председатель Российской Противозепилептической Лиги.

Пенсильванские нейробиологи разработали новый способ улучшения памяти с помощью электрических импульсов

В США команда нейробиологов из Пенсильванского университета провела новые исследования, которые свидетельствуют о том, что электрическая стимуляция мозга может помочь восстанавливать память. Метод не является принципиально новым, однако проведенное исследование показывает, что терапия может быть более эффективной. Нейробиологи успешно продемонстрировали, что электростимуляция мозга оказывает восстановительный эффект. Благодаря данной технологии можно потенциально снизить симптомы деменции и помочь бороться с потерей памяти из-за различных черепно-мозговых травм. Исследование проводилось в рамках четырехлетнего проекта под названием «Вос-

становление активной памяти» на испытуемой группе людей с эпилепсией и включало серию тестов, в которых участники получали стимуляцию областей мозга, связанных с кодированием памяти. Цель исследования – разработка полностью имплантируемого устройства, которое восстановит утраченную функцию памяти. Несмотря на то, что необходимы дальнейшие исследования, ученые рассчитывают на хорошие результаты. Не исключено, что метод поможет в лечении симптомов болезни Альцгеймера, деменции или других травм головного мозга.

По материалам белорусского телеграфного агентства «Новости Беларуси»

Ожирение у будущей матери повышает риск эпилепсии у малыша

Ученые из Каролинского института (Швеция) выяснили, что женщины с избыточным весом чаще рожают детей, страдающих от эпилепсии. Причем, чем больше весит женщина, тем выше риск. Тяжелое ожирение увеличивает вероятность эпилепсии у ребенка на 82%.

Исследователи проанализировали данные больше 1,4 млн де-

тей. Около 0,5% страдали от эпилепсии. Специалисты оценили индекс массы тела (ИМТ) матерей участников в первом триместре беременности. Исследование показало: у детей, чьи матери имели избыточный вес во время беременности (ИМТ от 25 до 30), риск эпилепсии оказался повышен на 11%.

ИМТ от 30 до 35 увеличивал вероятность эпилепсии у детей на 20%, ИМТ от 35 до 40 – на 30%, а ИМТ больше 40 – на 82%. Специалисты считают, что лишний вес у матери провоцирует повреждение развивающегося мозга ребенка. Кроме того, он повышает уровень воспаления.

По материалам Meddaily

«Люди с эпилепсией имеют отличные перспективы»

Ученые из Детского научно-исследовательского университета в Чикаго провели исследование перспектив людей с эпилепсией. По результатам эксперимента они выявили, что у людей с такой болезнью есть все шансы добиться успеха в жизни.

Наблюдения за совершеннолетними людьми с эпилепсией проводились в течение 15 лет. За это время были собраны данные относительно семейного положения, социального статуса и преуспевания в карьере. По результатам они определили, что молодые пациенты с осложненной формой эпилепсии имеют положительные социальные результаты. Даже в случае присутствия приступов в течение последних пяти лет у людей с такими симптомами есть все шансы в будущем стать свободным и независимым гражданином.

«До сих пор утверждалось, что у взрослых людей с эпилепсией худшие социальные результаты по сравнению с людьми без этой болезни», – сообщила ведущий автор исследования Энн Берг. «Наше исследование представляет новые факты. У детей, растущих с эпилепсией без осложнений, есть огромные перспективы остаться в будущем независимыми от опеки близких. Однако, если они в промежуток пяти лет не достигнут ремиссии, то в дальнейшем они будут всю жизнь зависимыми от окружающих», – добавила она.

По материалам Meddaily

Американские ученые предлагают новый способ лечения эпилепсии

Американским ученым из университета Калифорнии в Сан-Франциско удалось купировать судороги у взрослых грызунов после пересадки особых клеток медиального ганглиозного бугорка, так называемые MGE-клетки. Пересадка позволила «притормозить» активные сигналы возбужденных нервных цепей в гиппокампе. Во время приступа эпилепсии активность нейронов увеличивается. У некоторых грызунов приступы купировались полностью, а у части животных количество спонтанных припадков сокращалось. Кроме этого, ученым удалось найти способ создания человеческих MGE-образных клеток в условиях лаборатории.

Многие формы эпилепсии проявляются неправильной функцией или потерей тормозящих нейронов в гиппокампе: неправильно функционируют нервные клетки, которые в случае необходимости должны тормозить активность нейронов. MGE-клетки являются основными, которые формируются еще на стадии формирования зародыша. Этот вид клеток, в свою очередь, способен создавать взрослые интернейроны (тормозящие нервные клетки). После того как грызунам были пересажены MGE-клетки, начиналось образование интернейронов, встраивающихся уже в действующие нервные сети. Как следствие, приступы прекращались, гиперактивность и возбуждение спадали.

По материалам News-medical.net

Ученые предупреждают о связи вируса Зика и эпилепсии

Эксперты центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) предупреждают, что вирус Зика может стать причиной развития эпилепсии у младенцев.

Исследователи отмечают, что в Бразилии среди 48 младенцев с предполагаемой врожденной инфекцией вируса Зика в «50% случаев сообщалось о клинических эпилептических приступах». Кроме того, в другой группе у 7 из 13 младенцев с вирусом Зика также была диагностирована эпилепсия. Эксперты не были удивлены полученными результатами, поскольку предыдущие исследования показали, что типы нарушений головного мозга у новорожденных, вызванные вирусом Зика, связаны с эпилептическими приступами. Имеющиеся данные указывают на «необходимость изучения того, каким образом и в какой степени врожденная инфекция вируса Зика и вызванные ею патологии развития головного мозга связаны с эпилепсией».

Ранняя диагностика эпилепсии имеет решающее значение и может сократить «некоторые неблагоприятные последствия, связанные с задержкой развития». Повышение уровня осведомленности, подчеркивают в CDC, может сыграть ключевую роль при выявлении случаев эпилепсии, вызванных вирусом Зика, и, как следствие, оказании необходимой помощи новорожденным. Ранее ученые обнаружили, что вирус Зика может стать причиной развития патологий различного характера, в т.ч. микроцефалии плода.

По материалам *JAMA Neurology*

Создано новое лекарство против эпилепсии

Исследователи из Университетского колледжа Лондона в Великобритании уверены, что новый противосудорожный препарат, который может приниматься «по необходимости», станет настоящим спасением для 30% больных, не отвечающих на стандартный набор препаратов.

Новое лечение, которое пока проверили только на грызунах, делает нервные клетки более чувствительными к определенным веществам в мозге, которые в норме неактивны.

Ведущий автор исследования, разработчик новой терапии, профес-

сор Дмитрий Куллманн из Института Неврологии Университетского колледжа Лондона поясняет механизм работы своего препарата: «Сначала мы вводим модифицированный вирус в область мозга, откуда начинается судорожная активность. Модифицированный вирус «обезврежен», поэтому он не способен производить новые вирусы и распространяться. Вирус дает «инструкции» мозговым клеткам производить протеин, который активируется веществом CNO (клозапин-N-оксидом). Это вещество можно принимать в виде таблеток.

Найден новый метод лечения эпилепсии

Китайские и американские ученые в ходе исследований нашли принципиально новый метод лечения эпилепсии у взрослых и детей. Исследователи выяснили, почему это опасное заболевание проходит само при половом созревании. Экспериментальным путем ученые выяснили, что с началом пубертатного возраста в организме человека начинает активно работать рецептор группы ГАМК – $\alpha 4\beta\delta$, который замедляет, а затем и вовсе сводит приступы эпи-

Корковые имплантаты в лечении фокальной эпилепсии

Хирургические операции с резекцией очагов – наиболее эффективный метод лечения, однако они невозможны, когда источники находятся в критически важных зонах мозговой коры. Несмотря на небольшую доказательную базу, последние опыты подтверждают эффективность фокальной электрической стимуляции мозга у таких пациентов.

Сотрудники Клиники Мэйо (США) сообщили о 13 больных очаговой эпилепсией, у которых удалось существенно снизить частоту и интенсивность эпилептических приступов при помощи электрических разрядов. Для лечения использовались экспериментальные корковые имплантаты, которые подают электрический ток заданной частоты непосредственно на очаги в коре. В ее основе лежит сеть из электродов, подобная той, которую используют для поисков очага судорожной активности. Сначала ученые пробовали временную сеть, которую (в случае успеха) заменяли на постоянный имплантат. Устройство считывает электрическую активность в очаге, после чего автоматически начинает электростимуляцию в необходимом режиме. Это невероятно удобно и практично. За время лечения у 10 из 13 пациентов существенно снизилась интенсивность и частота приступов, улучшилось качество жизни. Количество припадков сократилось более чем вдвое, а в шести случаях удалось добиться их исчезновения.

В Клинике Мэйо уверены, что победят фокальную эпилепсию.

По материалам *JAMA Neurology*

Активированный протеин подавляет избыточную возбудимость ответственных за судороги клеток, но только в присутствии CNO».

Команда ученых работает над альтернативными методами доставки препарата. Одним из них будет инъекция, которая позволит быстро и эффективно купировать уже начавшийся приступ. Также ведутся работы над автоматической системой доставки препарата, при которой CNO будет вводиться по тому же принципу, что и в инсулиновых помпах для диабетиков.

По материалам *medbe.com*

лепсии на нет. Эксперимент показал (автор исследования – Шерил Смит из SUNY Downstate Medical Center, США), что приступы эпилепсии в 3–4 раза были сильнее у тех мышей, которые не имели в допубертатном и пубертатном периодах рецептора $\alpha 4\beta\delta$. Ученые сделали вывод, что применение лекарств, активирующих работу упомянутого рецептора, смогут утилизировать и эпилептические приступы.

По материалам издания «Аргументы Недели»

ТРАНСФОРМАЦИИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ. СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА И ВОЗМОЖНОСТИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ

Авакян Г.Н., Авакян Г.Г.

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

Резюме

В эксперименте на примере препаратов вальпроевой кислоты выявлены детерминантные и доминантные структуры эпилептической системы: детерминантная структура – гипоталамус, ответственная за формирование вторично-генерализованных приступов; далее по значимости и иерархической сопоставимости доминантные структуры – контралатеральный, ипсилатеральный гиппокамп и контралатеральная кора. Выявлена соподчиненность структур и трансформации патологической эпилептической системы. Показаны преимущества лекарственной формы «микрогранулы» Депакин Хроносфера и эффективность применения препарата для лечения детей, подростков, взрослых и пожилых больных эпилепсией. Результаты экспериментальных исследований Нано-Феназепама обосновывают перспективность его дальнейшей разработки в качестве противоэпилептического средства купирования вторично-генерализованных приступов и профилактики эпилептического статуса. Для оптимизации хирургического лечения фармакорезистентных эпилепсий необходимо применение малоинвазивных функциональных нейрохирургических методик и/или их комбинация у каждого конкретного пациента.

Ключевые слова

Эпилептическая система, противоэпилептическая система, вальпроаты, Депакин Хроносфера, Нано-Феназепам, фармакорезистентность, вторично-генерализованные приступы.

Статья поступила: 22.12.2016 г.; в доработанном виде: 16.05.2017 г.; принята к печати: 15.06.2017 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

Авакян Г.Н., Авакян Г.Г. Трансформации эпилептической системы. Состояние вопроса и возможности решения проблемы. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (2): 6-19. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.2.006-019.

TRANSFORMATION OF THE EPILEPTIC SYSTEM. CURRENT STATUS OF THE PROBLEM AND POSSIBLE WAYS TO SOLVE IT

Avakyan G. N., Avakyan G. G.

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

Summary

We have conducted an experiment with valproic acid drugs (used as an example), where we have identified the determinant and dominant structures of the epileptic system. The main determinant structure is hypothalamus; it is responsible for secondary generalized seizures formation. The next structures in the hierarchy are contralateral and ipsilateral hippocampus, contralateral cortex. Collateral subordination of the structures and the transformation of the epileptic

pathological system has been revealed. We demonstrated the advantages of the Depakin Chronosphere microgranules and effectiveness of the drug for treating children, adolescents, adults and elderly patients with epilepsy. The results of experimental studies with Nano-Phenazepam substantiate its further development as an antiepileptic drug for the treatment of secondary generalized seizures and prevention of status epilepticus. To optimize the surgical treatment of pharmacoresistant epilepsies, it is necessary to use minimally invasive functional neurosurgical techniques and/or their combination in each individual patient.

Key words

Epileptic system, antiepileptic system, valproate, Depakin Chronosphere, Nano-Phenazepam, drug resistance, secondary generalized seizures.

Received: 22.12.2016; **in the revised form:** 16.05.2017; **accepted:** 15.06.2017.

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

Avakyan G.N., Avakyan G.G. Transformation of the epileptic system. Current status of the problem and possible ways to solve it. Epilepsy and paroxysmal conditions. [Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya]. 2017; 9 (2): 6-19 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.2.006-019.

Corresponding author

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

E-mail address: gavakyan@yandex.ru (Avakyan G.N.).

Введение

Актуальность дальнейших разработок новых противозипилептических препаратов (ПЭП) связана с тем, что до 25-40% больных эпилепсией и эпилептическими синдромами продолжают оставаться фармакорезистентными. Согласно исследованиям, в 16 субъектах Российской Федерации распространенность эпилепсии у взрослых – только 2,92 человека на 1000 населения [1], что вдвое ниже, чем в европейских исследованиях – 5,3-6,3 на 1000 [2]. Низкоэффективными оказались и результаты лечения эпилепсии: приступы отсутствовали только у 14,93% больных. 14,17% пациентов не получали противозипилептическую терапию. Наиболее часто назначаемыми препаратами были «старые» ПЭП: карбамазепин, фенobarбитал и др. Менее 5% пациентов получали новые ПЭП. Во многих случаях препараты назначались в дозах ниже терапевтических. В то же время организация межклубных отделений пароксизмальных состояний (МОПС) и кабинетов пароксизмальных состояний в городе Москве и рекомендации Экспертного совета Российской Противозипилептической Лиги (РПЭЛ) способствовали оптимизации лечения, купированию «псевдорезистентных» форм эпилепсий и увеличению числа пациентов в ремиссии до «оптимальных международных показателей» – 75% [3,4].

Известно, что условием эффективности лечения и обеспечения качества жизни больных эпилепсией при выборе стартового ПЭП является учет формы эпилепсии и типа приступа, изменений на ЭЭГ, пола

и возраста пациента, а также эмоциональных нарушений (тревога, депрессия), сопутствующей терапии (взаимодействие препаратов), функционального состояния печени и почек [5].

Алгоритм подбора ПЭП предполагает: монотерапию ПЭП первого ряда; дуотерапию; рассмотрение вопроса о фармакорезистентности и возможном хирургическом лечении; далее – вторую и третью дуотерапию и решение вопроса об установке вагус-стимулятора и политерапии (3 ПЭП). Введение третьего ПЭП точно не определено [6], так как фармакодинамические и фармакокинетические взаимодействия при этом становятся непредсказуемыми. Целесообразно оставить дозы первых двух препаратов стабильными, наращивать дозу третьего, а затем уменьшить наименее эффективный препарат [8].

Выбор ПЭП проводится в зависимости от типа приступов. «Золотым стандартом» в лечении эпилепсии являются препараты вальпроовой кислоты (ВПА), которые считаются базисными противозипилептическими препаратами широкого спектра действия и могут использоваться при различных формах эпилепсии [7]. Механизмы действия ВПА: ГАМК-эргический механизм – активация ГАМК-эргического торможения; торможение возбуждающих синапсов; торможение мембранных кальциевых токов.

Вальпроаты эффективно подавляют межприступную эпилептическую активность нейронов мозга, которая является главным фактором психических и поведенческих расстройств при эпилепсии, а также высокоэффективны при эпилептическом статусе

(ЭС) [9]. Оптимальными формами вальпроата для длительного лечения являются пролонгированные препараты Депакин Хроно, Депакин Хроносфера. Гранулированная форма вальпроата пролонгированного действия – Депакин Хроносфера – полностью биоэквивалентна другой пролонгированной форме Депакина, она показала лучший контроль над припадками и поддержание уровня препарата в плазме, чем при применении других форм вальпроата [10].

Результаты исследования у детей свидетельствуют о том, что при замене лекарственной формы с сиропа на гранулы у пациентов не только повышалась приверженность лечению, связанная с меньшей кратностью приема препарата, но и были достигнуты достоверные улучшения в контроле заболевания [11]. После однократного приема Депакин Хроносфера время достижения максимальной концентрации препарата наступает на 3 часа быстрее, чем при приеме Депакина Хроно; он удобен для применения и дозирования и имеет низкую частоту аггравации [12].

Анализ эффективности и переносимости препарата Депакин Хроносфера в качестве первой монотерапии при лечении эпилепсии у взрослых явился целью еще одной работы [13]. Было проведено открытое, несравнительное, перспективное краткосрочное исследование эффективности и переносимости препарата Депакин Хроносфера в качестве первой монотерапии в 25 субъектах РФ с включением 494 пациентов с эпилепсией старше 18 лет, которое показало высокую эффективность гранулированной формы вальпроата [13]. Полное прекращение приступов наблюдалось у 319/494 (64,6%) пациентов; у 119/494 пациентов (22,1%) наблюдалось уменьшение частоты приступов на 75%; уменьшение частоты приступов на 50% – у 61/494 пациента (12,3%), отсутствие эффекта – всего у 5/494 пациентов (1%).

Серьезными проблемами во всех возрастных группах являются вопросы подбора и удержания на эффективной терапии. У пациентов любого возраста, страдающих разными формами эпилепсии и находящихся в ремиссии, следует избегать замены препарата в рамках одного Международного Непатентованного Наименования (МНН), включая замену лекарственной формы. Замена может повлечь за собой возобновление приступов, возникновение нежелательных явлений и социальные последствия для пациента. При назначении противосудорожных препаратов, например, вальпроевой кислоты, рекомендуется отдавать предпочтение гранулированным лекарственным формам пролонгированного действия, показанным к применению у пациентов старше 6 мес. [14].

Обобщение опыта применения в нашей стране вальпроата пролонгированного действия Депакина Хроносферы при лечении эпилепсии у детей, подростков, взрослых и пожилых в предыдущем исследовании показало, что использование Депакина Хро-

носферы в комбинированном лечении и монотерапии эпилепсии у взрослых и детей эффективно и безопасно. Низкий уровень отмены Депакина Хроносферы свидетельствует как о его хорошей переносимости и эффективности, так и об удобстве применения, особенно у детей раннего дошкольного возраста; препарат перспективен в терапии эпилепсии у взрослых и детей. Условием эффективности лечения и обеспечения ремиссии у больных эпилепсией является: верный выбор противосудорожных препаратов в соответствии с формой эпилепсии; ответственность в лечении детей, подростков и взрослых. Включение вальпроатов в виде лекарственной формы «микрогранулы» в стандарты лечения детей и взрослых больных эпилепсией, а также программы государственного (страхового) возмещения представляется оправданным с клинической и экономической точек зрения [15,16].

Несмотря на наличие в РФ более 20 ПЭП, более чем у 30% пациентов с эпилепсией ремиссия не наступает никогда, пациенты остаются резистентны к проводимой медикаментозной терапии, то есть фармакорезистентны [17]. Согласно Комиссии Международной противосудорожной лиги (ILAE): «...В качестве «резистентной» условно принимается форма эпилепсии, при которой неэффективны препараты первого ряда (карбамазепин, вальпроаты) в максимально переносимых дозах при монотерапии или дуотерапии, либо комбинации одного из них с противосудорожным препаратом нового поколения (ламотриджин, топирамат, тиагабин и др.)...» [18].

Одно из перспективных направлений изучения механизма фармакорезистентности у этих больных и снижения частоты его встречаемости является дальнейшее изучение эпилептогенеза в эксперименте с использованием современных нейробиологических, биохимических, генетических, иммунологических, нейровизуализационных и математических методов исследования, а также определение новых патогенетических звеньев эпилепсии как «мишеней» фармакотерапевтического воздействия и разработка на этой основе новых ПЭП.

Однако этапы формирования эпилептической системы, процессы эпилептизации мозга и активизации компенсаторных тормозных систем в мозге изучены недостаточно. В настоящее время признанной является точка зрения о наличии очага эпилептической активности в головном мозге. Эпилептогенный очаг образован пулом нейронов с измененным метаболизмом и повышенной разрядной активностью, он является гистологически аномальным участком коры, предположительно вызывающим эпилепсию, и лучше всего идентифицируется с помощью МРТ. Эта небольшая популяция нейронов меняет химический и осмотический состав окружающей их внеклеточной среды, что приводит к снижению порога возбудимости у части окружающих нейронов, то есть к их эпилептизации.

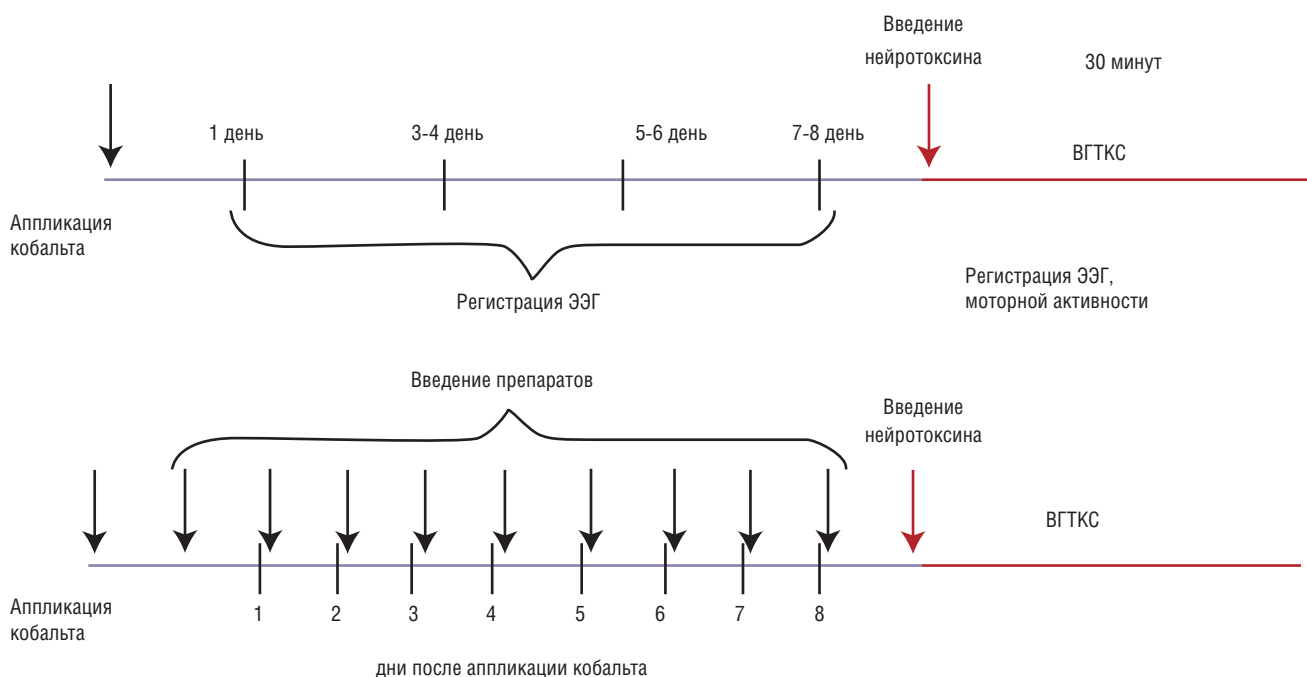


Рисунок 1. Схема эксперимента. Аппликация кобальта и стадии формирования первичного и вторичного эпилептогенных очагов.

Figure 1. Design of the experiment. Applications of cobalt and stages of primary and secondary epileptogenic foci formation.

Исследования, выполненные с введением внутримозговых долгосрочных электродов, свидетельствуют о сложной организации и высокой индивидуальности эпилептических систем с иерархическими отношениями внутри них. Случаи «прорыва» эпилептической активности из очага с развитием клинических проявлений болезни свидетельствуют о недостаточности противозэпилептических механизмов и формировании эпилептической системы. Эпилептический фокус при этом приобретает черты детерминантной структуры, так как навязывает характер своей активности другим образованиям, формируя эпилептическую систему. Эпилептическая система включает пути распространения эпилептического разряда, структуры, активизирующие эпилептический фокус, и образования, способствующие генерализации эпилептического разряда. Эпилептическая система – это динамическая, как правило, постепенно усложняющаяся патологическая структурно-функциональная система [19]. Источником эпилептиформной активности всегда является мозговая кора, а определяющим фактором пролонгации – дискретные «нервные сети» – эпилептические системы [20,21]. Считается, что все эпилептические припадки фундаментально могут быть кортикоталамической или кортиколимбической природы. Нервная сеть – это функционально и анатомически связанный билатерально представленный комплекс кортикальных и субкортикальных структур и регионов головного мозга, где изменение активности

в какой-либо части действует на активность всех других частей [22].

Эпилептический очаг, становясь детерминантным очагом, не только навязывает эпилептический режим работы нормальным нейронам, способствуя формированию эпилептической системы, но и инициирует создание системы антиэпилептической защиты [19,20]. Так как эпилептиформная активность, распространяясь на функционально значимые еще незрелые системы, ведет к нарушению их формирования и даже к потере уже сформировавшихся, но еще достаточно хрупких функций, детский мозг при эпилепсии особенно уязвим [23].

Пространственная разобщенность источников генерации эпилептической активности (спайк) и ингибиторной (медленная волна) показывает, что при эпилепсии с коррелятами абсансов взаимодействие этих двух видов биоэлектрической активности осуществляется не на очаговом, а на системном уровне с включением ключевого звена системы антиэпилептической защиты – медиобазальных отделов лобной доли головного мозга, то есть в префронтальной коре [24,25]. При активном очаге эпилептогенеза пароксизмальная медленная активность не только полностью отражает эффективную защиту, но и приводит к нарушению функции мозга [26]. По мере течения заболевания происходят усложнение эпилептической системы, вовлечение новых путей и новых структур, что и является основой возникающего с течением времени в большинстве случаев полиморфизма припадков [23].

Моделирование процессов эпилептогенеза в эксперименте

Моделирование процессов эпилептогенеза необходимо для изучения патогенетических «мишеней» воздействия «старых» и новых ПЭП, их комбинаций, эффектов различных физических воздействий и др. Хроническая кобальтовая модель эпилепсии позволяет изучать эпилептическую и противоэпилептическую систему на всех стадиях ее формирования как изолированно, так и при воздействии различных химических соединений и физических факторов. Она дает возможность оценить их влияние на этапы формирования и развития эпилептической системы. Эпилептогенный очаг создается аппликацией порошка металлического кобальта на поверхность двигательной области коры по методике, описанной ранее [27,28].

В развитии эпилептической системы, вызванной аппликацией кобальта на сенсомоторную кору мозга, выделяют несколько стадий. Основными из них являются: стадия формирования первичного и вторичного эпилептогенных очагов через 24-48 часов после операции и стадия сформированной эпилептической системы, характеризующаяся наличием генерализованной эпилептической активности (ЭПА) со стабильным уровнем синхронизированных пароксизмальных разрядов на 7-8-й день после аппликации кобальта (рис. 1).

Дополнительное введение нейротоксина (рис. 1) способствует формированию эпилептического статуса у крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом [27,28].

Сравнительная оценка эффективности пролонгированных антиконвульсантов, производных вальпроевой кислоты – Депакина Хроно, Депакина Хроносферы при генерализованных и вторично-генерализованных приступах, по результатам клинико-нейрофизиологического исследования в эксперименте, установила, что противосудорожный эффект Депакина Хроносферы более продолжительный, чем эффект Депакина в субстанции. В то же время и Депакин Хроно и Депакин Хроносфера в субстанции оказывали выраженный противосудорожный эффект по способности веществ ослаблять вторично-генерализованные разряды у крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом. Под влиянием веществ наблюдалось достоверное уменьшение числа вторично-генерализованных эпилептиформных разрядов (отдельных пароксизмов) за минуту в электрограммах зеркального (контралатерального) очага коры и подкорковых структур (дорзальный гиппокамп и латеральный гипоталамус) через 2 часа после введения веществ [29].

Установлено, что критическим для возникновения стойкой эпилептической системы и появления вторично-генерализованных тонико-клонических судорог является формирование детерминантных очагов в гипоталамусе (рис. 2) и контралатеральной коре; гипота-

ламус – одна из основных «мишеней» воздействия для препаратов вальпроевой кислоты [29,30]. Отсюда целесообразность изучения новой формы препарата вальпроевой кислоты – Депакина Хроносферы в градулах пролонгированного действия в эксперименте.

Для оценки активности исследуемых веществ (вальпроат натрия – Депакин в субстанции; Депакин Хроно и Депакин Хроносфера) на вторично-генерализованные судороги и эпилептический статус использовали методику, основанную на применении нейротоксина гомоцистеина тиолактона (НСТ) у крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом в двигательной области коры. Гомоцистеина тиолактон вводили в дозе 5,5 ммоль/кг внутрибрюшинно на 7-8-й день после аппликации кобальта (см. выше). У контрольных животных введение гомоцистеина тиолактона на 7-8-й день после аппликации кобальта приводило к значительному нарастанию эпилептиформной активности во всех структурах мозга. Максимальное и достоверное увеличение числа и длительности эпилептиформных разрядов отмечалось в электрограммах контралатеральной коры, дорзального гиппокампа и латерального гипоталамуса и сопровождалось появлением вторично-генерализованных тонико-клонических судорог (ВГТКС).

Депакин Хроносфера оказывал более выраженный эффект по сравнению с Депакин Хроно, уменьшая число разрядов в коре в 5,5 раз, в гипоталамусе – в 3,2 раза и в гиппокампе – в 3,9 раза по сравнению с контролем. В наибольшей степени эффект Депакина Хроносферы был выражен в коре и гиппокампе (табл. 1).

Депакин Хроносфера полностью устранял приступы вторично-генерализованных тонико-клонических судорог у всех животных с эпилептическим статусом, спровоцированным гомоцистеина тиолактоном. Депакин Хроно и Нано-Феназепам достоверно уменьшали число вторично-генерализованных тонико-клонических судорог у всех животных [29].

Депакин Хроносфера у крыс с кобальт-индуцированной эпилепсией уменьшает число эпилептиформных разрядов в электрограммах коры, гипоталамуса и гиппокампа (рис. 3 А); уменьшает число вторично-генерализованных приступов (рис. 3 Б), увеличивает их латентный период и уменьшает моторные проявления (фокальные подергивания, барабанный бой, боковое положение) (рис. 3 В) и интервалы между вторично-генерализованными приступами (рис. 3 Г).

По противосудорожной активности Депакин Хроносфера превосходит Депакин Хроно, что выражается в полном устранении вторично-генерализованных приступов у всех животных, тогда как после применения Депакина Хроно приступы сохранялись у 25% животных. Депакин Хроносфера значительно превосходит Депакин Хроно и по показателю устранения эпилептиформных разрядов в электрокортикограммах (рис. 3 А); преимущества выявлялись также по показателям латентного периода и устранению

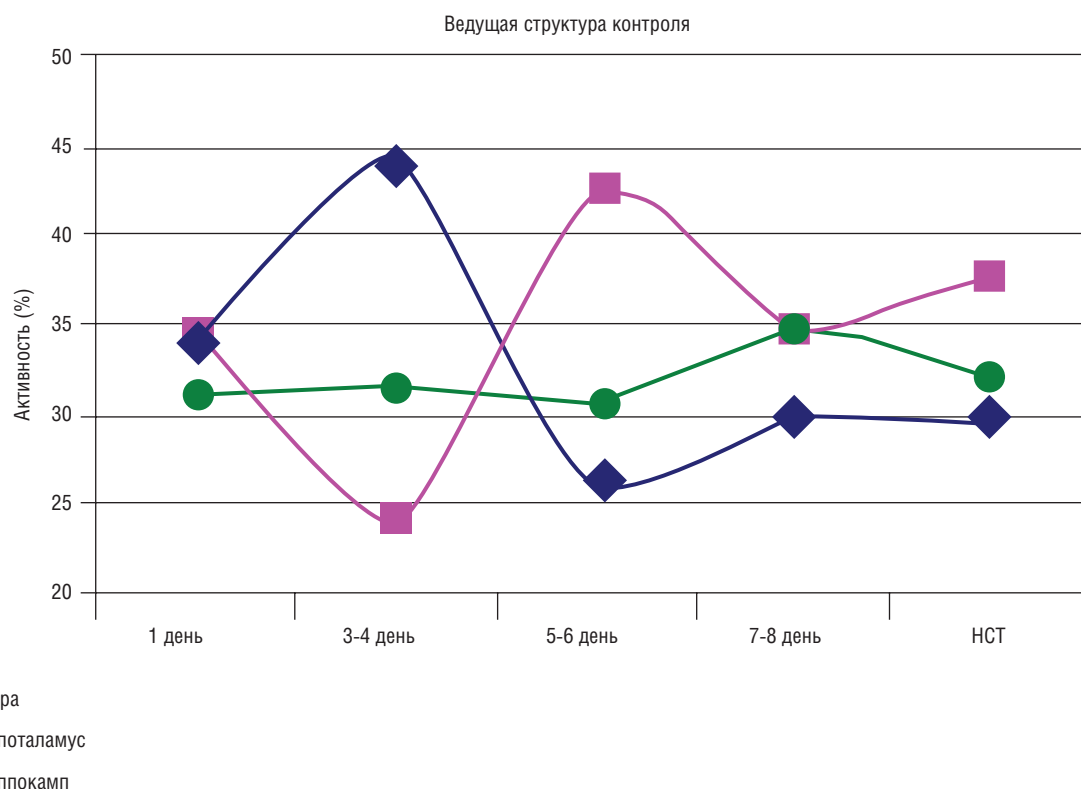


Рисунок 2. Формирование детерминантных очагов в гипоталамусе и контралатеральной коре сопровождалось вторично-генерализованными тонико-клоническими судорогами.

Figure 2. Formation of determinant foci in the hypothalamus and the contralateral cortex caused secondary generalized tonic-clonic seizures.

моторных проявлений. Противозепитическое действие Депакина Хроносферы в эксперименте на модели эпилептического статуса у крыс с кобальт-индуцированной эпилепсией определялось подавлением детерминантных очагов в контралатеральной коре, гипоталамусе и гиппокампе, которые являются ведущими в развитии стойкой эпилептической системы при формировании вторично-генерализованных припадков [31].

Экспериментально-клинические исследования, проведенные на кафедре в последнее десятилетие, и представленные выше результаты на хронических экспериментальных моделях на примере исследования вальпроатов позволяют рассматривать патологическую эпилептическую систему как сложную,

взаимосвязанную, взаимозависимую, соподчиненную иерархическую систему (рис. 4).

Ведущей детерминантной структурой является гипоталамус, в первую очередь ответственный за формирование вторично-генерализованных приступов (припадков). Далее по значимости и иерархической сопоставимости доминантные структуры – контралатеральный и ипсилатеральный гиппокамп; далее – контралатеральная кора.

По аллегории (рис. 5): патологическая эпилептическая система – «симфонический оркестр с дирижером». Невозможно представить симфонический оркестр без дирижера! Однако в XVIII веке существовала практика двойного и тройного дирижирования – при исполнении сложных вокально-инструмен-

Вещество / доза	Исследуемые структуры		
	Кора	Гипоталамус	Гиппокамп
Депакин Хроно 30 мг/кг	9,96±1,11*	11,45±1,14	11,05±1,65*
Депакин Хроносфера 30 мг/кг	3,0±1,11**	4,5±1,14**	4,5±1,93**
Контроль	16,5±2,01	14,6±1,37	17,6±1,46

Таблица 1. Влияние исследуемых веществ на число разрядов за минуту в электрограммах различных структур головного мозга.

*Достоверность при $p \leq 0,05$; **достоверность при $p \leq 0,01$.

Table 1. The impact of the substances on the number of discharges per minute in electrograms of different brain structures.

The significance of differences: * – $p \leq 0,05$, ** – $p \leq 0,01$.

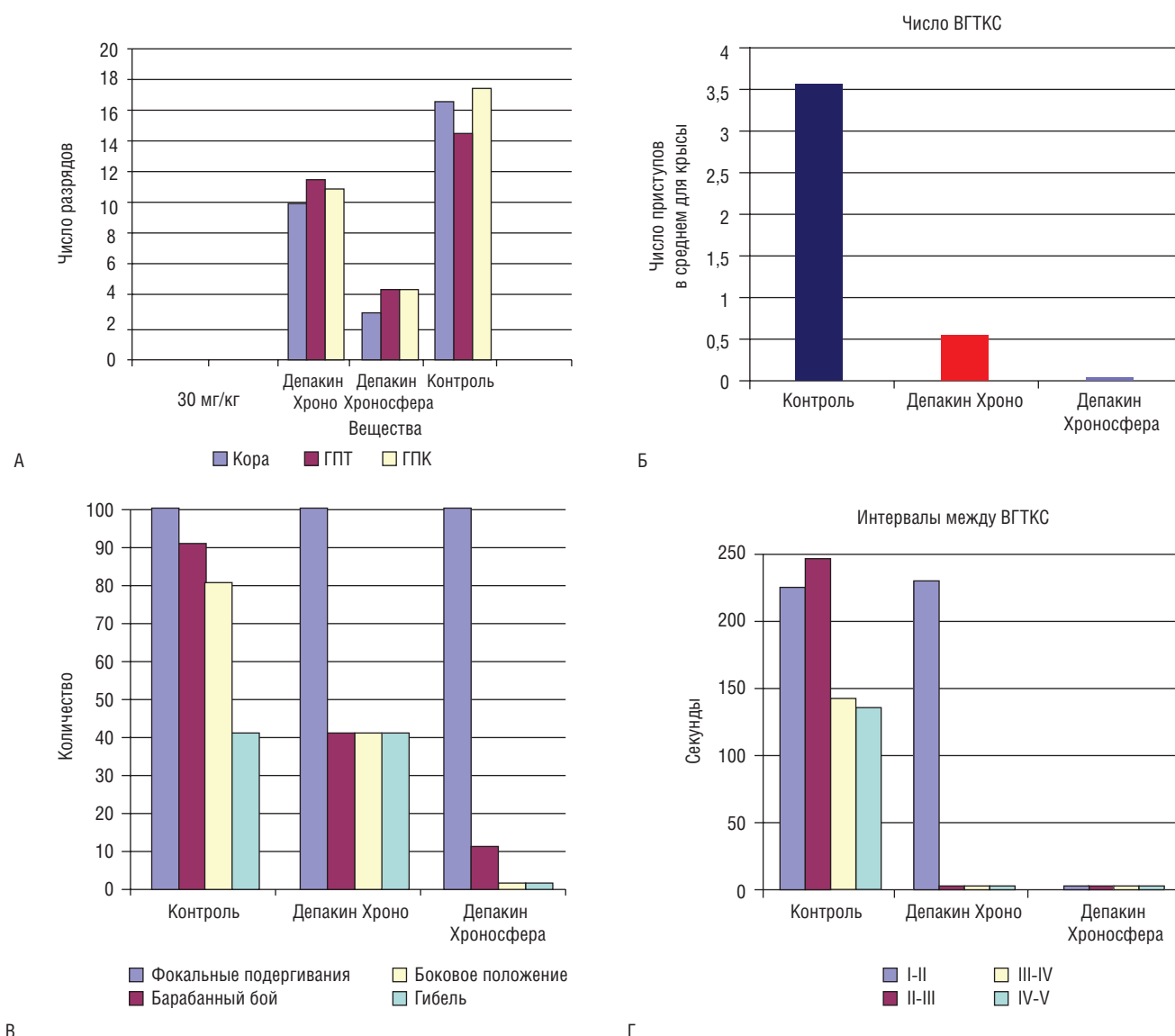


Рисунок 3. Влияние препаратов вальпроевой кислоты на число разрядов, вторично-генерализованных приступов, интервалы между ними и выраженность поведенческих реакций.

А – число эпилептиформных разрядов в электрограммах коры, гипоталамуса и гиппокампа; Б – число ВГТКС (вторично-генерализованных тонико-клонических судорог); В – уменьшает моторные проявления (фокальные подергивания, барабанный бой, боковое положение); Г – интервалы между ВГТКС.

Figure 3. The impact of valporic acid drugs on the number of secondary generalized seizures, intervals between them and severity of behavioral reactions.

А – the number of epileptiform discharges in the electrogram of the cortex, hypothalamus and hippocampus; Б – the number of secondary generalized seizures; В – reduces the motor symptoms; Г – the intervals between secondary generalized seizures.

тальных сочинений: клавесинист управлял певцами, а концертмейстер – оркестром; третьим руководителем мог стать первый виолончелист... хормейстер; в отдельных случаях число дирижеров могло достигать до пяти.

Выявление детерминантной структуры, а при длительном течении и соподчиненных доминантных структур – патологической эпилептической системы у каждого конкретного больного в момент определения тактики лечения (медикаментозной, а при фармакоре-

зистентных формах – нейрохирургических воздействий) является архиважной задачей для предотвращения развития псевдорезистентности и достижения полного распада патологической эпилептической системы.

При «неадекватных» воздействиях – выбор препарата(ов) и доз(ы) – происходит трансформация эпилептической системы, образование новой патологической системы и возникает псевдорезистентность.



Рисунок 4. Влияние вальпроата (Депакина) на различные структуры патологической системы на I и II этапах формирования эпилептической системы.

Figure 4. The effect of valproate (Depakine) on various structures of the pathological system at I and II stages of epileptic system formation.

Возможные пути оптимизации лечения: а) поиск, разработка и внедрение новых препаратов; б) внедрение наночастиц ПЭП; в) поиск новых методов патогенетической терапии эпилепсий; г) внедрение новейших методов функциональной нейрохирургии.

Поиск новых ПЭП в настоящее время осуществляется с использованием двух подходов, основанных на представлениях о патогенезе эпилепсии:

1. Поиск веществ, оказывающих целенаправленное воздействие на нейробиохимические мишени, участвующие в эпилептогенезе.



Рисунок 5. Аллегория: «симфонический оркестр с дирижером».

Figure 5. Allegory: "a symphony orchestra with a conductor".

2. Поиск веществ, оказывающих влияние на эпилептическую систему (первичные, вторичные, зеркальные эпилептические очаги) в различных структурах мозга с применением нейрофизиологических, электрофизиологических подходов.

Направления поиска ПЭП нового поколения представлены на **рисунке 6** [32].

Среди технологий, реализация которых может повлиять на развитие отрасли клинической фармакологии – разработка и внедрение различных нанопрепаратов, в т.ч. ПЭП. Примером является разработка новой нано-формы Феназепама – Нано-Феназепама, полибутилцианоакрилатных нано-

частиц (ПБЦА-наночастиц), покрытых сурфактантами (полисорбатом-80), которые были созданы и изучены на кафедре фармацевтической технологии в университете И. В. Гёте (Франкфурт-на-Майне) и на кафедре фармакологии фармацевтического факультета Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова [33]. Нано-Феназепам в условиях модели ЭС у крыс с кобальт-индуцированной эпилепсией уменьшает число эпилептиформных разрядов в электрограммах всех исследованных структур (коры, гипоталамуса, гиппокама), увеличивает интервалы между вторично-генерализованными приступами, их латентный период и уменьшает моторные проявления (фокальные подергивания, барабанный бой, боковое положение) в межприступный период; обладает высокой анксиолитической активностью. Наиболее выраженной «мишенью» воздействия Нано-Феназепама является дорзальный гиппокамп и латеральный гипоталамус [29].

Нанокапсулированный феназепам (Нано-Феназепам) пополняет список препаратов, включение которых в матрицу полибутилцианоакрилатных (ПБЦА) наночастиц снижает выраженность побочных эффектов при сохранности основного действия. Нано-Феназепам в дозах 0,1-2 мг/кг не оказывает седативного, миорелаксантного действия в противоположность Феназепаму в субстанции [34]. Отсутствие побочных эффектов у Нано-Феназепама и полученные результаты экспериментальных исследований обосновыва-

Направления поиска ПЭП нового поколения



Рисунок 6. Направления поиска ПЭП нового поколения, оказывающие воздействие на нейробиохимические мишени, участвующие в эпилептогенезе.

Figure 6. Directions for searching for a new generation of AEDs that affect neurobiochemical targets involved in epileptogenesis.

ют перспективность его дальнейшей разработки в качестве противозепилептического средства купирования вторично-генерализованных приступов и профилактики эпилептического статуса.

Тактика исследования и лечения фармакорезистентных, «некурабельных» больных эпилепсией в идеале на сегодняшний день предполагает: 1) клинико-фармакологические исследования и использование новых ПЭП; 2) неограниченный по времени неинвазивный видео-ЭЭГ-мониторинг (вЭЭГ); 3) дополнительное МРТ-исследование (не менее 1,5 Тл с использованием специализированного эпилептологического протокола; 4) функциональное МРТ-исследование; 5) функциональную нейровизуализацию (ПЭТ, ОФЭКТ); 6) магнито-ЭЭГ-исследование (желательно, при наличии возможности); 7) тест Wada; 8) психиатрическое и нейропсихологическое обследование; 9) инвазивные методы ЭЭГ-исследования с интракраниальными электродами; 10) субдуральный мониторинг; 11) имплантацию глубинных электродов с последующим мониторингом; 12) картирование функционально значимых зон коры; 13) нейрохирургические вмешательства любой категории сложности; 14) имплантацию стимуляторов *n. Vagus*; 15) кетогенную диету; 16) генетические исследования и др.

Предхирургическое обследование должно проводиться мультидисциплинарной командой специалистов, включающей невролога, нейрохирурга, нейрофизиолога, психиатра, нейропсихолога, радиолога. И все это необходимо для выявления всех имеющихся у пациента с фармакорезистентной эпилепсией детерминантных и доминантных очагов эпилептической системы.

Нейрохирургические вмешательства предполагают два основных оперативных вмешательства на головном мозге: резекционные (удаление; от лат. *resectio* – отсечение) и аблятивные (деструкция; лат. *ablatio* – отнятие) в зоне эпилептогенного очага. Удаление или уничтожение участка церебральной коры – это фокальные (очаг и окружающая кора), долевыми, много долевыми вмешательства или операции, которые могут затрагивать целое полушарие. Резекции или абляции подкорковых очагов – это гипоталамические гамартомы или перивентрикулярные нодулярные гетеротопии. Эти процедуры включают резекцию, термическую абляцию, радиохирургию, и множественные субпильные насечки. Кандидат для операции по резекции или абляции – пациент с четко локализованной и ограниченной аномалией мозга (симптоматическая эпилепсия), удаление которой с большой вероятностью обеспечит контроль над приступами с минимальными побочными эффектами или без таковых.

Паллиативные операции направлены на снижение частоты и тяжести приступов, хотя и без полного их прекращения и предполагают использование как резекции или абляции, так и каллосотомии. При палли-

ативных операциях применяются также нейростимуляция с обратной связью (RNS) или стимуляции ядер ствола мозга через блуждающий нерв VNS, а также стимуляции диэнцефальной области с помощью методики DBS (у пациентов с тоническими, атоническими и тонико-клоническими приступами, приводящими к травмам). Показаниями для таких операций являются: широкое распространение эпилептогенной зоны; вовлечение обоих полушарий; или небольшая эпилептогенная зона, содержащая важные функции, с невозможностью ее удаления. Иногда облегчить приступы можно за счет разобщения двух полушарий [35].

В настоящее время по результатам предхирургического обследования предполагается определение «Эпилептогенной зоны» – участка коры, способного генерировать приступы, удаление которого должно устранить приступы. Для определения этой зоны клиницисты руководствуются данными анамнеза и семиологии приступов, данными иктальных и интериктальных записей ЭЭГ, видео-ЭЭГ-мониторинга, данными нейровизуализации (МРТ, иктальная ОФЭКТ, ПЭТ, фМРТ), магнитоэнцефалографии (МЭГ) и др. Выявляются также различные области, так называемые: «Симптоматогенная зона», «Ирритативная зона» и «Зона начала приступа».

«Ирритативная зона» – зона коры, генерирующая интериктальные разряды на ЭЭГ

Интериктальные спайки часто происходят из участка коры, который генерирует приступы и, предположительно, будет резецирован, однако не являются точным индикатором эпилептогенной зоны. Спайки могут распространяться за пределы участка, удаление которого устранит приступы (например, в контралатеральное полушарие), или могут быть связаны с более ограниченной площадью, чем вся эпилептогенная зона – интериктальные спайки могут отсутствовать. Они могут зависеть от примененной методики ЭЭГ: так, скальповые, внутречерепные электроды и МЭГ захватывают различные по объему участки коры, и это приводит к различной оценке ирритативной зоны; они могут зависеть от длительности интериктальной записи ЭЭГ, стадии сна, частоты приступов, а также стадии месячного гормонального цикла. Таким образом, «ирритативная зона» недостаточно достоверно отражает эпилептогенную зону.

«Зона начала приступа» или «Зона приступа» – это зона коры, в которой начинаются приступы, по данным ЭЭГ, МЭГ или фМРТ. Как и ирритативная зона, она может определяться с помощью скальповой или интракраниальной ЭЭГ. Границы зоны начала приступа зависят от методологии применяемых скальповой и интракраниальной ЭЭГ, могут отличаться при интракраниальной ЭЭГ количеством использованных электродов, что также будет влиять на границы этой зоны. Резекция этой зоны часто

• Манифестация приступов

- Для клинической манифестации приступов необходимо вовлечение коры головного мозга и формирование эпилептической системы (в отличие от неэпилептических пароксизмов)

• Г.Н. Авакян, 2001-2007

ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ГЕНЕРАТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ЛИКВИДАЦИЯ ГЕНЕРАТОРА:



Рисунок 7. Воздействие на генераторные механизмы. Хирургическая ликвидация генератора.

Figure 7. The impact on the generating mechanisms. Surgical elimination of the generator.

не приводит к желаемым результатам. «Зона начала приступа» является проявлением активности комплексной системы, взаимодействующей с конкретными топографическими регионами. Если не удалить весь гистопатологический субстрат этой системы, она может «переключиться» на другую зону коры, способную давать начало приступам!

«Эпилептогенный очаг» является гистологически аномальным участком коры, предположительно вызывающим эпилепсию, и лучше всего идентифицируется с помощью МРТ. Удаление структурного очага является оптимальным методом для устранения приступов, однако успех не гарантирован, если не учесть всех участков коры с электрофизиологическими изменениями, то есть сформировавшейся патологической эпилептической и антиэпилептической системы (см. экспериментальные исследования – «хроническая кобальтовая модель») [19,20].

Иногда структурный очаг может быть не связан с эпилепсией, либо может быть связан с электрофизиологически аномальным участком коры, не измененным на МРТ.

Поэтому эпилептогенность очага необходимо подтверждать с помощью ЭЭГ. Видимый структурный очаг может являться лишь частью патологической ткани, а также может сочетаться со вторым очагом; например, кавернозная гемангиома височной доли может сочетаться с мезиальным очагом [35].

«Зона функционального дефицита» – это зона коры, функция которой нарушена в интериктальном периоде. Зона определяется по дефициту, выявленному при неврологическом осмотре, когнитивном тестировании, по изменениям метаболизма или перфузии и аномалиям функциональной коннективности при фМРТ, а также по неэпилептиформным изменениям на ЭЭГ.

«Симптоматогенная зона» – это область коры, продуцирующая ауры и другие иктальные явления. Часто невозможно установить, откуда симптоматика, только симптоматика в самом начале приступа может помочь в локализации очага.

Таким образом, рассмотренные выше очаг («Эпилептогенный очаг»), зоны («Эпилептогенная зона»,

«Ирритативная зона», «Зона начала приступа», «Зона функционального дефицита», «Симптоматогенная зона»), по сути, являются различными проявлениями единой патологической эпилептической системы.

В то же время удивительна устойчивость мозга к эпилептогенному воздействию: эпилепсия возникает только у 1% населения, в то время как те или иные поражения мозга встречаются минимум на порядок чаще. Это связано с тем, что «Эпилептогенный очаг» формирует не только эпилептическую систему, но и систему антиэпилептической защиты [19,23]. В нее входят мозжечок, ретикулярное ядро моста, хвостатое ядро. На основании клинических данных и результатов специальных экспериментальных исследований нами было установлено, что функцию антиэпилептической защиты выполняет фронтоорбитальная кора [23,24]. Отсюда следует перспективность разработки методов функциональной активации (стимуляции) структур противоэпилептической системы.

Для клинической манифестации приступов необходимо вовлечение коры головного мозга и формирование эпилептической системы.

Экспериментально доказано, что: 1) удаление детерминантного очага может привести к распаду эпилептической системы; 2) удаление доминантного очага(ов) приводит к активации ингибируемых ими очага(ов), повышению активности и усилению эпилептической системы (рис. 7).

Выводы:

1. Несмотря на некоторые преимущества, новые ПЭП пока не замещают старые. Процент фармакорезистентных больных с эпилепсией остается в пределах 25-40%. Вальпроаты, как препараты с широким спектром действия, остаются «золотым стандартом» лечения эпилепсии. Пролонгированная гранулированная форма – Депакин Хроносфера, биоэквивалентная Депакину Хроно, показала лучший контроль над припадками и поддержание уровня препарата в плазме в экспериментальных исследованиях; она

эффективна при лечении эпилепсии у детей, подростков, взрослых и пожилых.

2. Моделирование процессов эпилептогенеза в хроническом эксперименте дает новые представления о структурных и функциональных механизмах эпилептогенеза: о соподчиненности структур эпилептической системы, трансформации патологической системы, обеспечивает платформу для будущего успеха в создании эффективных противоэпилептических препаратов и лечебных стратегий. На примере препаратов вальпроевой кислоты в эксперименте выявлены детерминантные и доминантные структуры эпилептической системы: детерминантная структура – гипоталамус, ответственная за формирование вторично-генерализованных приступов; далее по значимости и иерархической сопоставимости – контралатеральный, ипсилатеральный гиппокамп и контралатеральная кора.

3. Использование новых фармацевтических технологий (в т.ч. создание нанопрепаратов с возможностью «прямой доставки» препаратов в «эпилептогенный очаг») позволит оптимизировать лечение, преодолеть фармакорезистентность. «Мишенью» воздействия Нано-Феназепама является дорзальный гиппокамп и латеральный гипоталамус, что и обосновывает перспективность его дальнейшей разработки в качестве противоэпилептического средства для купирования вторично-генерализованных приступов и профилактики эпилептического статуса.

4. Важным направлением лечения фармакорезистентных эпилепсий является разработка более безопасных малоинвазивных функциональных нейрохирургических методик, основанных на методах нейростимуляции / биологической обратной связи (БОС), а при необходимости – применение резекционных/аблятивных нейрохирургических методов и/или их комбинации у каждого конкретного пациента. Особое внимание заслуживают разработка и внедрение методов активации структур «физиологической» противоэпилептической системы.

Литература:

1. Guekht A., Hauser W. A., Milchakova L., Churillan Y., Shpak A., Gusev E. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. *Epilepsy Res.* 2010; 92 (2-3): 209-18.
2. Forsgren L., Beghi E., Oun A., Sillanpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe a systematic review. *Eur J Neurol.* 2005; 12 (4): 245-253.
3. Рекомендации Экспертного Совета (ЭС) Российской Противоэпилептической Лиги (РПЭЛ). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011; 5 (2): 23-25.
4. Brodie M. J., Shorvon D., Johannessen S., Halasz P., Reynolds A., Wieser H. G., Wolf P. Общеввропейские стандарты помощи при эпилепсии. Сообщение комиссии Международной лиги борьбы с эпилепсией (ILAE). www.neuronet.ru. Дата обращения: 16.10.2016.
5. Гехт А. Б., Авакян Г. Н., Гусев Е. И. Современные стандарты в диагностике и лечении эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009; 99 (7): 4-7.
6. Karceski S., Morrell M. J., Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion. *Epilepsy & Behavior.* 2005; 7: 1-64.
7. Зенков Л. П. Место вальпроатов (Депакин) в фармакотерапии эпилепсии XXI века. Русский медицинский журнал. 2009; 11: 726-732.
8. Nakken K. O., Eriksson A. S., Kwan P., Brodie M. J. Combination Therapy in Epilepsy. When and What to Use. *Drugs.* 2006; 66 (14): 1817-1829.
9. Trinka E., et al. Efficacy and Safety of Intravenous Valproate for Status Epilepticus: A Systematic Review. *CNS Drugs.* 2014.
10. Verrotti A. et al. *Acta Neurol.* 2011; 4: 5-9.
11. Motte J., Pedespan J. M., Sevestre M., et al. Acceptability and tolerance of sodium valproate, a new sustained-action granule formulation, in monotherapy for epileptic children from 3 years old. *Arch Pediatr.* 2005; 12 (10): 1533-1539.
12. Dulac O., Alvarez J. C. Pharmacotherapy. 2005; 25 (1): 35-41.

13. Белоусова Е. Д., Авакян Г. Н. Эффективность и переносимость пролонгированного вальпроата натрия (Депакин® Хроносфера™) как препарата первой очереди выбора в лечении эпилепсии у взрослых. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012; 4 (2): 48-54.
14. Резолюция заседания рабочей группы Российской Противозипелитической Лиги. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 8 (4): 109-111.
15. Белоусова Е. Д., Ермаков А. Ю. Применение Депакин Хроносфера в качестве первой монотерапии для лечения эпилепсии у детей. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010; 3: 52-57.
16. Авакян Г. Н., Белоусова Е. Д., Ермаков А. Ю., Авакян Г. Г. Новые возможности лечения эпилепсии у детей, подростков, взрослых и пожилых – Депакин Хроносфера (Опыт применения в России). Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013; 5 (3): 41-48.
17. Kwan P., 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: 1069-1077.
18. Cram L., Dulac O., Frey H. Commission on antiepileptic drugs of the International League Against Epilepsy Guidelines for antiepileptic drug trials in children. 1994; 18.
19. Крыжановский Г. Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы. М. 1980: 359.
20. Карлов В. А. Эпилепсия. М. 1990.
21. Holmes M. D. *Epilepsia*. 2008; 49: 3-14.
22. Spenser D. D. P., Kotagal H. O. (eds). *The Epilepsies: Etiology and Prevention*. San Diego etc. 1999: 259-264.
23. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. М. 2010; 718 с.
24. Карлов В. А., Гнездицкий В. В. Абсансная эпилепсия у детей и взрослых. М. 2005.
25. Карлов В. А. Журн. неврол. и психиатр. 2005; 3: 55-60.
26. Бехтерева Н. П., Камбарова Д. К., Поздеев В. К. Устойчивое патологическое состояние при болезнях мозга. Д. 1978.
27. Воронина Т. А., Неробкова Л. Н. Методические указания по изучению противосудорожной активности фармакологических веществ. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М. 2005; 277-294.
28. Walton N. Y., Treiman D. M., Lamotrigine vs. phenytoin for treatment of status epilepticus: comparison in an experimental model. *Epilepsy Res.* 1996; 24: 19-28.
29. Авакян Г. Г. Клинико-нейрофизиологическое изучение комбинаций новых форм антиконвульсантов и антиоксиданта у больных эпилепсией с вторично-генерализованными приступами. Дис. ... канд. мед. наук. М. 2011; 156 с.
30. Стойко М. И. Изучение возможности применения вальпроата натрия, антиоксиданта мексидола и их комбинации для лечения и профилактики вторично-генерализованных припадков при эпилепсии (клинико-экспериментальное исследование). Дис. ... канд. мед. наук. М. 2001.
31. Авакян Г. Н., Бадалян О. Л., Бурд С. Г., Вальдман Е. А., Воронина Т. А., Неробкова Л. Н., Крикова Е. В., Авакян Г. Г., Чуканова А. С., Стойко М. И., Савенков А. А. Экспериментальная и клиническая эпилептология. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010; 2 (4): 41-53.
32. Воронина Т. А., Неробкова Л. Н., Авакян Г. Н., Хромых Е. А., Гайдуков И. О., Авакян Г. Г. Поиск противозипелитических препаратов на основе представлений о механизмах формирования эпилептической системы. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013; 5 (4): 29-32.
33. Alyautdin R. N., Kreuter J., Kharkevich D. A. Interaction of poly(butyl)cyanoacrylate nanoparticles with blood-brain barrier in vivo and in vitro. *J. Drug Target*. 2001; 9: 209-221.
34. Разживина В. А. Изучение эффектов феназепам на поли(бутил)цианоакрилатных наночастицах. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М. 2009; 24 с.
35. Сперлинг М. Р. Эволюция хирургического лечения эпилепсии. Международная конференция. М. 2016; Глава 5.9: 439-450.
8. Nakken K. O., Eriksson A. S., Kwan P., Brodie M. J. Combination Therapy in Epilepsy. When and What to Use. *Drugs*. 2006; 66 (14): 1817-1829.
9. Trinka E., et al. Efficacy and Safety of Intravenous Valproate for Status Epilepticus: A Systematic Review. *CNS Drugs*. 2014.
10. Verrotti A., et al. *Acta Neurol.* 2011; 4: 5-9.
11. Motte J., Pedespan J. M., Sevestre M., et al. Acceptability and tolerance of sodium valproate, a new sustained-action granule formulation, in monotherapy for epileptic children from 3 years old. *Arch. Pediatr.* 2005; 12 (10): 1533-1539.
12. Dulac O., Alvarez J. C. *Pharmacotherapy*. 2005; 25 (1): 35-4.
13. Belousova E. D., Avakyan G. N. Efficacy and safety of prolonged sodium valproate (Depakine® Chronosphere) as a first-choice drug for treatment of epilepsy in adults. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2012; 4 (2): 48-54 (in Russian).
14. The resolution of the meeting of the working group of the Russian League against epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2016; 8 (4): 109-111 (in Russian).
15. Belousova E. D., Ermakov A. Yu. The use of Depakine Chronosphere as a first-line monotherapy for children with epilepsy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2010; 3: 52-57 (in Russian).
16. Avakyan G. N., Belousova E. D., Ermakov A. Yu., Avakyan G. G. Depakine Chronosphere – a novel drug for treatment of epilepsy in children, adolescents, adults and elderly people. Experience of use in Russian clinical practice. Experience of use in Russia. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2013; 5 (3): 41-48 (in Russian).
17. Kwan P., 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: 1069-77.
18. Cram L., Dulac O., Frey H. Commission on antiepileptic drugs of the International League Against Epilepsy Guidelines for antiepileptic drug trials in children. 1994; 18.
19. Kryzhanovskiy G. N. Determinantal structures in pathology of the nervous system. *Determinantnye struktury v patologii nervnoi sistemy*. Moscow. 1980: 359 s (in Russian).
20. Karlov V. A. *Epilepsy*. *Epilepsiya*. М. 1990.
21. Holmes M. D. *Epilepsy*. *Epilepsia*. 2008; 49: 3-14.
22. Spenser D. D. P., Kotagal H. O. (eds). *The Epilepsies: Etiology and Prevention*. San Diego etc. 1999: 259-264.
23. Karlov V. A. *Epilepsy in children and adult women and men. A guide for physicians*. *Epilepsiya u detei i vzroslykh, zhenshchin i detei. Rukovodstvo dlya vrachei*. Moscow. 2010; 718 s (in Russian).

References:

1. Guekht A., Hauser W. A., Milchakova L., Churillan Y., Shpak A., Gusev E. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. *Epilepsy Res.* 2010; 92 (2-3): 209-18.
2. Forsgren L., Beghi E., Oun A., Sillanpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe a systematic review. *Eur J Neurol.* 2005; 12 (4): 245-53.
3. Recommendations of the Expert Council of the Russian League against epilepsy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*. 2011; 5 (2): 23-25 (in Russian).
4. Brodie M. J., Shorvon D., Johannessen S., Halasz P., Reynolds A., Wieser H. G., Wolf P. European standards of care in epilepsy. Communication from the Commission of the International League against epilepsy (ILAE). www.neuronet.ru. Accessed: 16.10.2016.
5. Gekht A. B., Avakyan G. N., Gusev E. I. Current standards in the diagnosis and treatment of epilepsy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 2009; 99 (7): 4-7 (in Russian).
6. Karceski S., Morrell M. J., Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion. *Epilepsy & Behavior*. 2005; 7: 1-64.
7. Zenkov L. R. Place of valproates (Depakine) in the pharmacotherapy of epilepsy in the 21st century. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2009; 11: 726-732 (in Russian).

24. Karlov V. A., Gnezditskiy V. V. Absence epilepsy in children and adults [*Absansnaya epilepsiya u detei i vzroslykh (in Russian)*]. Moscow. 2005.
25. Karlov V. A. *Zhurn. nevrol. i psikiatr.* 2005; 3: 55-60.
26. Bekhtereva N. P., Kambarova D. K., Pozdeev V. K. Sustainable pathological condition in the diseases of the brain [*Ustoichivoe patologicheskoe sostoyanie pri boleznyakh mozga (in Russian)*]. D. 1978.
27. Voronina T. A., Nerobkova L. N. Methodical instructions to study the anticonvulsant activity of pharmacological substances. Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances [*Metodicheskie ukazaniya po izucheniyu protivosudorozhnoi aktivnosti farmakologicheskikh veshchestv. Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv (in Russian)*]. Moscow. 2005; 277-294.
28. Walton N. Y., Treiman D. M., Lamotrigine vs. phenytoin for treatment of status epilepticus: comparison in an experimental model. *Epilepsy Res.* 1996; 24: 19-28.
29. Avakyan G. G. Clinical and neurophysiological study of combinations of new forms of anticonvulsants and antioxidants in patients with epilepsy with secondary generalized seizures. PhD diss. [*Kliniko-neirofiziologicheskoe izuchenie kombinatsii novykh form antikonvulsantov i antioksidanta u bol'nykh epilepsiei s vtorichno-generalizovannymi pristupami. Dis. ...kand. med. nauk. (in Russian)*]. Moscow. 2011; 156 s.
30. Stoiko M. I. The use of sodium valproate, antioxidant Mexidol and their combinations for the treatment and prevention of secondary generalized seizures in epilepsy (clinical-experimental study). PhD diss. [*Izuchenie vozmozhnosti primeneniya val'proata natriya, antioksidanta meksidola i ikh kombinatsii dlya lecheniya i profilaktiki vtorichno-generalizovannykh pripadkov pri epilepsii (kliniko-eksperimental'noe issledovanie). Dis. ...kand. med. nauk. (in Russian)*]. Moscow. 2001.
31. Avakyan G. N., Badalyan O. L., Burd S. G., Val'dman E. A., Voronina T. A., Nerobkova L. N., Krikova E. V., Avakyan G. G., Chukanova A. S., Stoiko M. I., Savenkov A. A. Experimental and clinical epileptology [*Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*]. 2010; 2 (4): 41-53.
32. Voronina T. A., Nerobkova L. N., Avakyan G. N., Khromykh E. A., Gaidukov I. O., Avakyan G. G. Search for new antiepileptic drugs on the basis of the conception of epileptic system formation. [*Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*]. 2013; 5 (4): 29-32.
33. Alyautdin R. N., Kreuter J., Kharkevich D. A. Interaction of poly(butyl)cyanoacrylate nanoparticles with blood-brain barrier in vivo and in vitro. *J. Drug Target.* 2001; 9: 209-221.
34. Razzhivina V. A. Investigation of phenazepam effects on poly(butyl)cyanoacrylate nanoparticles. MD diss. [*Izuchenie effektiv fenazepama na poli(butil)tsianokrilatnykh nanochastitsakh. Avtoref. diss. ...dokt. med. nauk (in Russian)*]. Moscow. 2009; 24 s.
35. Sperling M. R. Evolution of surgical treatment of epilepsy. International conference [*Evolutsiya khirurgicheskogo lecheniya epilepsii. Mezhdunarodnaya konferentsiya (in Russian)*] Moscow. M. 2016; Chapter 5.9: 439-450.

Сведения об авторах:

Авакян Гагик Норайрович – д.м.н., заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: gavakyan@yandex.ru.

Авакян Георгий Гагикович – к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. Тел.: +7(495)5316941. E-mail: avakyan_georgy@mail.ru.

About the authors:

Avakyan Gagik Norairovich – MD, PhD, Honored Scientist of Russia, Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Health Ministry of Russian Federation. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail: gavakyan@yandex.ru.

Avakyan Georgiy Gagikovich – MD, associate professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Health Ministry of Russian Federation. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, 117997, Russia. Tel.: +7(495)5316941. E-mail: avakyan_georgy@mail.ru.

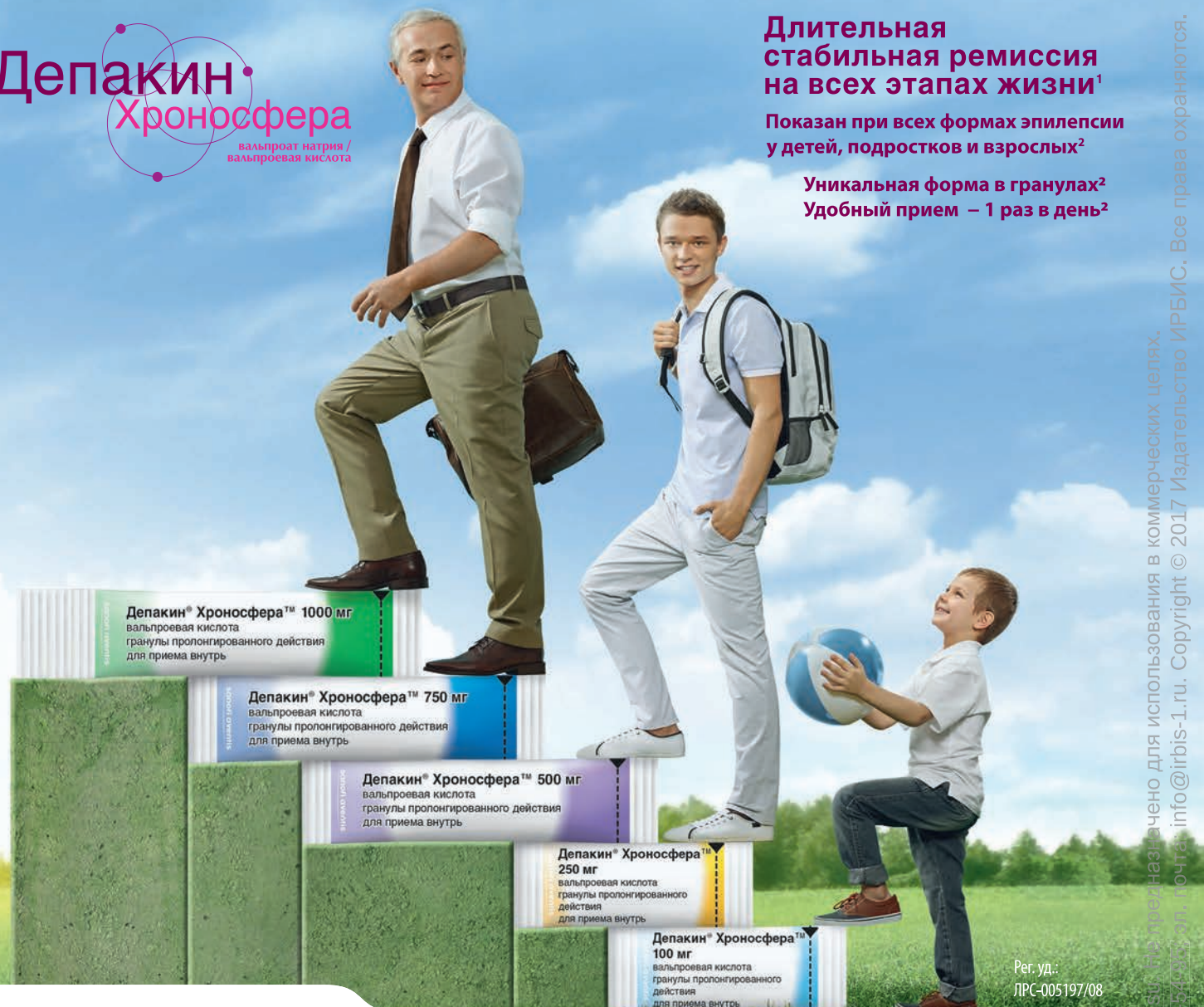
Депакин® Хроносфера

вальпроат натрия /
вальпроевая кислота

**Длительная
стабильная ремиссия
на всех этапах жизни¹**

**Показан при всех формах эпилепсии
у детей, подростков и взрослых²**

**Уникальная форма в гранулах²
Удобный прием – 1 раз в день²**



Рег. уд.:
ЛРС-005197/08

ДЕПАКИН® ХРОНОСФЕРА™

Вальпроат не должен применяться при беременности, у детей и подростков женского пола и у женщин с детородным потенциалом без крайней необходимости, то есть его применение возможно в ситуациях, когда другие противоэпилептические препараты неэффективны или пациентка их не переносит.

ДЕПАКИН® ХРОНОСФЕРА™ МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ. Вальпроевая кислота. **ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО.** Вальпроат натрия, вальпроевая к-та. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.** Гранулы пролонгированного действия. **ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.** Противоэпилептический препарат. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** У взрослых: в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами для лечения эпилептических приступов; лечения и профилактики биполярных аффективных расстройств. У детей: в монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами для лечения эпилептических приступов. Профилактика судорог при высокой температуре. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к вальпроату или к какому-либо из компонентов лекарственного препарата; острый и хронический гепатит; тяжёлые заболевания печени в анамнезе у пациента и/или его близких кровных родственников; тяжёлые поражения печени с летальным исходом при применении вальпроевой кислоты у близких кровных родственников пациента; тяжёлые нарушения функции печени или поджелудочной железы; печеночная порфирия; установленные митохондриальные заболевания, вызванные мутациями ядерного гена, кодирующего митохондриальный фермент гамма-полимеразу, например синдром Альперса-Хуттенлофера; пациенты с установленными нарушениями карбамидного цикла; комбинация с мефлохином; комбинация с препаратами Зверобоя продырявленного; детский возраст до 6 месяцев. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.** Риск, связанный с развитием эпилептических приступов во время беременности: во время беременности развитие генерализованных тонико-клонических эпилептических приступов, эпилептического статуса с развитием гипоксии могут представлять особый риск, как для матери, так и для плода в связи с возможностью летального исхода. Риск, связанный с применением препарата Депакин® Хроносфера™ во время беременности: Внутриутробное воздействие вальпроата сопряжено у детей с высоким риском появления серьезных расстройств развития (до 30-40% случаев), а также врожденных пороков (около 10% случаев). Пациентка, которой назначена терапия вальпроатом, должна наблюдаться врачом, имеющим значительный опыт в лечении эпилепсии или биполярного расстройства. Необходима тщательная и взвешенная оценка преимуществ и рисков, связанных с применением вальпроата в следующих ситуациях: инициация терапии; оценка результатов проводимой терапии при повторных осмотрах; достижение пациенткой пубертатного возраста; наступление беременности или планирование беременности пациенткой. Назначая вальпроат пациентке, убедитесь, что она или ее родственники информированы и понимают: 1) риски, связанные с приемом вальпроата во время беременности; 2) необходимость использования эффективной контрацепции; 3) необходимость регулярных посещений врача с целью контроля проводимого лечения; 4) необходимость немедленного обращения к врачу, если пациентка беременна или планирует беременность. **ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ.** Можно рассмотреть вопрос о грудном вскармливании при монотерапии препаратом Депакин® Хроносфера™, но при этом следует принимать во внимание профиль побочных эффектов препарата, особенно вызываемые им гематологические нарушения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Тератогенный риск. Анемия, тромбоцитопения. Тремор, экстрапиримидные расстройства, ступор, сонливость, судороги, нарушение памяти, головная боль, нистагм, головокружение. Обратимая и необратимая глухота. Тошнота, рвота, гиперплазия десен, стоматит, боли в эпигастрии, диарея. Реакции гиперчувствительности, обратимая дозозависимая алопеция. Гипонатриемия, увеличение массы тела. Кровотечения и кровоизлияния. Нарушение функции печени. Дисменорея. Спутанность сознания, галлюцинации, агрессивность, жажда, депрессия. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Гранулы пролонгированного действия 100 мг, 250 мг, 500 мг, 750 мг, 1000 мг. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** при температуре не выше 25°C; в недоступном для детей месте. **СРОК ГОДНОСТИ:** 2 года. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА.** Отпускается по рецепту. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛРС-005197/08. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

1. Marson A. G. et al. The SANAD study. Lancet. 2007; 369: 1016–1026. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Депакин® Хроносфера ЛРС-005197/08

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 нейропсихологический синдром», предполагающий нейропсихологические 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-

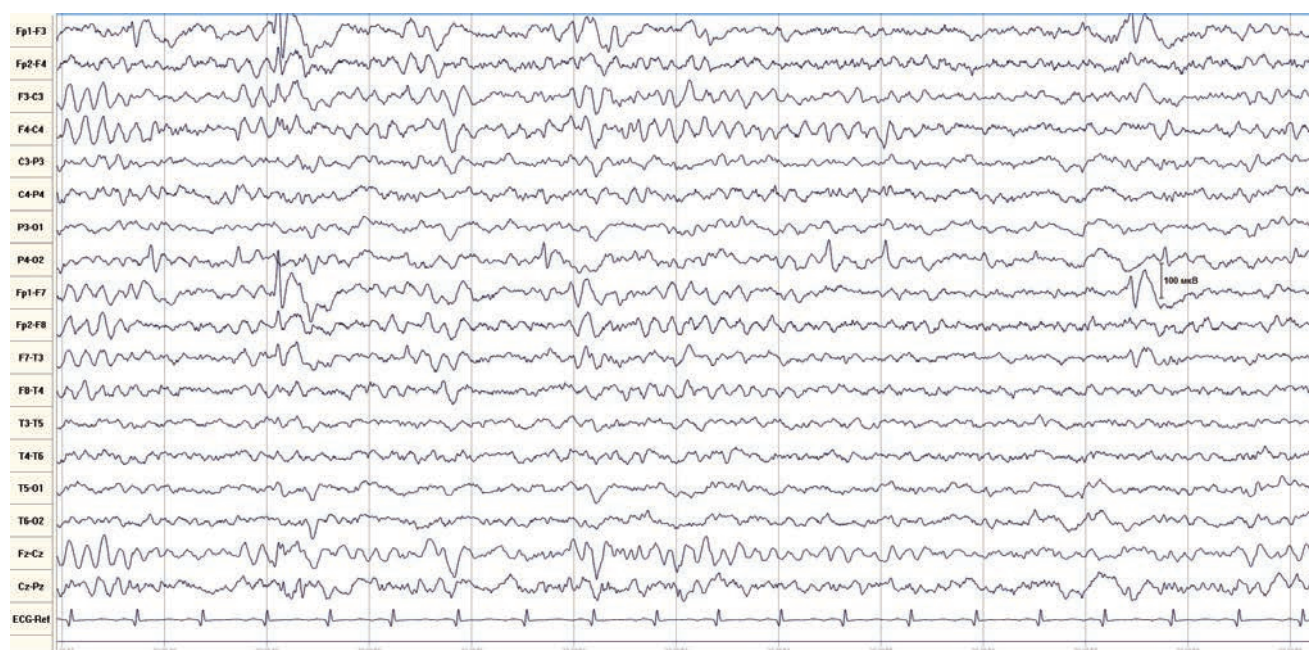


Рисунок 1. Пациентка В.М., 11 лет. ЭЭГ бодрствования.

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.

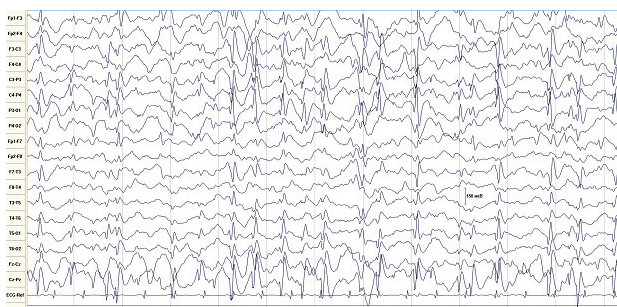


Рисунок 2. Пациентка В.М., 11 лет. ЭЭГ сна.
*Паттерн ESES – явления электрического
эпилептического статуса медленноволнового сна.*

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

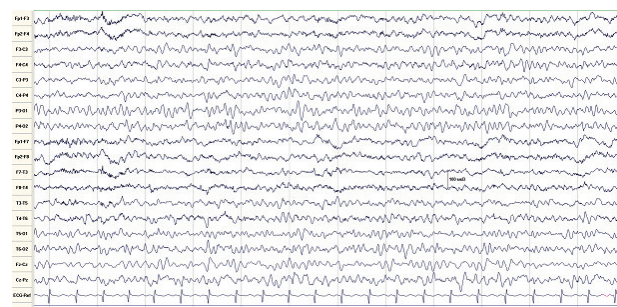


Рисунок 3. Пациентка В.М., 11 лет. ЭЭГ бодрствования
спустя 2 мес. после введения в терапию левитирацетама
в дозе 40 мг/кг/сут.

*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.*

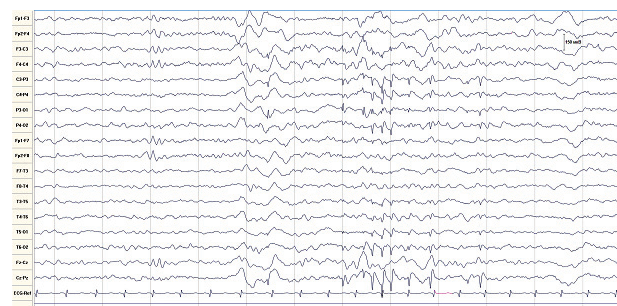


Рисунок 4. Пациентка В.М., 11 лет. ЭЭГ сна спустя 2 мес.
после введения в терапию левитирацетама в дозе
40 мг/кг/сут.

*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.

Леветинол®

Эффективен при различных формах эпилепсии у впервые выявленных пациентов на стартовом этапе терапии¹ и у пациентов, которым необходимо изменение терапии²

ЭПИЛЕПСИЯ –

НЕ ПОВОД ОТКЛЮЧАТЬСЯ



Реклама

Международное непатентованное название
Леветирацетам

Формы выпуска

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой по 250 мг, 500 мг, 750 мг, 1000 мг по 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой по 3 или 6 блистеров вместе с инструкцией по применению в пачку картонную

Показания к применению

- В качестве монотерапии для лечения парциальных судорог с вторичной генерализацией или без нее у пациентов с 16 лет с впервые установленным диагнозом эпилепсия.
- В качестве вспомогательной терапии для лечения:
 - парциальных судорог с вторичной генерализацией или без нее у пациентов с эпилепсией с 6 лет;
 - миоклонических судорог у пациентов с ювенильной миоклонической эпилепсией с 12 лет;
 - первично генерализованных тонико-клонических судорог у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией с 12 лет.

1. Ben-Menachem E., Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. European Levetiracetam Study Group // Epilepsia. – 2000. – V. 41. – P. 1276-1283.

2. Boon P., Chauvel P., Pohlmann-Eden B. et al. Dose-response effect of levetiracetam 1000 and 2000 mg/day in partial epilepsy. Epilepsy Res 2002; 48: 77—89.

Телефон горячей линии:
8-800-333-43-76
(звонок по России бесплатный)

www.geropharm.ru


ГЕРОФАРМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

Информация о репринтах можно получить в редакциях. Тел.: +7 (495) 649-5411. Сайт: <http://www.epilepsia.ru>. Все права охраняются.

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗНАКИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ И НЕЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ, ВЫЯВЛЯЕМЫЕ ПРИ БОДРСТВОВАНИИ И ВО СНЕ ВО ВРЕМЯ АМБУЛАТОРНОГО И ПАЛАТНОГО МОНИТОРИНГА ЭЭГ: ПРОБЛЕМЫ ИНТЕРПРЕТАЦИИ

Гнездицкий В. В.¹, Корепина О. С.¹, Карлов В. А.², Новоселова Г. Б.²

¹ ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Резюме

Цель – уточнить возможности компьютерной ЭЭГ с длительным мониторингом в исследовании функционального состояния мозга у больных с очаговыми нарушениями разного типа (последствиями инсульта, опухоли и др.), а также обобщить опыт применения амбулаторного-палатного мониторинга ЭЭГ в неврологической практике. **Материалы и методы.** В основу работы положены результаты обследования 99 пациентов методом Холтер ЭЭГ в условиях амбулаторного приема и/или неврологического стационара с постинсультным и другим очаговым поражением и с наличием неврологического дефицита (афазии, парезы и др.), с различной выраженностью очаговой медленно-волновой и пароксизмальной (эпилептиформной) активности, а также подозрением на «эпилепсию». Диагноз симптоматической эпилепсии был подтвержден у 81 больного (86%), не подтвержден – у 13 больных (14%). Возраст больных составлял от 16 лет до 78 лет. Средний возраст больных составил 56 лет. Соотношение мужчин и женщин – 37/57. **Результаты.** При проведении амбулаторного или холтеровского мониторинга ЭЭГ (АМЭЭГ) были выявлены варианты паттернов ЭЭГ как в норме, так и при патологии. Представлены виды эпилептиформных знаков, выявляемые при АМЭЭГ (во всех группах), и частоты их встречаемости (ПЛЭРЫ – ритмические дельта; лобные – ФИРДА, височные – ТИРДА; спайки и комплексы слева и/или справа; генерализованные пароксизмы и фотосензитивность). Приведены примеры этих паттернов ЭЭГ, выявляемых при бодрствовании и во сне. Особо отмечен вид эпилептиформного паттерна в сочетании полиспайков с К-комплексами во 2-й стадии сна. Представлены как генерализованные, так и фокальные паттерны, особо проявляющиеся во сне. Исследование прямой локализации источников патологической активности ЭЭГ (медленно-волновой и пароксизмальной) в объеме мозга проведено методом многошаговой дипольной локализации (МДЛ). Приведены примеры локализации источников патологической активности ЭЭГ при их совмещении с МРТ. В них продемонстрированы локализации спайковой активности в сравнении с данными локализация ритмических медленных волн. Показано, что причинами функционального дефицита при постинсультной афазии и плегии и при других заболеваниях могут быть следующие: первая – наличие ишемического очага с уменьшением мозгового кровотока в этой зоне и появление очаговой медленно-волновой активности (дельта очаг); вторая – выпадения функции может быть обусловлено постоянным разрядом нейронов мозга. Наличие устойчивой пароксизмальной активности и эпилептогенного фокуса вызывает перераздражение нейронов областей мозга. **Заключение.** Амбулаторный мониторинг и мониторинг полиграфических показателей значительно расширяют возможности ЭЭГ и позволяют получить новую информацию о состоянии мозга. При дифференциальном диагнозе эпилептических и неэпилептических форм припадков длительный мониторинг позволяет повысить информативность ЭЭГ-обследований в уточнении видов активности, имеющих отношение к эпилепсии.

Ключевые слова

Холтер ЭЭГ, АМЭЭГ, симптоматическая эпилепсия, инсульт, афазия, парезы, эпилептические и неэпилептические феномены.

Статья поступила: 03.03.2017 г.; в доработанном виде: 22.05.2017 г.; принята к печати: 23.06.2017 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

Гнездицкий В. В., Корепина О. С., Карлов В. А., Новоселова Г. Б. Патологические знаки эпилептической и неэпилептической природы, выявляемые при бодрствовании и во сне во время амбулаторного и палатного мониторинга ЭЭГ: проблемы интерпретации. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (2): 30-40. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.2.030-040.

PATHOLOGICAL SIGNS OF EPILEPTIC AND NON-EPILEPTIC ORIGIN DETECTED IN AWAKE/SLEEP EEG PATTERNS DURING OUTPATIENT AND INPATIENT MONITORING: PROBLEMS OF INTERPRETATION

Gnezditskiy V. V.¹, Korepina O. S.¹, Karlov V. A.², Novoselova G. B.²

¹ Neurology Research Center of RAS, Moscow

² Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Health Ministry of Russian Federation, Moscow

Summary

The aims of this study were: (a) to elucidate the role of prolonged computerized EEG in assessing the brain function in patients with focal lesions (stroke consequences, tumor, etc.), and (b) to summarize the experience of using outpatient and inpatient EEG monitoring in neurological practice. Materials and methods. The study included 99 patients with post-stroke and other focal lesions or with a neurological deficit (aphasia, paresis, etc.) or with focal slow-wave and paroxysmal (epileptiform) activity, or with suspected «epilepsy». The patients were monitored using the method of ECG in outpatient and / or neurological hospital settings. The diagnosis of symptomatic epilepsy was confirmed in 81 patients (86%), and not confirmed – in 13 patients (14%). The patients' age ranged from 16 to 78 years (average 56); the male/female ratio was 37/57. Results. The outpatient and inpatient Holter EEG monitoring revealed various EEG patterns both in norm and pathology. Among those: different epileptiform signs (detected in all groups of patients) with different occurrence rates: PLEDs – rhythmic delta, frontal – FIRDA, temporal – TIRDA, spikes and complexes on the left and / or right, generalized paroxysms and photosensitivity. Examples of these EEG patterns (awake and sleep) are presented. Of special interest is the epileptiform pattern where polyspikes are combined with K complexes in the 2nd stage of sleep. Both generalized and focal patterns – mostly typical for sleep EEG – are demonstrated. The method of multiple dipole localization (MDL) was used to directly localize the sources of the abnormal EEG activity (slow-wave and paroxysmal) in the brain. In this report, combined results of EEG and MRI indicating the sources of the abnormal electrical activity are presented to compare the localization of the spike activity with that of the rhythmic slow waves. Two major causes of functional deficiency in post-stroke aphasia and plegia (and similar disorders) are proposed. Firstly, it is the presence of an ischemic focus with a decreased cerebral blood flow in this zone that results in a focal slow-wave activity (delta focus). Secondly, a loss of function can be caused by a continuous discharge activity of brain neurons. An epileptogenic focus and a continuous paroxysmal activity can lead to over-stimulation of brain neurons. Conclusion. Monitoring and analyzing EEG indicators in outpatients significantly expand the capabilities of EEG and provide new information on the brain function. In respect to the differential diagnosis between epileptic and non-epileptic seizures, prolonged monitoring allows to obtain additional information from EEG records and better identify epilepsy-associated activities.

Key words

Holter EEG, outpatient EEG, symptomatic epilepsy, stroke, aphasia, paresis, epileptic and non-epileptic phenomena.

Received: 03.03.2017; in the revised form: 22.05.2017; accepted: 23.06.2017.

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

Gnezditskiy V. V., Korepina O. S., Karlov V. A., Novoselova G. B. Pathological signs of epileptic and non-epileptic origin detected in awake/sleep EEG patterns during outpatient and inpatient monitoring: problems of interpretation. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. [Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya]. 2017; 9 (2): 30-40 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.2.030-040.

Corresponding author

Address: Volokolamskoe shosse, 80, Moscow, Russia, 125367.

E-mail address: gnezdvv@mail.ru (Gnezditskiy V. V.).

Введение

Проблема реабилитации и прогноза больных с симптоматической эпилепсией, перенесших инсульт или другие заболевания (опухолевой, воспалительной или иной природы), остается актуальной и по сей день. Многие из них страдают от тяжелых неврологических дефицитов, прежде всего связанных с неврологическими нарушениями и с наличием припадков. Вопросы прогноза и обратимости восстановления функций мозга, в т.ч. и объективизация этого восстановления, представляются особенно актуальными. В связи с этим важна объективная количественная оценка функционального состояния структур мозга и оценка его пластичности в плане возможности восстановления нарушенных функций и уменьшения приступов.

Важной представляется количественная оценка изменений функционального состояния мозга, в т.ч. состояние зон мозга, вызывающих функциональные нарушения. Кроме дельта-активности, у больных с очаговыми нарушениями возникают зоны с пароксизмальной активностью и эпилептиформные знаки, также влияющие, по мнению ряда авторов, на ухудшение и появление когнитивных и других неврологических расстройств [1-3]. Вопросы влияния регистрируемой пароксизмальной и эпилептиформной активности на выраженность неврологических нарушений при постинсультных и других патологических состояниях рассматривались в отдельных немногочисленных работах [2-7]. Гораздо реже приводились

наблюдения при длительном (суточном) мониторинге ЭЭГ у таких больных [1,8,12].

Цель работы – уточнить возможности компьютерной ЭЭГ с длительным мониторингом в исследовании функционального состояния мозга у больных с очаговыми нарушениями разного типа (последствиями инсульта, опухоли, ЧМТ и др.), а также обобщить опыт применения амбулаторного-палатного мониторинга ЭЭГ в неврологической практике.

Задачи исследования: 1) анализ изменений ЭЭГ при очаговых поражениях головного мозга при неврологическом дефиците методами картирования и дипольной локализации; 2) разработка количественных показателей выраженности и обширности очага патологической активности и их критических значений, при которых происходит неврологический дефицит (афазия, двигательные и другие нарушения); 3) оценка влияния пароксизмальной и эпилептиформной активности на развитие и выраженность неврологических осложнений; 4) выявление количественных корреляций выраженности неврологических расстройств с изменениями при длительном мониторинге ЭЭГ, включающем запись во время ночного сна.

Материалы и методы

В основу настоящей работы положены результаты обследования ЭЭГ в условиях амбулаторного приема и/или неврологического стационара 99 больных

Подгруппа	Обозначение	Число наблюдений	%	Наличие эпилептических знаков (%)
I НЭП	Без эпилепсии	13	13	0
II Эпилепсия	Фокальная	15	15	44
	Генерализованная	21	21	
III НМК+ эпилепсия	Инсульт	15	15	27
	ДЭ + локальные знаки (МРТ)	8	8	
IV ОП + эпилепсия	Опухоль (наличие или последствия удаления)	12	12	13
V ЧМТ + эпилепсия	Последствия ЧМТ	7	7	7
VI ПА	Панические атаки, вегетативные пароксизмы	4	4	4
VII Синкопы	Обмороки	3	3	4
VIII Мигрень	С аурой	1	1	1
Всего	–	99	100	100

Таблица 1. Пароксизмальные формы активности при разной нозологии, диагностируемые во время ЭЭГ-мониторинга.

Примечание. НЭП – неэпилептические припадки; НМК – нарушения мозгового кровообращения; ОП – опухоли в мозге или последствия удаления опухоли; ЧМТ – черепно-мозговая травма; ПА – панические атаки (вегетативные пароксизмы), ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия.

Table 1. Paroxysmal forms of electrical activity of the brain in different medical conditions as diagnosed during EEG monitoring.

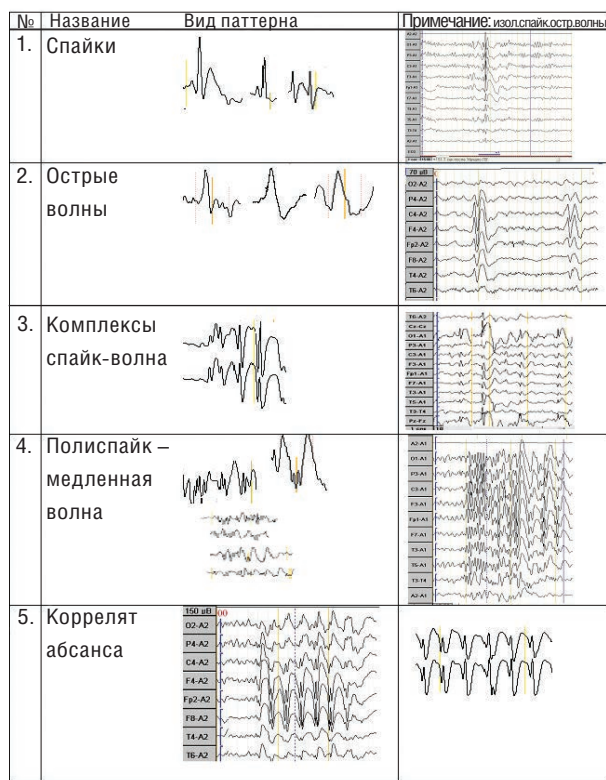
Note. НЭП – non-epileptic seizures; НМК – disorders of cerebral circulation; ОП – brain tumors or the consequences of tumor removal; ЧМТ – head trauma; ПА – panic attacks (vegetative paroxysms), DE – dyscirculatory encephalopathy.

с постинсультным и другим очаговым поражением и с наличием неврологического дефицита (афазии, парезы и др.) с различной выраженностью очаговой медленно-волновой и пароксизмальной (эпилептиформной) активности, а также подозрением на эпилепсию. Диагноз был подтвержден у 81 больного (86%), не подтвержден – у 13 больных (14%). Возраст больных составлял от 16 лет до 78 лет. Средний возраст больных составил 56 лет. Соотношение мужчин и женщин – 37/57 (женщин около 60%). Распределение пациентов по различным нозологиям представлено в **таблице 1**.

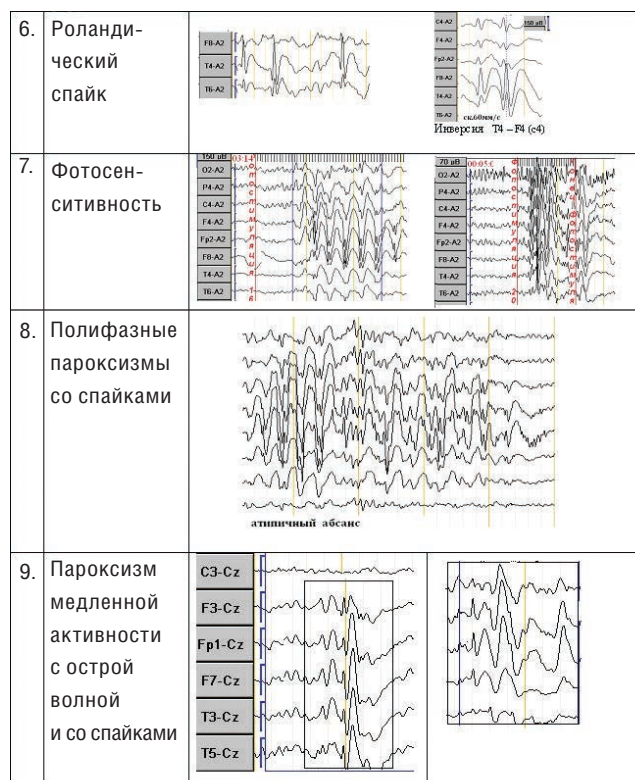
Обследование больных проводилось с помощью компактного ЭЭГ-регистратора «Энцефалан-ЭЭГР-19/26» (Медиком-МТД, Россия) [1,12]. В зависимости от целей исследования проводился одномоментный мониторинг 21-го канала ЭЭГ-данных и шести дополнительных каналов полиграфических показателей: ЭКГ, датчиков дыхания, датчи-

ков движения (ЭМГ), электроокулограммы (ЭОГ) и датчика положения тела. Просматривались результаты ЭЭГ при различных монтажных схемах, параметрах усиления и фильтрации, что помогало максимально точно локализовать любые важные эпизоды в ЭЭГ-активности. ЭЭГ-регистратор размещался на поясе пациента, позволяя ему в процессе диагностического исследования перемещаться, минимально ограничивая свои жизненные потребности. Запись данных производилась на съемную флеш-карту или непосредственно в компьютер через телеметрический канал связи. Compact Flash (CF) – 1 Гб.

Электроэнцефалография (ЭЭГ) является объективным, полностью неинвазивным методом исследования мозга с помощью регистрации его электрической активности с электродов, располагаемых на поверхности головы. ЭЭГ состоит из различных видов активности, разделенных на две большие



А



Б

Рисунок 1. Пример эпилептиформных паттернов ЭЭГ, выявляемых в бодрствовании при длительном мониторинге ЭЭГ.

Примечание. Обозначения указанных паттернов представлены слева. А – спайки, острые волны, комплексы спайк-волна, комплексы полиспайк и медленная волна и корреляты абсанса, регистрируемые у некоторых больных как во сне, так и при бодрствовании или при пробуждении. Б – роландические спайки, пароксизмальная активность, выявляемая при ритмической фотостимуляции (фотосенситивность), полифазные пароксизмы со спайками и изолированные спайки и острые волны.

Figure 1. Epileptiform patterns of awake EEG detected during prolonged EEG monitoring.

Note. The following types of EEG patterns are shown: А – spikes, sharp waves, spike-and-wave complexes, polyspike-slow wave complexes, and the correlates of the absence detected in some patients while in sleep, awake or awaking. Б – Rolandic spikes, paroxysmal activity induced by rhythmic photo stimulation (photosensitivity), polyphasic paroxysms with spikes, isolated spikes-and-waves, and sharp waves.

Название паттерна	Число наблюдений	%
ПЛЭРЫ	4	5
Ритмические дельта	8	10
Ритмические дельта Лобные – ФИРДА	3	4
Ритмические дельта Височные – ТИРДА	5	6
Спайки и комплексы слева	23	30
Спайки и комплексы справа	13	17
Генерализованные	14	18
Фотосенситивность	8	10
Всего	78	100

Таблица 2. Виды эпилептиформных знаков, выявляемых при АМЭЭГ (во всех группах), и частота их возникновения.

Примечание. ПЛЭРЫ – периодические латерализованные эпилептиформные разряды; ФИРДА – фронтальная лобная ритмическая дельта-активность; ТИРДА – темпоральная височная ритмическая дельта-активность; фотосенситивность – пароксизмальная активность при ритмической фотостимуляции.

Table 2. Epileptiform signs detected in outpatient EEG (in all groups) and the rates of their occurrence.

Note. ПЛЭРЫ – periodic lateral epileptiform discharges (PLEDs); ФИРДА – frontal intermittent rhythmic delta activity (FIRDA); ТИРДА – temporal intermittent rhythmic delta activity (TIRDA); Фотосенситивность – paroxysmal activity during rhythmic photo stimulation (Photosensitivity).

группы: ритмы и пароксизмальные виды активности [4,10,22,24]:

– амбулаторный или холтеровский мониторинг ЭЭГ (АМЭЭГ) представляет собой длительную запись ЭЭГ и ряда полиграфических показателей, в т.ч. ЭКГ,

в естественных условиях поведения человека во время активного или расслабленного бодрствования и во сне дома или в палате;

– АМЭЭГ представляет и некоторые сложности (из-за обилия артефактов) при интерпретации ряда электрографических феноменов, выявляемых при длительном мониторинге ЭЭГ, как при бодрствовании, так и во сне;

– электрографические феномены часто отличаются от тех паттернов ЭЭГ, которые выявляют при рутинной короткой записи ЭЭГ;

– большую пользу АМЭЭГ оказывает при анализе пароксизмальных состояний у больных как кардиальной, так и неврологической природы (при эпилепсии, вегетативных пароксизмах, панических атаках и др.).

Проблемы диагностики эпилепсии и дифференциации от пароксизмальных состояний неэпилептической природы представляют определенную сложность, так как многие нарушения зачастую протекают субклинически и врач диагностирует эпилепсию на основании данных, предоставленных больным или его родственниками [1,4,12]. ЭЭГ и особенно длительный ЭЭГ-мониторинг дает важную объективную информацию о наличии или отсутствии этого заболевания [1,8,14,13,15].

Результаты

В ходе работы при проведении АМЭЭГ были выявлены варианты паттернов ЭЭГ как в норме, так и при патологии (как при бодрствовании, так и во сне).

Выявленные паттерны ЭЭГ в норме:

- вспышки альфа- и негрубой тета-активности, вертексные потенциалы, К-комплексы во сне;
- усиление при гипервентиляции полифазных пароксизмальных вспышек или вспышек тета- и/или дельта-волн диапазона без межполушарной

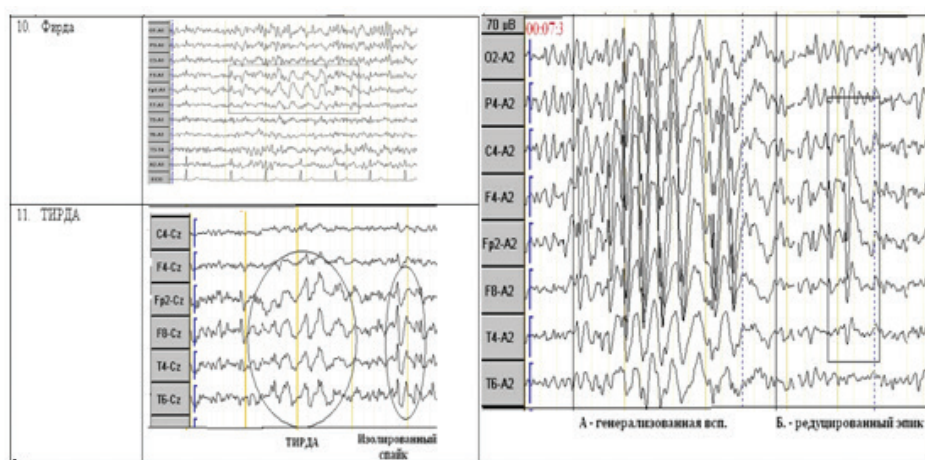


Рисунок 2. Пример паттернов ЭЭГ, выявляемых при мониторинге ЭЭГ, также относящихся к эпилептиформным (ритмическим медленным волнам ФИРДА и ТИРДА – лобным и височным вспышкам ритмических дельта-волн и справа на рисунке – пример полифазной генерализованной активности и последующий изолированный спайк).

Figure 2. Additional epileptiform EEG patterns. Left panel: rhythmic slow waves – frontal (FIRDA) and temporal (TIRDA) outbursts of rhythmic delta waves. Right panel: polyphasic generalized activity and the subsequent isolated spikes.

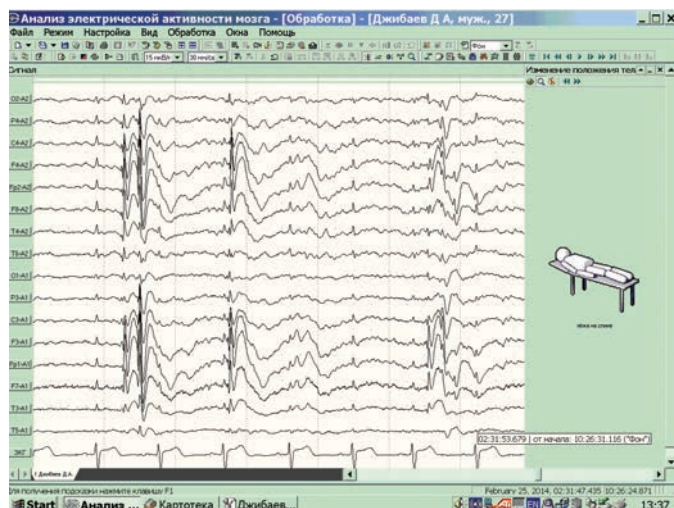
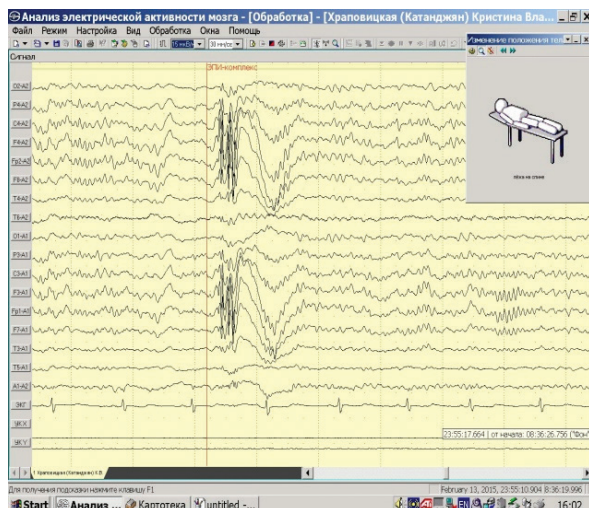


Рисунок 3. Больной Д., 27 лет. Пример генерализованных эпилептиформных паттернов ЭЭГ, выявляемых при мониторинге ЭЭГ во сне.

Примечание. На левом рисунке показана полиспайковая активность, запускаемая совместно с К-комплексом во 2-й стадии сна; на правом рисунке показаны сходные комплексы в виде кластеров у другого больного.

Figure 3. Patient D. 27 years old. Generalized epileptiform patterns of sleep EEG.

Note. The left panel shows the polyspike activity that appeared together with the K-complex in the 2nd stage of sleep. The right panel shows the similar complexes in the form of clusters (a different patient).

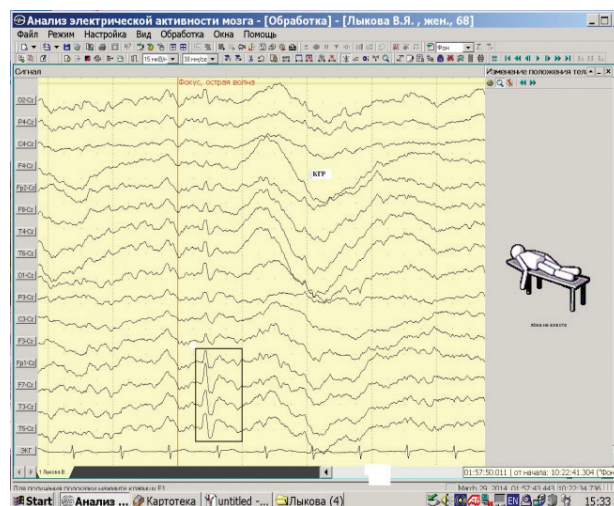
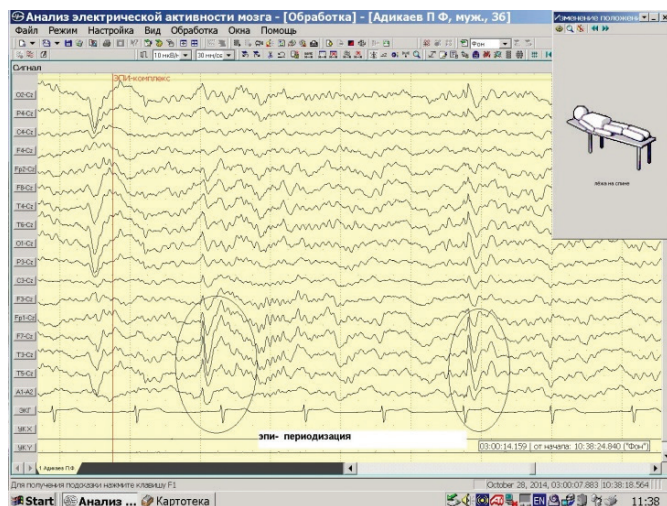


Рисунок 4. Пример фокальных эпилептиформных паттернов ЭЭГ, выявляемых при мониторинге ЭЭГ во сне.

Примечание. В обоих случаях комплексы спайк-волна зарегистрированы в лобно-височных отделах левого полушария (слева больной А., 36 лет с последствиями ЧМТ; справа – больная с постинсультной эпилепсией, 68 лет. Обведены комплексы спайк-волна в левой лобно-височной области на фоне вегетативных повышенных реакций – КТР на правом рисунке).

Figure 4. Focal epileptiform patterns of sleep EEG.

Note. In both cases, spike-and-wave complexes were detected in the frontal temporal areas of the left hemisphere (Left: patient A, male, 36 years old, with the consequences of head trauma; Right: a 68 years old female patient with post-stroke epilepsy). Squared are the spike-and-wave complexes in the left frontal temporal area on the background of activated vegetative reactions (Right panel).

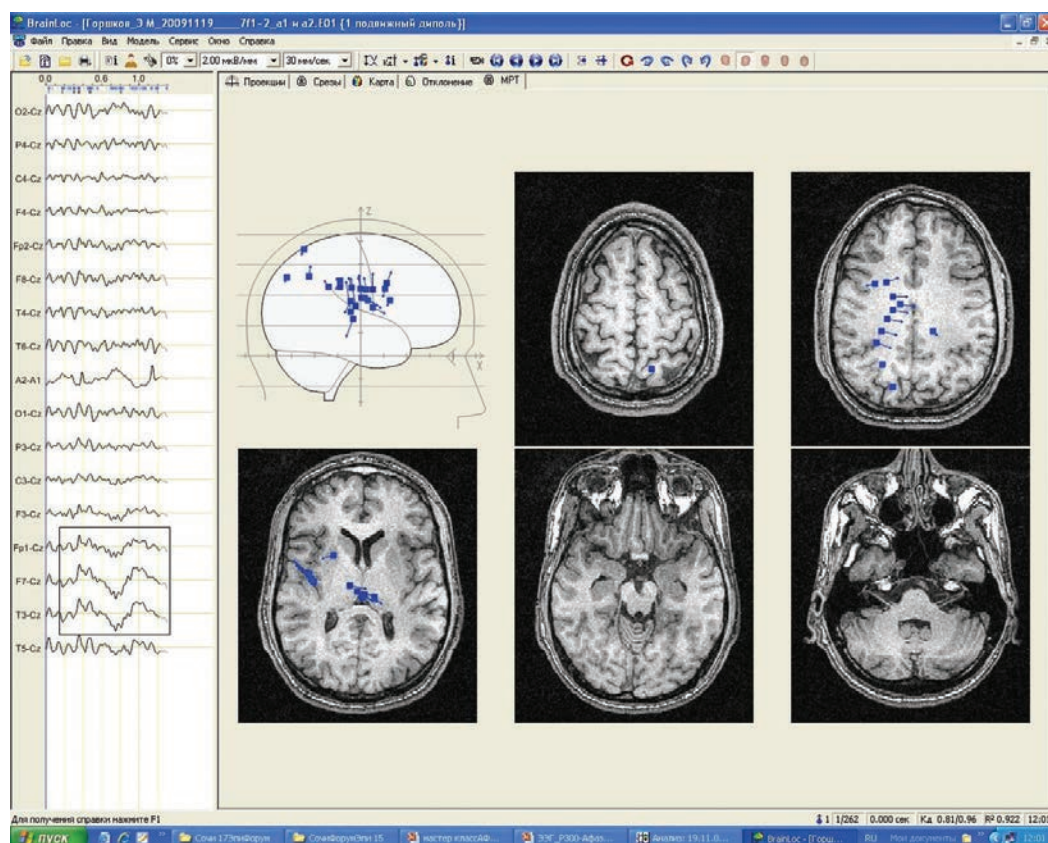


Рисунок 5. Локализация ритмических дельта-волн ТИРДА (обведена) у больного Б., 63 года.

Примечание. Состояние после НМК по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии. Сенсомоторная афазия, эписиндром.

Figure 5. Localization of rhythmic delta waves TIRDA (squared) in patient B., 63 y.o.

Note. Status after an ischemic CVA in the area around the left medial cerebral artery. Sensory-motor aphasia, epilepsy syndrome.

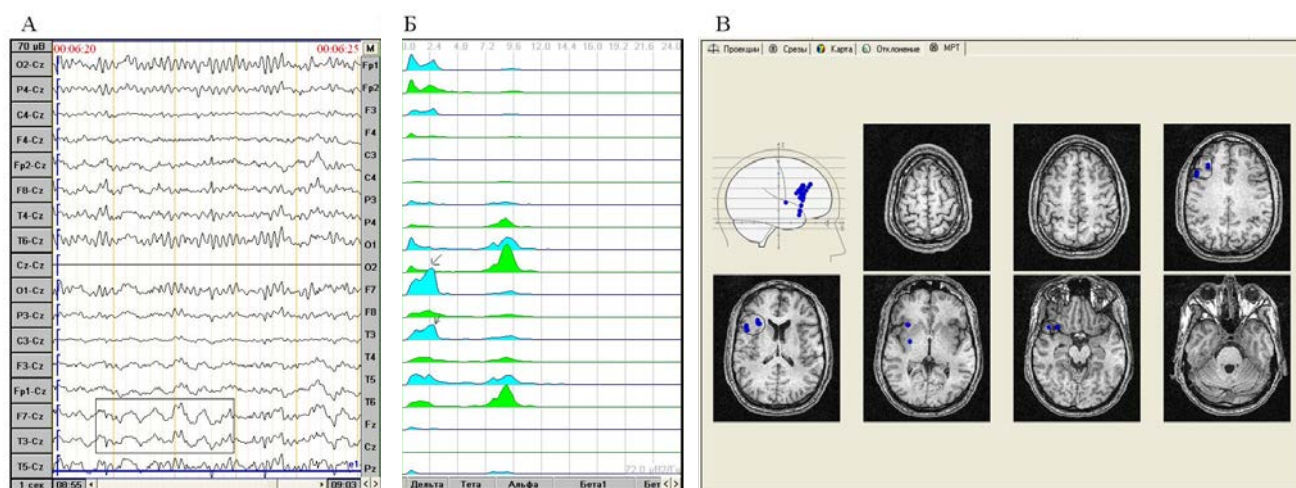


Рисунок 6. Спектральный анализ ЭЭГ и локализация очаговой дельта-активности (ТИРДА), по данным BrainLoc, при моторной афазии легкой степени (больной К., 57 лет, ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии).

Примечание. ТИРДА – ритмические дельта волны, приступы неясного генеза.

Figure 6. BrainLoc-assisted spectral EEG analysis and localization of the focal delta activity (TIRDA) in a patient with mild motor aphasia (patient K., 57 y.o.) after an ischemic stroke in the area around the left medial cerebral artery.

Note. TIRDA – rhythmic delta wave, attacks of unknown origin.

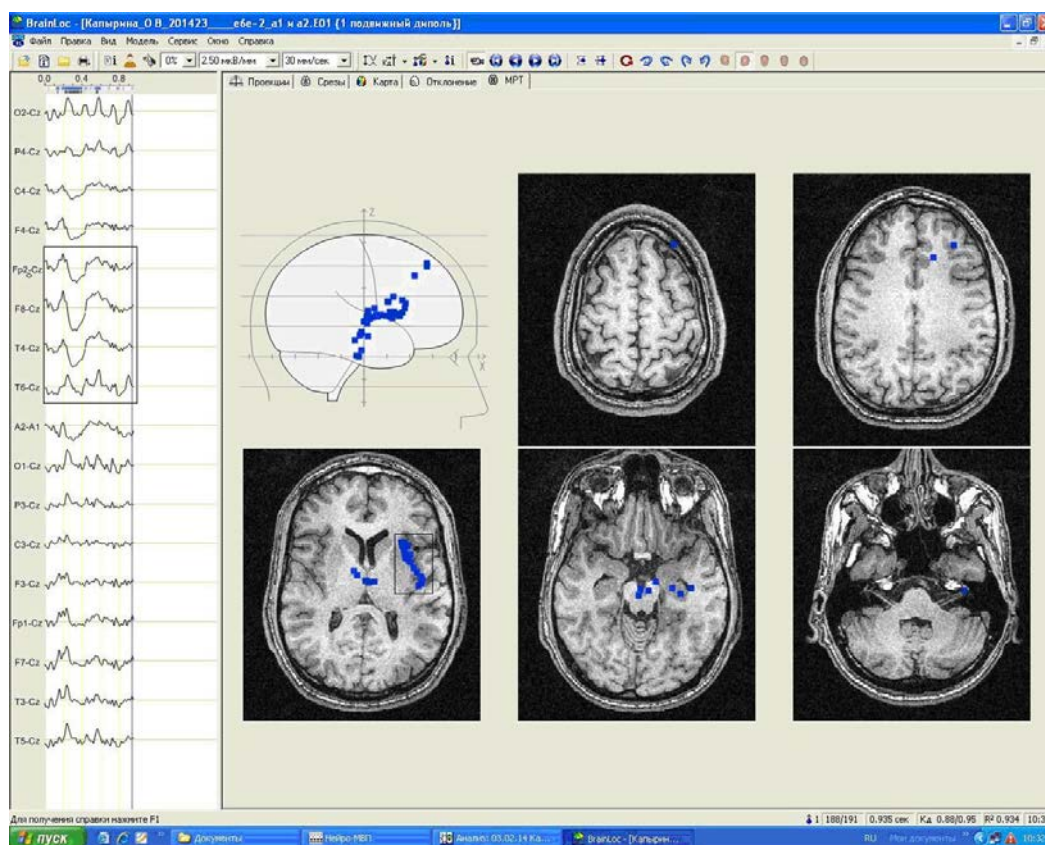


Рисунок 7. Данные дипольной локализации эпилептиформной активности у больного К., 34 года.

Глиома правой височной области. Симптоматическая эпилепсия. Принимает карбамазепин 600 мг.

Figure 7. Dipole localization of epileptiform activity in patient K., 34 y.o.

Glioma in the right temporal region. Symptomatic epilepsy. Treated with carbamazepine 600 mg.

асимметрии, но с быстрым восстановлением исходного фона и сохранностью реакции активации (такие реакции на гипервентиляцию характерны для детей и лиц юношеского возраста).

Все эти ритмы и пароксизмальные формы активности относятся к паттернам нормальной ЭЭГ, не имеющим особой клинической значимости; основными генераторами этой активности являются градуальные постсинаптические потенциалы коры, регулируемые (модулируемые) различными подкорковым и стволовыми структурами мозга [4,7, 9,18].

Паттерны ЭЭГ, сопровождающие и обуславливающие припадки при АМЭЭГ: к патологическим формам активности относят прежде всего активность, вызываемую чрезмерными (гиперсинхронными) разрядами определенных популяций нейронов – симптомы раздражения – спайки, полиспайки, комплексы спайк-медленная волна, острая-медленная волна, пароксизмы тета- и дельта-ритма [4,7,12,18] (рис. 1). Либо, наоборот, с угнетением их функции отмечается полиморфная локальная дельта-активность [21-24].

Электрографическое проявление чрезмерной разрядной активности нейронов характерно для эпилеп-

сии, сочетание их с диффузной медленной активностью – для эпилептической энцефалопатии [4,12-13,18].

Виды эпилептиформной активности, выявляемые при АМЭЭГ, представлены в **таблице 2**.

На **рисунках 1 и 2** показаны примеры эпилептиформной активности, выявляемые при АМЭЭГ (**рисунок 1** – во время бодрствования, **рисунок 2** – во время сна).

На **рисунках 3 и 4** показаны примеры эпилептиформных знаков, выявляемых при АМЭЭГ во время сна в разные его фазы.

Данные прямой локализации источников патологической активности ЭЭГ (медленноволновой и/или пароксизмальной) в объеме мозга может быть проведен методом многошаговой дипольной локализацией – МДЛ [12,14].

Примеры локализации источников патологической активности ЭЭГ и при совмещении с МРТ демонстрируют:

- сущность метода;
- данные локализации спайка;
- данные локализации медленной волны.

На **рисунках 5 и 6** показана возможность генерации эпилептических приступов как за счет эпилепти-

Название паттерна	Электрографические и частотные характеристики	Длительность	Распределение	Возраст	Уровень бодрствования
6 Гц спайк-волна фантом	Миниатюрные спайк-волны 4-7Гц	Меньше 1 сек.	Генерализованная максимум в теменно-затылочной области	Взрослые, подростки	Дремота, бодрствование
14 и 6 Гц позитивные вспышки	Повторные позитивные спайки аркообразной формы	Меньше чем 1-2 сек.	Задне-височная, теменная, билатеральные незаписываемые или синхронные	Дети, подростки	Сон, дремота
Ритмические средне-височные разряды (психомоторный вариант)	6 (4-7) Гц негативные острые волны с позитивной фазой	До нескольких сек.	Средне-височные, билатеральные, независимые или бисинхронные	Чаще в среднем возрасте у женщин	Сон
Маленькие острые спайки, доброкачественные эпилептиформные пароксизмы	Короткие спайки, обычно небольшой амплитуды, лучше видны при контрлатер. реф. отведениях	Меньше 50 мсек. для одной фазы	Средне и передневисочные, одно или билатеральные независимые или бисинхронные	Взрослые, подростки	Сон
Аркообразные спайки (Wicket spikes)	Часто повторяющиеся спайки, образующие арки	Повторяющиеся до нескольких секунд	Передние и средне-височные отделы	В основном взрослые	Бодрствование, засыпание
Затылочные спайки у слепых	Фокальные спайки и острые волны	До 200 мсек.	Затылочные односторонние или билатеральные	Чаще у детей	Бодрствование, засыпание
Субклинические ритмические ЭЭГ-разряды	Моно- или бифазные острые волны с последующей ритмической тета активностью	От 10 сек. до 5 мин. и больше; обычно 40-80 сек.	Часто симметрично в задне-височных и теменных отделах	Взрослые	Бодрствование, засыпание
Пароксизмальная гипногенная гиперсинхрония	3-5 Гц средней или высокой амплитуды ритмические вспышки медленной или острых волн несинхронные или билатеральные	1-6 сек.	Генерализованные, с максимумом в передних или задних отделах	Дети	Дремота
Тета-ритм по средней линии	4-7 Гц ритмические вспышки с синусоидальной или аркообразной формой	Типично 4-20 сек.	По средней линии, обычно в центральной вертексной области	Дети и взрослые	Бодрствование, дремота

Таблица 3. Псевдоэпилептиформные паттерны.

Table 3. Pseudo-epileptiform patterns.

формные знаков, которые могут выявляться в виде классической спайковой активности, комплексов «спайк, или острая-медленная волна», так и при наличии ритмической медленной активности, особенно выраженной в височной области (темпоральная ритмическая дельта-активность – ТИРДА) [7,15-17].

Следующее наблюдение (рис. 7) показывает картирование и локализацию источников эпилептиформной активности у больного К., 34 года, с глиомой в правой височной области.

У больного, наряду с эпилептиформными знаками в правой лобно-височной записи (на МРТ – объемное образование в правой височной доле с перифокальным отеком и с накоплением контраста), медленно-волновая активность. Пациент прооперирован, динамика положительная с уменьшением эпилептиформной активности и снижением частоты приступов. Остается фотосенситивность при ритмической фотостимуляции.

Обсуждение

Данные представленных нейрофизиологических исследований показывают, что причины функционального дефицита при постинсультной афазии и плегии могут быть обусловлены следующим:

- наличием ишемического очага с уменьшением мозгового кровотока в этой зоне и появлением очаговой медленно-волновой активности (дельта-очаг), за счет чего и возникает выпадение функции (очаговые дельта-волны как отражение минус-функции);

- постоянным разрядом нейронов мозга: наличие устойчивой пароксизмальной активности и эпилептогенного фокуса вызывает перераздражение нейронов в левой височной области, так называемый синдром афазии – эпилепсии, в детской практике больше известный как синдром Ландау-Клефнера (эпилептической афазии) [4,24].

Виды эпилептиформной и пароксизмальной активности, регистрирующиеся у больных при симптоматической эпилепсии:

- эпилептиформные знаки могут выявляться в виде классической спайковой активности, комплексов спайк (или острая) медленная волна (**рис. 1-3**);

- ритмической медленной активности, особенно выраженные в височной области – ТИРДА – темпоральной ритмической дельта-активности. Эта активность была отмечена у 7 из 37 больных с афатическими расстройствами или с плегией (хотя они относятся к очаговой медленной активности, но являются, по мнению ряда авторов, скрытой формой эпилептиформной активности, когда спайк не был отмечен (**рис. 2**) [7,22-26].

Частота встречаемости фокальной медленно-волновой пароксизмальной и эпилептиформной активности у больных с постинсультной симптоматической эпилепсией (с афазией или парезами) и число наблюдений представлены в **таблицах 1 и 2**.

Таким образом, АМЭЭГ при его длительном проведении, включая и сон, позволяет более глубоко проанализировать возникновение эпилептиформной активности различного характера и выявляемой не только при бодрствовании, но и во сне.

В заключение следует остановиться на некоторых эпилептиформных паттернах, для которых не доказана их связь с припадками, – псевдоэпилептиформных паттернах. Они обычно связаны с определенными изменениями уровня бодрствования или дремотного состояния, чаще бывают у детей и подростков, почти всегда билатеральные и в большинстве случаев рассматриваются как элементы функционально измененной фоновой ритмики (**табл. 3**) [22].

В разное время некоторые из этих паттернов считались условно-эпилептиформными или признака-

ми доброкачественной эпилепсии, особенно у детей. По мере взросления некоторые из них (6 и 14 Гц фантомы спайков, аркообразные волны и др.) исчезают без какого-либо лечения и нарастания каких-либо клинических признаков. Предполагается, что некоторые из них связаны с определенными признаками неравномерности созревания миелина в онтогенезе [18,22,23]. Некоторые паттерны, более определенно относящиеся к эпилепсии и выявляемые при длительном мониторинге ЭЭГ, были представлены и проанализированы выше.

Выводы

1. Амбулаторный мониторинг значительно расширяет возможности ЭЭГ и полиграфических исследований и позволяет получить новую информацию о состоянии мозга.

2. При дифференциальном диагнозе эпилептических и неэпилептических форм припадков длительный мониторинг позволяет повысить информативность ЭЭГ-обследований в уточнении видов активности, имеющих отношение к эпилепсии.

3. При палатном мониторинге АМЭЭГ позволяет ответить на ряд вопросов, связанных с дифференциально-диагностическими задачами, которые возникают в неврологической практике.

4. С привлечением долгосрочного мониторинга ЭЭГ (АМЭЭГ) для функциональной диагностики нервной системы появились возможности внедрения в клиническую практику углубленного нейрофизиологического исследования мозга больных, что дает дополнительную информацию и делает диагностику более полной и обуславливает необходимость широкого внедрения АМЭЭГ в лабораториях клинической нейрофизиологии и ОФД.

Литература:

1. Авакян Г.Н., Анисимова А.В., Айвазян С.О., Генералов В.О. Видео-ЭЭГ-мониторинг в современной диагностике и контроле лечения эпилепсии (пособие для врачей). М. 2006; 46 с.
2. Карлов В.А. Развивающийся, инволюционирующий мозг, цереброваскулярные заболевания и эпилепсия. Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. 2009; 3: 4-7.
3. Карлов В.А., Калашников И.Д., Шмырев В.И. Диагностика припадков ишемической природы в клинической практике. Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. 1987; 87: 1288-1292.
4. Зенков Л.П. Непароксизмальные эпилептические расстройства. М. 2008; 75-106.
5. Гехт А.Б. Эпилепсия у пожилых. Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. 2005; 11: 66-7.
6. Гехт А.Б., Лебедева А.В., Рулева З.С. и др. Эпилепсия у больных с инсультами. Российский медицинский журнал, 2000; 2: 14-7.
7. Kaplan P.W., Lesser R.P., Long term EEG monitoring. Chapter 16 in "Current Practice of Clinical electroenceph". Raven Press. 1999; 513-586.
8. Ives J.R. EEG monitoring of ambulatory epileptic patients. Post-grad. Med. J. 1976; 52 (7): 86-91.
9. Шнайдер Н.А., Чацкая А.В., Дмитренко Д.В. Постинсультная эпилепсия. Международный неврологический журнал. 2007; 4: 3-7.
10. Данилова Т.В., Хасанова Д.Р. Клинические и электроэнцефалографические характеристики пациентов с эпилептическими припадками на фоне сосудистой патологии головного мозга. Неврологический журнал. 2016; 2: 82-87.
11. Карась А.Ю., Кабанова Л.Ю., Глухова Л.Ю. Пароксизмальные состояния неэпилептического генеза. Саратовский научно-медицинский журнал. 2010; 6 (1): 199-205.
12. Гнездицкий В.В., Захаров С.М., Корепина О.С., Кошурникова Е.Е. Современные технологии длительного мониторинга ЭЭГ и полиграфических показателей в неврологической практике (ЭЭГ-холтер в неврологической практике). Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2009; 3 (1): 25-34.
13. Ebersole J.S. Ambulatory cassette EEG monitoring. J. Clin. Neurophysiol. 1985; 2 (4): 397-418.
14. Gamnit R.J. ed. Intensive Neurodiagnostic Monitoring. Advance in Neurology. NY. 1987; 46.
15. Spelman R. EEG primer. Butterworth Publishers. 1999.
16. Hendriksen I., Elderson A. The use of EEG in Aircrew selection. J. Aviation, Space and Environmental Medicine. 2001; 72 (11):1025-36.
17. Chang B.S., Ives J.R., Schomer D.L. Outpatient EEG monitoring in the presurgical evaluation of patients with refractory temporal lobe epilepsy. J. Clin. Neurophysiol. 2002; 19: 52-154. In Chang B.S., Schachter S.C., Schomer D.L. Atlas of Ambulatory EEG. Elsevier Academic Press. San Diego. 2005; 109 s.
18. Steriade M. Cellular substrates of brain rhythms. In Neadermeyer E., Lopes de Silva

- eds., Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related fields. Baltimore. Williams and Wilkins. 1998; 2003; 27-62.
19. Nagata K. Studying EEG topography in patients with brain ischemia with aphasia. Brain Ischemia: Quantitative EEG and imaging techniques progress in brain research. Edd. Pfortgheller, Lopes da Silva. Elsevier. 1984; 62: 271.
 20. Nakajima Y., Homma S., Musha T. Dipole-tracing of abnormal slow brain potentials after cerebral stroke – EEG, PET, MRI correlations. Neuroscience Let. 1999; 112: 59-64.
 21. Майорчик В. Е. Природа очага патологической электрической активности (клинико-электроэнцефалографические и экспериментальные данные). Клиническая электроэнцефалография. Под ред. В. С. Русинова. М. 1973; 73-102.
 22. Spelman R. EEG primer. Butterworth Publishers, 1999.
 23. Gloor P., Ball G., Schaul J. Brain lesion that produce delta waves in the EEG. Neurology. 1977; 27: 326-333.
 24. Daly D. D., Pedley T. A. (eds.) Current practice of clinical electroencephalography, 2nd ed. New York: Raven Press. 1999.
 25. Прохорова Э. С. Эпилептические припадки при нарушениях мозгового кровообращения у больных ишемической болезнью и атеросклерозом: Автореф. дис... докт. мед. наук. М. 1981; 42.
 26. Тонконогий И. М. Инсульт и афазия. Ленинград. 1968; 268 с.
 - research. Edd. Pfortgheller, Lopes da Silva. Elsevier. 1984; 62: 271.
 20. Nakajima Y., Homma S., Musha T. Dipole-tracing of abnormal slow brain potentials after cerebral stroke – EEG, PET, MRI correlations. Neuroscience Let. 1999; 112: 59-64.
 21. Maiorichik V. E. Nature of the focus of pathological electrical activity (clinical-electroencephalographic and experimental data). Clinical electroencephalography. Ed. V. S. Rusinova [Priroda ochaga patologicheskoi elektricheskoi aktivnosti (kliniko-elektroentsefalograficheskie i eksperimental'nye dannye). Klinicheskaya elektroentsefalografiya. Pod red. V. S. Rusinova (in Russian)]. Moscow. 1973; 73-102.
 22. Spelman R. EEG primer. Butterworth Publishers, 1999.
 23. Gloor P., Ball G., Schaul J. Brain lesion that produce delta waves in the EEG. Neurology. 1977; 27: 326-333.
 24. Daly D. D., Pedley T. A. (eds.) Current practice of clinical electroencephalography, 2nd ed. New York: Raven Press. 1999.
 25. Prokhorova E. S. Epileptic seizures for disorders of cerebral circulation in patients with coronary artery disease and atherosclerosis. MD diss. [Epilepticheskie pripadki pri narusheniyakh mozgovogo krovoobrashcheniya u bol'nykh ishemicheskoi boleznyu i aterosklerozom: Avtoref. dis... d-ra med. Nauk (in Russian)]. Moscow. 1981; 42.
 26. Tonkonogii I. M. Stroke and aphasia [Insult i afaziya (in Russian)]. Leningrad. 1968; 268 s.

References:

1. Avakyan G. N., Anisimova A. V., Aivazyan S. O., Generalov V. O. Video-EEG-monitoring in modern diagnostics and control of epilepsy treatment (manual for doctors) [Video-EEG-monitoring v sovremennoi diagnostike i kontrole lecheniya epilepsii (posobie dlya vrachei) (in Russian)]. Moscow. 2006; 46 s.
2. Karlov V. A. Zhurnal neurologii i psikiatrii im S. S. Korsakova. 2009; 3: 4-7.
3. Karlov V. A., Kalashnikov I. D., Shmyrev V. I. Zhurnal neurologii i psikiatrii im S. S. Korsakova. 1987; 87: 1288-1292.
4. Zenkov L. R. Non-paroxysmal epileptic disorders [Neparokizmal'nye epilepticheskie rasstroistva (in Russian)]. Moscow. 2008; 75-106.
5. Gekht A. B. Zhurnal neurologii i psikiatrii im S. S. Korsakova. 2005; 11: 66-7.
6. Gekht A. B., Lebedeva A. V., Ruleva Z. S., et. al. Rossiiskii meditsinskii zhurnal. 2000; 2: 14-7.
7. Kaplan P. W., Lesser R. P., Long term EEG monitoring. Chapter 16 in "Current Practice of Clinical electroenceph". Raven Press. 1999; 513-586.
8. Ives J. R. EEG monitoring of ambulatory epileptic patients. Post-grad. Med. J. 1976; 52 (7): 86-91.
9. Shneider N. A., Chatskaya A. V., Dmitrenko D. V. Mezhdunarodnyi neurologicheskii zhurnal. 2007; 4: 3-7.
10. Danilova T. V., Khasanova D. R. Nevrologicheskii zhurnal. 2016; 2: 82-87.

Сведения об авторах:

Гнездицкий Виктор Васильевич — профессор, лаборатория клинической нейрофизиологии ФГБНУ «НЦН». Адрес: Волоколамское шоссе, 80, Москва, Россия, 125367. Тел.: 8(495)4902224. E-mail: gnezdvv@mail.ru.

Корепина Ольга Станиславовна — старший научный сотрудник лаборатории клинической нейрофизиологии ФГБНУ «НЦН». Адрес: Волоколамское шоссе, 80, Москва, Россия, 125367.

Карлов Владимир Алексеевич — профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ. Адрес: ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, Россия, 127473. E-mail: v_karlov@barnsly.ru.

Новоселова Галина Борисовна — аспирант кафедры неврологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ. Адрес: ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, Россия, 127473. E-mail: citygirl89@inbox.ru.

About the authors:

Gnezditskii Viktor Vasil'evich — Professor, Research Center of Neurology. Address: Volokolamskoe shosse, 80, Moscow, Russia, 125367. Tel.: 8(495)4902224. E-mail: gnezdvv@mail.ru.

Korepina Olga Stanislavovna — clinical neurophysiologist, Research Center of Neurology. Address: Volokolamskoe shosse, 80, Moscow, Russia, 125367.

Karlov Vladimir Alekseevich — Professor, the Department/Chair of Neurology, Moscow State University of Medicine and Dentistry. Address: ul. Delegatskaya, 20-1, Moscow, Russia, 127473. E-mail: v_karlov@barnsly.ru.

Novoselova Galina Borisovna — postgraduate, the Department/Chair of Neurology, Moscow State University of Medicine and Dentistry. Address: ul. Delegatskaya, 20-1, Moscow, Russia, 127473. E-mail: citygirl89@inbox.ru.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИИ: ПРОБЛЕМЫ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ (НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

Одинцова Г.В., Куралбаев А.К., Нездоровина В.Г., Абрамов К.Б.,
Павловская М.Е., Телегина А.А., Берснев В.П.

**ФГБУ «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт
имени профессора А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «Северо-Западный федеральный
медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург**

Резюме

Височная эпилепсия – одна из наиболее распространенных форм эпилепсии. Данная форма эпилепсии составляет четверть всех случаев заболевания, в 30-40% случаев – фармакорезистентна. С 1945-1955 гг. постоянно совершенствуются прехирургическая диагностика и хирургическое лечение височной эпилепсии. Показаниями к операции являются фармакорезистентность, прогрессивное течение, снижение качества жизни пациентов на фоне неконтролируемых приступов. Хирургическое лечение височной эпилепсии позволяет добиться ремиссии или существенного снижения частоты приступов у 60-85% оперированных больных. На примере клинического случая проанализирована тактика ведения пациентки 35 лет, страдающей височной эпилепсией с двух лет, описан алгоритм прехирургической диагностики и оперативного лечения.

Ключевые слова

Височная эпилепсия, нейрохирургическое лечение, женщины.

Статья поступила: 13.03.2017 г.; в доработанном виде: 25.05.2017 г.; принята к печати: 14.06.2017 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

Одинцова Г.В., Куралбаев А.К., Нездоровина В.Г., Абрамов К.Б., Павловская М.Е., Телегина А.А., Берснев В.П. Хирургическое лечение височной эпилепсии: проблемы и эффективность (на примере клинического случая). *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (2): 41-49. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.2.041-049.

SURGICAL TREATMENT OF TEMPORAL EPILEPSIA: PROBLEMS AND EFFECTIVENESS (A CLINICAL CASE)

Odintsova G. V., Kuralbaev A. K., Nezdorovina V. G., Abramov K. B., Pavlovskaya M. E., Telegina A. A., Bersnev V. P.

Russian Polenov Neurosurgical Institute – a branch of Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Health Ministry of Russian Federation, Saint-Petersburg

Summary

Temporal epilepsy is one of the most common forms of epilepsy. This form of epilepsy is diagnosed in about 25% of all epileptic patients; around 30-40% of temporal epilepsy cases are drug-resistant. Since 1945-1955, both preoperative diagnosis and surgical treatment of temporal epilepsy have been consistently improving. Indications for surgery include drug-resistance, disease progression and a decline in patient's quality of life. Surgical treatment of temporal epilepsy

results in remission or essential decrease in the seizure incidence in 60 to 85% of patients. In this report, a female patient (35 years old) diagnosed with temporal epilepsy at the age of 2, is described in terms of preoperative diagnostic procedures and subsequent surgical treatment.

Key words

Temporal epilepsy, surgical treatment, women.

Received: 13.03.2017; in the revised form: 25.05.2017; accepted: 14.06.2017.

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

Odintsova G. V., Kuralbaev A. K., Nezdorovina V. G., Abramov K. B., Pavlovskaya M. E., Telegina A. A., Bersnev V. P. Surgical treatment of temporal epilepsy: problems and effectiveness (a clinical case). *Epilepsy and paroxysmal conditions. [Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya]*. 2017; 9 (2): 41-49 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.2.041-049.

Corresponding author

Address: ul. Mayakovskogo, 12, Saint-Petersburg, Russia, 191014.

E-mail address: kalyghanin@mail.ru (Abramov K. B.).

Введение

Височная эпилепсия – одна из наиболее распространенных форм эпилепсии [1]. Она составляет четверть всех случаев заболевания и около 60% симптоматических фокальных форм [2]. Дебют височной эпилепсии чаще отмечается в раннем школьном возрасте [3]. У 15-30% пациентов в анамнезе имеют место атипичные фебрильные судороги, период ремиссии после которых может составлять от 2 мес. до 15 лет [4]. Для височной эпилепсии наиболее характерны сложные парциальные приступы с автоматизмами (до 70%), простые парциальные припадки и изолированные ауры (30-60%). Также отмечаются дистонические феномены (в 30%), реже – генерализованные судорожные приступы. В 30-40% случаев височная эпилепсия фармакорезистентна. Медикаментозное лечение в таких случаях требует политерапии антиэпилептическими препаратами [5,6]. Как следствие, велика частота побочных явлений, у женщин – репродуктивных эндокринных осложнений [7,8]. Хирургическое лечение височной эпилепсии развивается с 1945-1955 гг. параллельно с развитием электрофизиологических исследований головного мозга. На протяжении всего последующего периода постоянно совершенствуются прехирургическая диагностика и хирургическое лечение этой формы эпилепсии [9]. Показаниями к операции являются фармакорезистентность, прогрессирующее течение, снижение качества жизни пациентов на фоне неконтролируемых приступов [10]. Опыт хирургического лечения височной эпилепсии в России и за рубежом достаточно большой [10,11,12]. По данным отечественных и иностранных авторов, хирургическое лечение височной эпилепсии позволяет добиться ремиссии или снижения частоты приступов у 60-85% оперированных больных и, соответственно, улучшить

качество их жизни [1,2,9,10,12,13]. Однако вопросы отбора кандидатов для хирургического лечения остаются недостаточно освещенными в неврологической литературе. Анализ тактики ведения пациентки с височной эпилепсией с описанием алгоритма прехирургической диагностики и оперативного лечения проведен на примере клинического случая.

Клинический случай

Пациентка М., 36 лет, находилась на стационарном лечении в отделении хирургии травмы центральной и периферической нервной системы, ее последствий и функциональной нейрохирургии ФГБУ «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.

Клинический диагноз. Основной: «симптоматическая фокальная эпилепсия, височная, фармакорезистентная, с частыми полиморфными приступами, катамениальная». Сопутствующий: «беременность 8-9 нед.».

Жалобы при поступлении: на частые (1-2 раз в нед.) сложные парциальные приступы с вторичной генерализацией, с серийным течением (до 5-10 раз в сутки). Приступы протекали в виде восходящей абдоминальной ауры с последующей утратой сознания и моторными автоматизмами, периодически развивались генерализованные тонико-клонические судороги с вокализацией. Продолжительность приступа – до 2-3 мин. В постиктальном периоде отмечается заторможенность, сонливость. В перименструальный период припадки учащались в 2 раза. Сопутствующие жалобы: эмоциональная лабильность, нарушение менструального цикла. О беременности пациентка узнала перед запланированной госпитализацией.

Анамнез заболевания. В возрасте одного года впервые развились фебрильные судороги. С двух лет

появились афебрильные приступы. Прием противосудорожных препаратов начат в детском возрасте. Постоянно принимала карбамазепин. Однократно проводилась попытка смены антиэпилептического препарата, но из-за побочных эффектов не удалась, был продолжен прием карбамазепина. На момент госпитализации суточная доза составляла 600 мг в сут. На фоне медикаментозного лечения в течение 35 лет ремиссий или положительного эффекта от медикаментозной терапии не наблюдалось.

Анамнез жизни. Со слов пациентки – беременность и роды у матери протекали без особенностей, родилась в срок. Черепно-мозговую травму отрицает. Наследственность по эпилепсии не отягощена. Инвалид 2-й группы. Гинекологический анамнез. Нарушения менструального цикла по типу олигоменореи 3 года. Беременностей всего – 3, роды – 0, выкидыши – 2, 1 – текущая. Акушерский срок беременности 8-9 нед.

Результаты лабораторно-инструментальных методов обследования

МРТ головного мозга (2015): склероз правого гиппокампа, расширение субарахноидальных пространств в лобных и теменных областях (рис. 1).

Склероз правого гиппокампа, расширение субарахноидальных пространств в лобных и теменных областях

ЭЭГ-видео-мониторинг (2013): зарегистрировано два независимых источника эпилептической активности: 1 – в медиобазальных отделах правой височной области, представленный комплексами острая-медленная волна, пик-волновыми комплексами, амплитудой до 80 мкВ; 2 – в медиобазальных отделах левой височной области, представленный комплексами острая-медленная волна, пик-волновыми комплексами, амплитудой до 50 мкВ.

ЭЭГ от 17.02.2015 г.: в фоновой записи выявлена дезорганизация основного ритма без очаговой активности. При функциональных пробах на первой минуте гипервентиляции отмечено появление пароксизмальной активности эпилептиформного характера в височных отделах в правой гемисфере.

УЗИ в 1-м триместре беременности: беременность 5-6 нед. соответствует сроку.

При госпитализации в соматическом статусе – без патологии. В неврологическом статусе в межприступный период: сознание ясное, адекватно, ориентирована во времени, месте и личности; эмоциональные нарушения – тревожность и неустойчивость настроения в виде смены эпизодов ажитации и дисфории; мелкокоразмашистый нистагм в крайних отведениях; легкая сглаженность левой носогубной складки, легкая девиация языка влево; мелкокоразмашистый тремор кистей в покое, вегетативная лабильность по ваготоническому типу.

В стационаре лечебно-диагностический комплекс был ограничен в связи с наличием желанной беременности, при которой применение МР-томографии

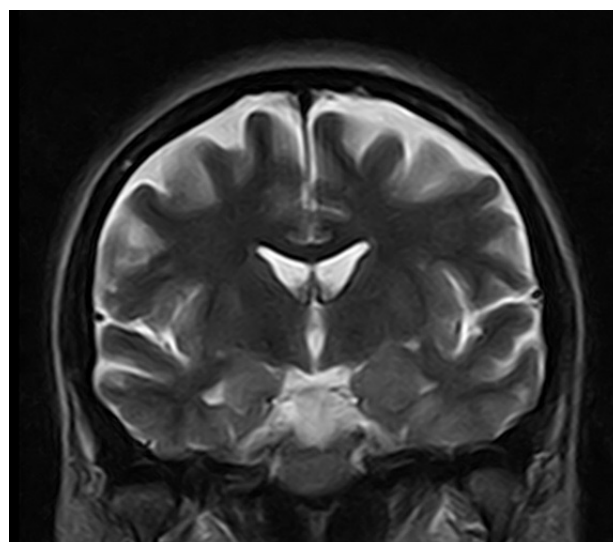


Рисунок 1. МРТ головного мозга (2015).

Figure 1. MRI image of the brain (2015).

противопоказано до 18 нед., СКТ и ПЭТ головного мозга абсолютно противопоказаны.

Результаты клинических и лабораторно-инструментальных методов обследования, выполненных при поступлении в клинику

Офтальмолог: зрительные функции, глазное дно – без особенностей.

Длительный ЭЭГ-мониторинг без функциональных нагрузок: основной ритм практически отсутствовал, в фоновой записи доминировала диффузно замедленная активность альфа-тета диапазона повышенной амплитуды, на фоне которой регистрировались асинхронные высокоамплитудные заостренные колебания в височных отведениях обоих полушарий, устойчивей слева, с эпизодическими кратковременными билатеральными вспышками. Указанные данные свидетельствовали о распространенных полиморфных изменениях смешанного (пароксизмально-органического) характера с битемпоральным их преобладанием и акцентом в височном отделе левого полушария.

Концентрация карбамазепина в плазме крови: 6,83 $\mu\text{g/mL}$ (терапевтический диапазон – 4,0-12,0 $\mu\text{g/mL}$).

По рекомендации невролога-эпилептолога была начата замена карбамазепина (600 мг/сут.) на окскарбазепин с повышением и медленным титрованием дозировки до 1500 мг/сут. На фоне коррекции противосудорожной терапии отмечалось уменьшение частоты приступов и их тяжести. Так, за последующие 18 дней на фоне приема окскарбазепина 120 мг/сут. отмечались несколько вегетативно-висцеральных аур, один генерализованный тонико-клонический приступ и один сложный парциальный.

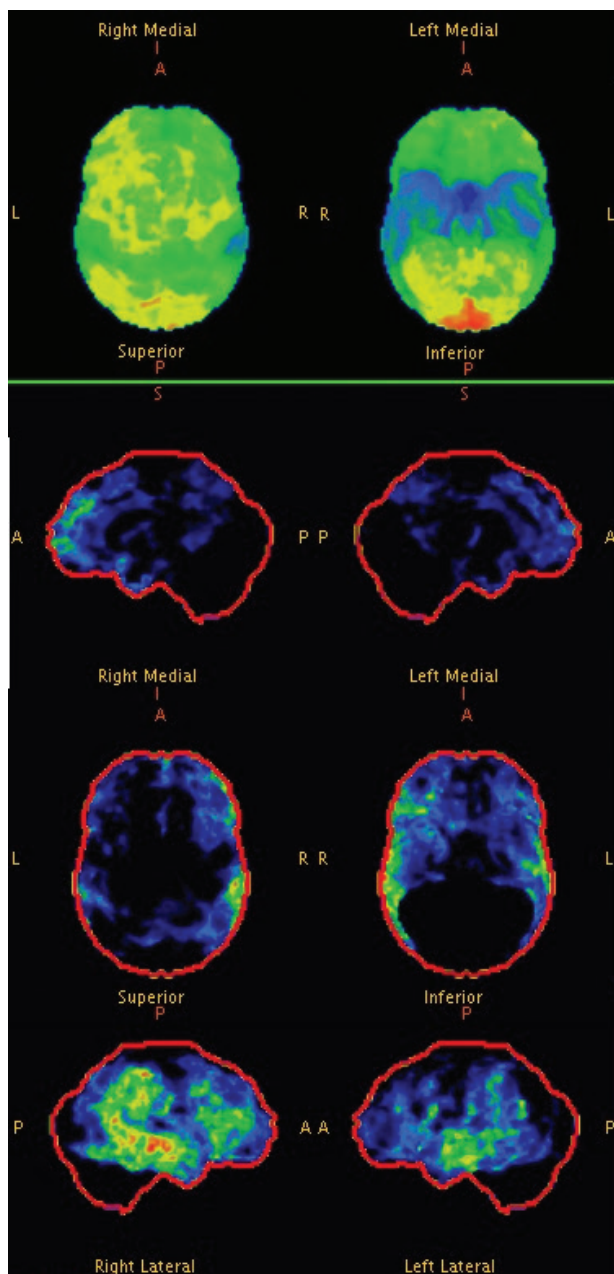


Рисунок 2. ПЭТ головного мозга с 18-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ с 18-ФДГ). Гипометаболизм глюкозы в теменно-височных областях обоих полушарий головного мозга, преимущественно в медиобазальных отделах коры правой височной доли и в области ассоциативной коры правой лобной доли.

Figure 2. PET of the brain with Fludeoxyglucose – 18 (18F-FDG).

The hypo-metabolism of glucose in the parietal-temporal areas of both hemispheres of the brain, mainly in the mediobasal cortical structures of the right temporal lobe and in the association cortex of the right frontal lobe.

ЭЭГ в динамике на фоне коррекции противосудорожной терапии: в височных отведениях левого полушария устойчиво регистрируется островолновая активность в сочетании с группами медленных волн;

зарегистрирован период синхронной генерализованной эпилептической активности без убедительного начала, но с преобладанием разрядных форм активности в височном отделе левого полушария.

С учетом частоты и структуры эпилептических приступов, длительного анамнеза заболевания, данных МРТ головного мозга и битемпоральных эпилептиформных изменений на ЭЭГ принято решение продолжить прием окскарбазепина в условиях стационара до 18 нед. беременности под динамическим наблюдением, включая ЭЭГ. После выполнения дополнительных исследований, противопоказанные на ранних сроках беременности, и рассмотреть вопрос о возможности хирургического лечения на фоне протекающей беременности. Однако у больной на сроке 10-11 нед. произошел самопроизвольный выкидыш. После этого был проведен стандартный комплекс исследований для больных с эпилепсией.

Результаты клинических и лабораторно-инструментальных методов обследования, выполненных вне беременности

ПЭТ головного мозга с 18-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ с 18-ФДГ): гипометаболизм глюкозы в теменно-височных областях обоих полушарий головного мозга, преимущественно в медиобазальных отделах коры правой височной доли и в области ассоциативной коры правой лобной доли (**рис. 2**).

ЭЭГ-мониторинг после депривации ночного сна: устойчиво регистрируются разрядные формы высокоамплитудных острых волн и пик-волновых комплексов в сочетании с региональным замедлением биопотенциалов до тета-дельта диапазона в височных отведениях правого полушария с распространением через срединные структуры в симметричные отведения левого полушария. При проведении функциональных нагрузок значимого нарастания индекса эпилептиформной активности не отмечено. Данные свидетельствуют о выраженных локальных полиморфных изменениях эпилептического характера в височном отделе правого полушария с формированием субдоминантного очагового акцента эпилептиформных изменений в височном отделе левого полушария (**рис. 3**).

Нейропсихологическое тестирование: низкий уровень тревожности, средний уровень активности, высокий уровень работоспособности, низкий уровень нервно-психического напряжения. Эмоционально стабильна. Предметный гнозис – нарушение номинативной функции речи. Объем кратковременной и долговременной памяти в норме. Выраженный тремор кистей. Выявляются признаки оптико-мнестической афазии. Дисфункция задневисочной области головного мозга.

Терапевт: соматически здорова.

Хорионический гонадотропин в крови: 21,9 mIU/mL.

С учетом фармакорезистентности и частоты приступов, совпадения морфологических изменений и электрофизиологических данных больной произведена операция: «краниотомия в правой лобно-височной об-

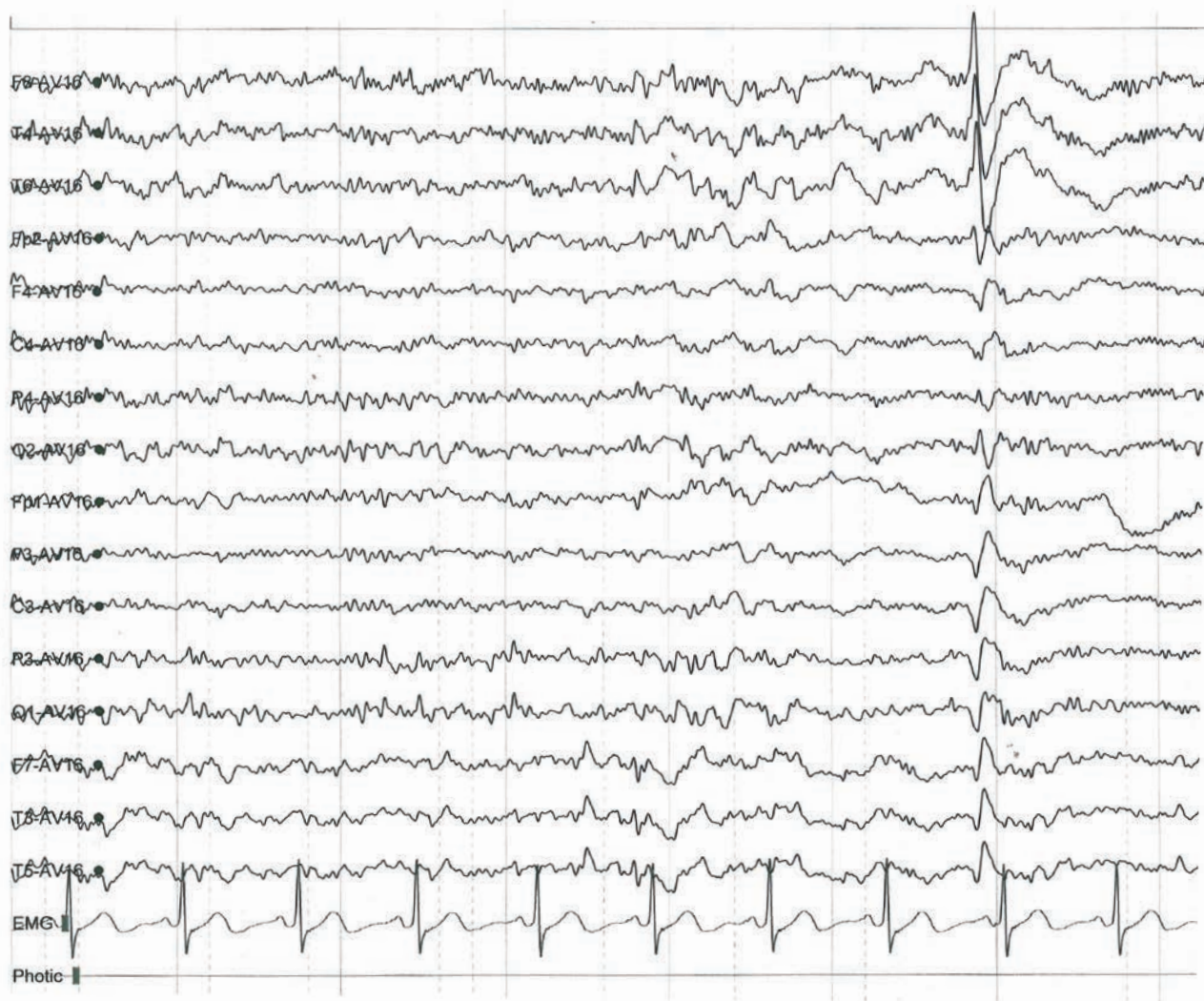


Рисунок 3. ЭЭГ-мониторинг после депривации ночного сна.

Устойчиво регистрируются разрядные формы высокоамплитудных острых волн и пик-волновых комплексов в сочетании с региональным замедлением биопотенциалов до тета-дельта диапазона в височных отведениях правого полушария с распространением через срединные структуры в симметричные отведения левого полушария.

Figure 3. EEG monitoring after night sleep deprivation.

The discharge forms of high-amplitude sharp waves and peak-wave complexes are combined with regional slowing of biopotentials to the theta-delta range in the temporal leads of the right hemisphere with propagation through the median structures into the symmetric leads of the left hemisphere.

ласти; электрокортикография, электросубкортикография; микрохирургическая блок-резекция передней 2/3 правой височной доли с амигдалло-гиппокампальным комплексом; субпиальная резекция коркового эпилептического очага задних отделов правой височной доли».

Течение послеоперационного периода – без осложнений. Получала трилептал 1800 мг/сут. Эпилептических приступов не отмечалось.

Результаты клинических и лабораторно-инструментальных методов обследования, выполненных после операции

СКТ головного мозга: зона операции – без особенностей; отсутствуют передние 2/3 правой височной доли, включая медио-базальные структуры (**рис. 4**).

ЭЭГ – контроль: в фоновой записи эпилептическая активность не зарегистрирована; сохраняются незначительно выраженные ирритативные изменения в проекции оперативного вмешательства и умеренно-выраженные неспецифические изменения в височном отделе левого полушария (**рис. 5**).

Клинический диагноз при выписке. Основной: «симптоматическая височная эпилепсия, мезиальная, правосторонняя, катамениальная, фармакорезистентная с частыми полиморфными приступами (G40.2). Операция: «краниотомия в правой лобно-височной области; электрокортикография, электросубкортикография; микрохирургическая блок-резекция передней 2/3 правой височной доли с амигдалло-гиппокампальным комплексом; субпи-

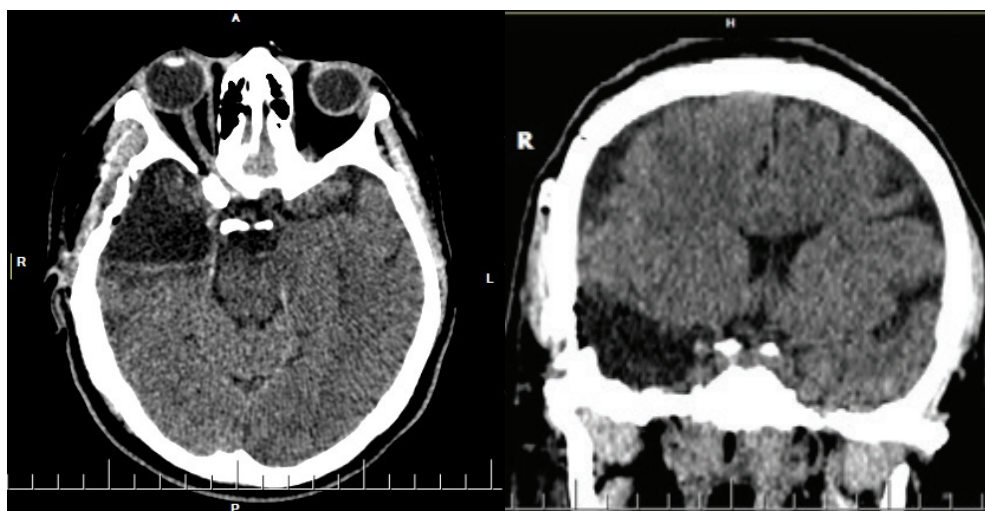


Рисунок 4. Спиральная компьютерная томография (СКТ) головного мозга.

Зона операции без особенностей; отсутствуют передние 2/3 правой височной доли, включая медио-базальные структуры.

Figure 4. Spiral computer tomography (CT) of the brain.

The surgery bed has no visible abnormalities; the front 2/3 of the right temporal lobe, including medio-basal structures are removed.



Рисунок 5. ЭЭГ-исследование: незначительные ирритативные изменения в проекции оперативного вмешательства; умеренно-выраженные неспецифические изменения в височном отделе левого полушария.

Figure 5. EEG-test: minor irritative changes in the projection of surgical intervention; moderate nonspecific changes in the temporal part of the left hemisphere.

альная резекция коркового эпилептического очага задних отделов правой височной доли. Сопутствующий: «состояние после неполного самопроизвольного выкидыша при беременности раннего срока. Состояние после выскабливания полости матки».

Обсуждение

Клинический случай представляет, с одной стороны, характерную картину височной эпилепсии, с другой – недооценку формы заболевания и неадекватность лечебной тактики. Дебют эпилепсии после фебрильных судорог на первом году жизни встречается у трети больных с височной эпилепсией. Однако ранний возраст начала афебрильных приступов в младшем дошкольном возрасте является неблагоприятным прогностическим фактором. Восходящая абдоминальная аура является самым типичным видом аур при височной эпилепсии. Сложные парциальные приступы с жестовыми автоматизмами составляют «ядро» данной формы эпилепсии. Но типичность клиники эпилепсии была недооценена в плане течения заболевания – высокой степени развития фармакорезистентности и характерных осложнений. К предикторам неблагоприятного прогноза при височной эпилепсии относятся: раннее начало приступов, значительное количество приступов до начала лечения, наличие макроструктурных поражений мозга. У данной пациентки отмечались два из трех факторов риска: афебрильные приступы с двух лет и склероз гиппокампа. Однако за 35 лет болезни пациентка принимала только два антиэпилептических препарата. При правильном выборе вида инициальной терапии дальнейшее лечение не соответствовало клиническому течению заболевания и внесло ятрогенный компонент в формирование резистентности. Длительно неконтролируемая эпилепсия привела к инвалидизации пациентки молодого трудоспособного возраста, нарушению социальной активности и развитию психических и нейроэндокринных осложнений. Нарушения психики отмечаются у 80% больных височной эпилепсией при длительном персистировании приступов. Выраженные эмоциональные нарушения у пациентки требовали периодической коррекции нейролептиками, назначаемыми психиатром, что часто усугубляет нейроэндокринные нарушения. У трети женщин с эпилепсией отмечаются нарушения менструального цикла, снижение фертильности. В данной ситуации с учетом выраженности клинической картины стоял вопрос о необходимости оперативного лечения у беременной. Гормональные нарушения, клинически выраженная гиперандрогения, для которой характерны ранние репродуктивные потери, сняли остроту ситуации. Пациентка была прооперирована после гинекологического пособия и нормализации состояния с положительной динамикой регресса приступов.

В данной ситуации с учетом всех отягощающих факторов контроль приступов на монотерапии антиэпилептическими приступами вряд ли был бы возмо-

жен. Применение политерапии способствовало бы нейроэндокринным репродуктивным нарушениям. В такой ситуации показания к хирургическому лечению очевидны.

Основным показанием к хирургическому лечению является медикаментозная резистентность, которая определяется как наличие, по крайней мере, одного приступа в месяц в течение предыдущего года, несмотря на терапию двумя или более антиэпилептическими препаратами, одним из которых был фенитоин, карбамазепин или вальпроевая кислота [12]. Своевременное определение показаний к хирургическому лечению является одним из приоритетных звеньев прехирургической диагностики эпилепсии. Следует отметить, что при наличии эпилептического очага в корковых и медио-базальных структурах в одной височной доле со временем происходит организация генерализованной эпилептической системы с вовлечением в эпилептический процесс структур контрлатерального полушария большого мозга [9]. Первоначально возникает зависимость «зеркального» эпилептического очага от ведущего. Он проявляется меньшей амплитудой эпилептиформных разрядов, меньшей устойчивостью по сравнению с основным. Но в дальнейшем «зеркальный» очаг может стать самостоятельным [9]. В приведенном нами клиническом примере длительное неадекватное медикаментозное лечение привело к формированию «зеркального» эпилептического очага, что выражалось в битемпоральных изменениях по данным ЭЭГ, и снижением метаболизма глюкозы в обеих височных долях (**рис. 2**). В такой ситуации выбрать метод и мишень хирургического воздействия гораздо сложнее.

Положительными предикторами хирургического лечения височной эпилепсии являются: изолированный гиппокампальный склероз; изолированные атрофические изменения головного мозга по данным МРТ и ипсилатеральная к ним эпилептическая активность; обширный объем резекции эпилептического очага. Негативные предикторы оперативных вмешательств – длительный эпилептический анамнез; частые вторично-генерализованные судорожные припадки; билатеральные или обширные структурные изменения головного мозга по данным МРТ; распространенные изменения на ПЭТ с 18-ФДГ; неполная резекция парагиппокампальных структур [11].

По данным Tassi et al. (2009), положительные результаты хирургического лечения височной эпилепсии (I класс Engel J.) отмечены у 83% больных. У пациентов с изолированным склерозом гиппокампа эффективность операций была еще выше и составила 94%, причем 50% пациентов прекратили прием антиэпилептических препаратов [13].

В данном клиническом примере корреляция выявленного эпилептического очага со структурными изменениями головного мозга, объем выполненной резекции (**рис. 4**) и данные электрофизиологиче-

ского исследования после операции (рис. 5) дают положительный прогноз на отдаленные результаты лечения.

Заключение

Данный клинический пример демонстрирует эффективность хирургического лечения височной эпи-

лепсии при длительности заболевания 35 лет и отсутствии ремиссий в анамнезе. Высокий процент фармакорезистентности и развития сопутствующей патологии, в т.ч. репродуктивных нарушений, является обоснованием для раннего рассмотрения вопроса о хирургическом лечении, особенно у женщин репродуктивного возраста.

Литература:

1. Касумов В. Р., Берснев В. П., Касумов Р. Д. и соавт. Современные аспекты клиники, диагностики и хирургического лечения битемпоральной эпилепсии. Уч. зап. СПбГМУ им. И. П. Павлова. 2011; XVIII (1): 60-64.
2. Касумов В. Р., Берснев В. П., Касумов Р. Д. и соавт. Современные взгляды на формирование эпилептической системы при фармакорезистентной многоочаговой эпилепсии. Нейрохир. и неврол. дет. возраста. 2010; 26 (4): 38-42.
3. Одинцова Г. В., Королева Н. Ю., Чугунова А. А., Сайкова Л. А. Эпидемиология возраста дебюта женской эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 3: 29-32.
4. Броун Т. Р., Холмс Г. Л. Эпилепсия. Клиническое руководство. Пер. с англ. М. 2014; 280 с.
5. Одинцова Г. В., Сайкова Л. А. Побочное действие антиэпилептических препара-

- тов на репродуктивное здоровье при женской эпилепсии. Фарматека. 2012; 4: 60-64.
6. Одинцова Г. В., Королева Н. Ю., Чугунова А. А., Сайкова Л. А. Мониторинг побочных эффектов антиэпилептической терапии на репродуктивное здоровье при женской эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 6 (2): 12-18.
7. Odintsova G. V., Koroleva N. Y., Chugunova A. A., Saykova L. A. Women's epilepsy and antiepileptic drugs side effects on reproductive health. *Epilepsia*. 2012; 53 (5): 150.
8. Odintsova G., Chugunova A., Khachatryan W., Guzeva V., Saykova L. Women with epilepsy: fertility rate, reproductive endocrine complications. *Journal of the neurological sciences*. 2015; 357 (1): 12. Abstracts from the World Congress of Neurology (WCN 2015).
9. Рябуха Н. П., Берснев В. П. Многоочаговая эпилепсия (этиопатогенез, клиника,

диагностика и хирургическое лечение). СПб. 2009; 216 с.

10. Хачатрян В. А., Маматханов М. Р., Лебедев К. Э. Хирургическое лечение медикаментозно-резистентной височной эпилепсии у детей дошкольного возраста. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2016; VII (1): 43-48.
11. Thom M., Gary W. Mathern, J. Helen Cross, et. al. Mesial Temporal Lobe Epilepsy: How do we improve surgical outcome? *Ann Neurol*. 2010 October; 68 (4): 424-434. DOI:10.1002/ana.22142.
12. Wiebe S., Blume W. T., Girvin J. P., Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal – lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001; 345: 311-318.
13. Tassi L., Meroni A., Deleo F., et al. Temporal lobe epilepsy: neuropathological and clinical correlations in 243 surgically treated patients. *Epileptic Disorders*. 2009; 11 (4): 281-292.

References:

1. Kasumov V. R., Bersnev V. P., Kasumov R. D., et al. *Uch. zap. SPbGMU im. I. P. Pavlova*. 2011; XVIII (1): 60-64.
2. Kasumov V. R., Bersnev V. P., Kasumov R. D., et al. *Neirokhir. i nevrol. det. vozrasta*. 2010; 26 (4): 38-42.
3. Odintsova G. V., Koroleva N. Yu., Chugunova A. A., Saikova L. A. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2011; 3: 29-32.
4. Brown T. R., Holmes G. L. Epilepsy. Clinical guidelines. Translation from English [*Epilepsiya. Klinicheskoe rukovodstvo. Per. s angl. (in Russian)*]. Moscow. 2014; 280 s.
5. Odintsova G. V., Saikova L. A. *Farmateka*. 2012; 4: 60-64.

6. Odintsova G. V., Koroleva N. Yu., Chugunova A. A., Saikova L. A. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2014; 6 (2): 12-18.
7. Odintsova G. V., Koroleva N. Y., Chugunova A. A., Saykova L. A. Women's epilepsy and antiepileptic drugs side effects on reproductive health. *Epilepsia*. 2012; 53 (5): 150.
8. Odintsova G., Chugunova A., Khachatryan W., Guzeva V., Saykova L. Women with epilepsy: fertility rate, reproductive endocrine complications. *Journal of the neurological sciences*. 2015; 357 (1): 12. Abstracts from the World Congress of Neurology (WCN 2015).
9. Ryabukha N. P., Bersnev V. P. *Mnogoochagovaya epilepsiya*

(etiopatogenez, klinika, diagnostika i khirurgicheskoe lechenie). SPb. 2009; 216 s.

10. Khachatryan V. A., Mamatkhanov M. R., Lebedev K. E. *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal im. prof. A. L. Polenova*. 2016; VII (1): 43-48.
11. Thom M., Gary W. Mathern, J. Helen Cross, et. al. Mesial Temporal Lobe Epilepsy: How do we improve surgical outcome? *Ann Neurol*. 2010 October; 68 (4): 424-434. DOI:10.1002/ana.22142.
12. Wiebe S., Blume W. T., Girvin J. P., Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal – lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001; 345: 311-318.
13. Tassi L., Meroni A., Deleo F., et al. Temporal lobe epilepsy: neuropathological and clinical correlations in 243 surgically treated patients. *Epileptic Disorders*. 2009; 11 (4): 281-292.

Сведения об авторах:

Одинцова Галина Вячеславовна – к.м.н., невролог, старший научный сотрудник отделения нейрохирургии детского возраста ФГБУ «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ. Адрес: ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург, Россия, 191014. E-mail: ajo@mail.ru.

Куралбаев Алмаз Куатович – нейрохирург, аспирант отделения хирургии травмы центральной и периферической нервной системы, ее последствий и функциональной нейрохирургии ФГБУ «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ. Адрес: ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург, Россия, 191014. E-mail: almaz88k@gmail.com.

Нездоровина Виктория Геннадьевна – к.м.н., нейрохирург, заведующая отделением хирургии травмы центральной и периферической нервной системы, ее последствий и функциональной нейрохирургии ФГБУ «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ. Адрес: ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург, Россия, 191014. E-mail: dr_victoria@list.ru.

Абрамов Константин Борисович – нейрохирург отделения нейрохирургии детского возраста ФГБУ «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ. Адрес: ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург, Россия, 191014. E-mail: kalyghanin@mail.ru.

Павловская Марина Евгеньевна – невролог, врач функциональной диагностики Российского эпилептологического центра с электрофизиологической лабораторией ФГБУ «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ. Адрес: ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург, Россия, 191014. E-mail: mep120372@gmail.com.

Телегина Антонина Антоновна – д.м.н., профессор, врач-невролог отделения хирургии травмы центральной и периферической нервной системы, ее последствий и функциональной нейрохирургии ФГБУ «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ. Адрес: ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург, Россия, 191014.

Берснев Валерий Павлович – д.м.н., нейрохирург, профессор, руководитель отделения хирургии травмы центральной и периферической нервной системы, ее последствий и функциональной нейрохирургии ФГБУ «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ. Адрес: ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург, Россия, 191014. E-mail: vpbersnev@yandex.ru.

About the authors:

Odintsova Galina Vyacheslavovna – PhD, neurologist, senior researcher at the Department of pediatric neurosurgery, Russian Polenov Neurosurgical Institute – a branch of Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Health Ministry of Russian Federation. Address: ul. Mayakovskogo, 12, Saint-Petersburg, Russia, 191014. E-mail: ajo@mail.ru.

Kuralbaev Almaz Kuatovich – neurosurgeon, postgraduate student at the Department of trauma surgery of the central and peripheral nervous system, its consequences and functional neurosurgery, Russian Polenov Neurosurgical Institute – a branch of Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Health Ministry of Russian Federation. Address: ul. Mayakovskogo, 12, Saint-Petersburg, Russia, 191014. E-mail: almaz88k@gmail.com.

Nezdorovina Viktoriya Gennad'evna – MD, neurosurgeon, head of the Department of trauma surgery of the central and peripheral nervous system, its consequences and functional neurosurgery, Russian Polenov Neurosurgical Institute – a branch of Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Health Ministry of Russian Federation. Address: ul. Mayakovskogo, 12, Saint-Petersburg, Russia, 191014. E-mail: dr_victoria@list.ru.

Abramov Konstantin Borisovich – neurosurgeon at the Department of neurosurgery of childhood, Russian Polenov Neurosurgical Institute – a branch of Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Health Ministry of Russian Federation. Address: ul. Mayakovskogo, 12, Saint-Petersburg, Russia, 191014. E-mail: kalyghanin@mail.ru.

Pavlovskaya Marina Evgen'evna – Neurologist, in charge of functional diagnostics and electrophysiological laboratory at the Russian epilepsy center, Russian Polenov Neurosurgical Institute – a branch of Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Health Ministry of Russian Federation. Address: ul. Mayakovskogo, 12, Saint-Petersburg, Russia, 191014. E-mail: mep120372@gmail.com.

Telegina Antonina Antonovna – MD, professor, neurologist at the Department of trauma surgery of the central and peripheral nervous system, its consequences and functional neurosurgery, Russian Polenov Neurosurgical Institute – a branch of Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Health Ministry of Russian Federation. Address: ul. Mayakovskogo, 12, Saint-Petersburg, Russia, 191014.

Bersnev Valerii Pavlovich – professor, head of the department of trauma surgery of the central and peripheral nervous system, its consequences and functional neurosurgery, Russian Polenov Neurosurgical Institute – a branch of Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Health Ministry of Russian Federation. Address: ul. Mayakovskogo, 12, Saint-Petersburg, Russia, 191014.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ ПРИ КРИПТОГЕННОЙ ФОКАЛЬНОЙ ЛОБНОЙ ЭПИЛЕПСИИ И ПСИХОГЕННЫХ НЕЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПАРОКСИЗМАХ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Чебаненко Н. В.¹, Миронов М. Б.^{1,2}, Бурд С. Г.^{1,3}, Кудрявцева О. И.¹,
Саржина М. Н.¹, Гунченко М. М.¹, Красильщикова Т. М.³, Батышева Т. Т.¹

¹ ГБУЗ ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии» ДЗМ, Москва

² ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства», Москва

³ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Резюме

В статье разбираются причины и трудности диагностики криптогенной фокальной лобной эпилепсии. Представлен клинический случай пациентки с криптогенной фокальной лобной эпилепсией, у которой эпилептические приступы длительное время расценивались как психогенные неэпилептические пароксизмы.

Ключевые слова

Эпилепсия, криптогенная фокальная лобная эпилепсия у детей, асимметричные тонические приступы, видео-ЭЭГ-мониторинг, неэпилептические приступы.

Статья поступила: 09.02.2017 г.; в доработанном виде: 11.05.2017 г.; принята к печати: 15.06.2017 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

Чебаненко Н. В., Миронов М. Б., Бурд С. Г., Кудрявцева О. И., Саржина М. Н., Гунченко М. М., Красильщикова Т. М., Батышева Т. Т. Дифференциальная диагностика эпилептических приступов при криптогенной фокальной лобной эпилепсии и психогенных неэпилептических пароксизмах (клинический случай). *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (2): 50-56. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.2.050-056.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF EPILEPTIC SEIZURES IN CRYPTOGENIC FOCAL FRONTAL LOBE EPILEPSY VERSUS PSYCHOGENIC NON-EPILEPTIC PAROXYSMS (A CASE REPORT)

Chebanenko N. V.¹, Mironov M. B.^{1,2}, Burd S. G.^{1,3}, Kudrayvtzeva O. I.¹, Sarzhina M. N.¹, Gunchenko M. M.¹, Krasilshikova T. M.³, Batysheva T. T.¹

¹ Scientific and Practical Center of Pediatric psychoneurology, Moscow Healthcare Department, Moscow

² Institute of Advanced Training, Federal Medico-Biological Agency of Russia, Moscow

³ Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Health Ministry of Russian Federation, Moscow

Summary

The report addresses the causes and diagnostic problems of cryptogenic focal frontal epilepsy. A clinical case of a patient with cryptogenic focal frontal epilepsy is presented. In this patient, epileptic seizures have long been considered as psychogenic non-epileptic paroxysms.

Key words

Epilepsy, cryptogenic focal frontal lobe epilepsy in children, asymmetric tonic seizures, video EEG monitoring, non-epileptic paroxysms.

Received: 09.02.2017; **in the revised form:** 11.05.2017; **accepted:** 15.06.2017.

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

Chebanenko N. V., Mironov M. B., Burd S. G., Kudrayvtzeva O. I., Sarzhina M. N., Gunchenko M. M., Krasilshikova T. M., Batysheva T. T. Differential diagnosis of epileptic seizures in cryptogenic focal frontal lobe epilepsy versus psychogenic non-epileptic paroxysms (a case report). *Epilepsy and paroxysmal conditions. [Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya]*. 2017; 9 (2): 50-56 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.2.050-056.

Corresponding author

Address: Michurinsky Prospect, 74, Moscow, Russia, 119602.

E-mail address: orgmetcp@yandex.ru (Chebanenko N. V.).

Введение

Эпилепсия – заболевание головного мозга, характеризующееся стойкой предрасположенностью к генерации (развитию) эпилептических припадков, а также нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями этого состояния [1]. Эпилептические приступы представляют собой пароксизмальные состояния с разнообразной клинической феноменологией, возникающие вследствие чрезмерных нейронных разрядов.

Распространенность эпилепсии среди детского населения составляет около 10 случаев на 1000 детей [2].

Эпилепсия требует длительной антиэпилептической терапии (АЭТ) и постоянного тщательного контроля над состоянием пациента. В связи с этим крайне опасны как гиподиагностика данного заболевания, так и гипердиагностика. В первом случае возникает угроза длительного персистирования приступов, появления жизненно-опасных и травмоопасных ситуаций, возникновения эпилептического статуса, нарушений в когнитивной сфере, развития резистентности к АЭТ. При ошибочно установленном диагнозе эпилепсии отмечается снижение качества жизни пациента, появление социальной стигматизации и дезадаптации, необоснованное назначение противоэпилептических препаратов (ПЭП), которые, в свою очередь, могут приводить к появлению побочных эффектов [3].

Особенно важным при проведении дифференциальной диагностики эпилепсии является исключение случаев психогенных неэпилептических пароксизмов (ПНЭП) [1,4]. ПНЭП, также известные под названием «псевдоэпилептические приступы», можно определить как внезапные, деструктивные, изменяющие поведение, чувствительность, мышление, ощущения, которые обычно ограничены во времени и могут быть похожи на эпилептические приступы [5]. Внутренние ощущения пациентов при ПНЭП, по их описаниям, могут быть схожими с переживаниями больных в период эпилептического приступа [6].

Несмотря на многочисленные исследования в данной области, дифференцировать ПНЭП от эпилепсии по-прежнему сложно [7]. Эпилептологу необходимо учитывать все патогномоничные детали при сборе анамнеза и при анализе клинической картины.

В большинстве случаев врач не является свидетелем пароксизмальных состояний, поэтому видеозаписи, записанные родителями, например, на мобильный телефон, могут быть полезными для постановки правильного диагноза.

Особенно сложно дифференцировать ПНЭП и эпилептические припадки, исходящие из лобной коры [8]. В отечественной и зарубежной литературе обсуждаются причины сложности установления точной локализации эпилептогенного очага при фокальных приступах, исходящих из лобной коры [9,10]. Лобные доли мозга имеют сложное строение, различные отделы которых имеют разную функциональную значимость. Поэтому клинические проявления эпилептиформной активности из лобной коры разнообразны и вариабельны. Лобные структуры связаны тесными функциональными взаимосвязями с другими отделами мозга пирамидными и экстрапирамидными двигательными системами, лобно-мосто-мозжечково-спинномозговым путем.

Кроме того, такой «золотой стандарт» для постановки диагноза эпилепсии как видео-ЭЭГ-мониторинг, не всегда может показать эпилептическую активность в интериктальный период [11,12]. Рядом авторов описана возможность отсутствия иктальных ЭЭГ-паттернов в момент эпилептического приступа за счет выраженных двигательных и миографических артефактов, нередкая низкая информативность скальповой ЭЭГ в межприступный период [9,10,13]. Зачастую результаты видео-ЭЭГ-мониторинга неправильно интерпретируются специалистами. Все это может приводить к диагностическим ошибкам [14].

Нередки случаи, когда родители пациентов не могут правильно расценить состояние своего ребенка до приступа, во время и после приступа [15], например, ошибочно интерпретируют отсутствие или наличие сознания во время приступа.

В статье представлен клинический случай многолетней ошибочной интерпретации диагноза у пациентки с криптогенной фокальной лобной эпилепсией.

Клинический случай

Больная Н. Т., 8 лет.

Жалобы при поступлении (со слов родителей): пароксизмы изменения поведения от негативизма до выраженной агрессии, затем вытягивается левая рука и нога с поворотом вправо, затем наблюдается подергивание конечностей в течение 1-2 мин. Девочка находится в сознании, но на вопросы ответить может не всегда. После пароксизма быстро приходит в себя. За некоторое время до приступа возникает «урчание» в животе, иногда возникают боли в животе. Частота приступов – 1 раз в месяц. Приступы возникают утром, сразу после пробуждения. Приступы провоцируются и учащаются после приема жирной, сладкой пищи и бобовых.

Анамнез заболевания: у ребенка в 1,5 года на фоне тяжелого ОРВИ с кишечным синдромом впервые воз-

ник эпизод необычных насильственных движений в левой руке и ноге на фоне сохранного сознания продолжительностью 5-15 мин. Девочка была госпитализирована в инфекционный стационар с диагнозом: «острая кишечная инфекция, острый гастроэнтерит, неустановленной этиологии, средней тяжести». Пароксизм был расценен как токсическая реакция на эндотоксикоз. АЭТ пациентке не назначена.

Через месяц у девочки повторно развился эпизод необычных насильственных движений в левой руке и ноге, сопровождающийся негативизмом. Далее эпизоды повторялись в утренние часы сразу после сна или через 10 мин. в виде вытягивания левой руки и ноги с поворотом вправо в течение 1-2 мин. Данные эпизоды начинались с «урчания» в животе, а иногда и с болей в животе и появлялись постоянно с интервалом 2-3 раза в неделю. Эпизоды провоцировались и учащались, со слов родителей, после приема жирной, сладкой пищи и бобовых до 6-7 событий в день.

Семья обратилась за медицинской помощью к неврологу по месту жительства. После обследования невролога был установлен диагноз: «невротические реакции». Периодически ребенку назначались курсы метаболической и седативной терапии: гопантеновая кислота, аминокислоты, глицин. Со слов мамы, девочка стала спокойнее, но пароксизмы сохранялись.

В 2,5 года родители обратились к педиатру с жалобами на эпизоды сильного «урчания» в животе, переходящие в боли в животе, сопровождающиеся двигательным беспокойством, по поводу чего ребенок был госпитализирован на стационарное обследование и лечение с диагнозом: «дискинезия желчевыводящих путей на фоне деформации желчного пузыря, белково-энергетическая недостаточность 1-й степени». С 2011 г. по настоящее время состоит на диспансерном учете с диагнозом «дискинезия желчевыводящих путей».

В 4 года родители обратились в частную клинику, где ребенок наблюдался у невролога с диагнозом: «синдром вегетативной дисфункции, вегето-висцеральные пароксизмы».

С 5 лет родители самостоятельно перевели пациентку на диету со снижением количества углеводов и белков, на фоне чего пароксизмы стали реже. В последний год пароксизмы наблюдались с частотой 1 раз в 1-1,5 мес.

После поступления в первый класс пароксизмы усложнились. У девочки появилось необычное поведение утром, сразу после пробуждения, немотивированная агрессия, злобливое настроение, приступы тоски и негативизма в течение 1-2 мин. Родители вновь обратились к неврологу. Жалобы были расценены как ПНЭП, связанные с увеличением умственной нагрузки в школе и истерическим характером девочки. Был назначен тиоридазин. Эффекта от терапии не было, пароксизмы сохранялись.

В 7 лет возник длительный тяжелый приступ: асимметричный тонический с переходом во вторично-генерализованный судорожный, с цианозом губ продолжительностью 10-15 мин. После приступа состояние было обычное. Неврологом назначены обследования.

ЭЭГ-исследование от 14.03.2016 г.: частота основного ритма представлена по возрасту, индекс снижен. На ЭЭГ отмечаются нерезкие диффузные изменения биоэлектрической активности мозга регуляторного характера с признаками раздражения подкорково-дизэнцефальных структур в виде синхронизации основного ритма, увеличения индекса диффузной ритмичной медленно-волновой активности фоновой амплитуды в теменно-височных отделах. Отдельные заостренные потенциалы преобладают в теменных отделах справа. Некоторые признаки незрелости в формировании коркового электрогенеза. Типичных эпилептиформных знаков и отчетливой очаговой медленно-волновой активности не выявлено.

МРТ головного мозга от 05.04.2016 г.: очаговые изменения в веществе головного мозга не выявлены. Киста шишковидного тела.

После анализа данных обследования невролог оставил диагноз прежним: «синдром вегетативной дисфункции, вегето-висцеральные пароксизмы, ПНЭП». В терапию добавлен карбамазепин 40 мг в сут., но приступы сохранялись.

В связи с утяжелением приступов для уточнения диагноза и коррекции терапии пациентка в возрасте 8 лет поступила в Городской Центр эпилепсии и пароксизмальных состояний на базе ГБУЗ ДЗМ «Научно-практический центр детской психоневрологии».

Анамнез жизни: ребенок от 1-й беременности. В 1-м триместре мама перенесла ветряную оспу. Во 2-м триместре наблюдалась угроза прерывания беременности. В 3-м триместре отмечалась преэклампсия (отеки, повышение артериального давления). Роды в срок, самостоятельные с родостимуляцией в связи со слабостью в потужном периоде. Масса тела при рождении – 2900 г., длина тела – 51 см. Из роддома выписана как здоровый ребенок. Группа риска по энцефалопатии, тугоухости. Росла и развивалась соответственно возрасту. Прививки – согласно национальному календарю прививок. Перенесенные заболевания: ОРВИ – 1-2 раза в год. В 2010 г. получила специализированное лечение в педиатрическом отделении с диагнозом: «инфекция мочевых путей». Состояла на диспансерном учете – снята в 2011 г. В 2010 г. находилась на лечении в инфекционном отделении с диагнозом: «острая кишечная инфекция, острый гастроэнтерит, неустановленной этиологии, средней тяжести». В 2011 г. находилась на стационарном лечении с диагнозом: «дискинезия желчевыводящих путей на фоне деформации желчного пузыря. Белково-энергетическая недостаточность 1-й степени». С 2011 г. состоит

на диспансерном учете с диагнозом: «дискинезия желчевыводящих путей. Наследственность не отягощена».

Неврологический статус: окружность головы – 51 см. Черепные нервы: установочный нистагм. Двигательно-рефлекторная сфера: объем активных и пассивных движений в конечностях полный, парезов нет. Мышечный тонус в проксимальных и дистальных отделах рук и ног нормален, равномерен. Сухожильные рефлексы оживлены с некоторым расширением рефлексогенной зоны, D=S. Патологические рефлексы отсутствуют. Координаторные пробы выполняет четко. Чувствительная сфера: нарушений глубокой и поверхностной чувствительности не выявлено. Интеллект развит по возрасту.

Ночной видео-ЭЭГ-мониторинг 10 часов от 11.04.2016 г.: основной ритм соответствует возрасту. Легкие диффузные изменения ЭА головного мозга. Сон модулирован на стадии. Физиологические паттерны сна визуализируются. За время исследования региональной, диффузной или генерализованной эпилептиформной активности не выявлено. Эпилептических приступов не зарегистрировано.

Видео-ЭЭГ-мониторинг бодрствования 4 часа от 25.04.2016: биоэлектрическая активность мозга умеренно дезорганизована. Доминирует тета-активность частотой 5,3-7,0 Гц, диффузно выраженная. Наблюдается недостаточная регулярная, среднего индекса, основная активность с доминирующей частотой 8 Гц, наиболее выраженная в правых теменно-затылочных отделах. Модуляции по амплитуде беспорядочные. Зональные различия сглажены.

Умеренные ирритативные изменения в виде асинхронных, реже – билатеральных, острых альфа-, тета-волн дифазных комплексов. Межполушарная асимметрия умеренная – амплитуда выше справа.

В результате уточнения анамнеза в Городском Центре эпилепсии и пароксизмальных состояний на базе ГБУЗ ДЗМ «Научно-практический центр детской психоневрологии» родители сообщили, что фиксировали события на камеру мобильного телефона. При просмотре предоставленных видео-файлов выявлено, что в период пароксизмов хорошо прослеживалась однотипная этапность всех приступов в виде вытягивания правой руки и ноги с поворотом влево (**рис. 1**), затем – гиперкинетические подергивания конечностей, то есть тонический, затем – гиперкинетический компонент с потерей сознания.

С учетом дополнительных данных анамнеза, просмотра видеофайлов с записью приступов, нормального интеллекта пациентки, отсутствия очаговой неврологической симптоматики, анализа результатов видео-ЭЭГ-мониторинга и МРТ был установлен диагноз: «криптогенная фокальная лобная эпилепсия с фокальными асимметричными тоническими приступами с гиперкинетическим компонентом и вторично-генерализованными судорожными приступами».



Рисунок 1. На видео, представленном родителями пациентки, зарегистрирован асимметричный тонический приступ с гипермоторным компонентом.

Figure 1. This video-clip (presented by the patient's parents) shows an asymmetric tonic attack with a hypermotor component.

Назначена АЭТ – вальпроевая кислота пролонгированного действия в гранулах для приема внутрь в дозе 400 мг в сут. (20 мг на 1 кг веса) в два приема (утром и вечером) с постепенной титрацией. На фоне лечения через 1,5 мес. после введения вальпроевой кислоты приступы купировались. АЭТ пациентка переносит удовлетворительно, побочных эффектов отмечено не было. В настоящее время клиническая ремиссия составляет 12 мес.

Обсуждение

Данная история болезни демонстрирует случай криптогенной фокальной лобной эпилепсии с фокальными асимметричными тоническими приступами с гиперкинетическим компонентом и вторично-генерализованными судорожными приступами. Большинство исследователей сходятся на том, что для асимметричных тонических приступов и фокальных моторных пароксизмов с гиперкинетическими автоматизмами иктогенная зона располагается в дополнительной моторной коре, расположенной парасаггитально [6]. Данным обстоятельством, а именно глубинным расположением очага, можно объяснить частое отсутствие эпилептиформной активности как в иктальный, так и интериктальный периоды при лобной эпилепсии [14].

Для данной формы эпилепсии характерны приступы, как правило, сопровождающиеся нарушением сознания или его изменением с развитием фокальных приступов с автоматизмами. Согласно проекту классификации эпилептических приступов 2001 г., тонические приступы также подразделяются на генерализованные и фокальные моторные асимметричные [8,16]. Фокальные тонические приступы проявляются напряжением руки (56% случаев) или всей половины тела (20%) (контралатерально очагу) [17].

Особенностью лобной организации приступа является склонность к вторичной генерализации, особенно если эпилептогенный очаг располагается на медиальной поверхности лобной доли. Наиболее частой формой вторичной генерализации являются генерализованные тонико-клонические приступы [6].

Еще одна важная особенность парциальных приступов, исходящих из лобной доли, – большое сходство с ПНЭП [5,18].

Представленный клинический случай показал, что приступы, являющиеся эпилептическими, были ошибочно трактованы как ПНЭП, и, как следствие, назначена неправильная терапия, которая, в свою очередь, привела к ухудшению клинической картины, утяжелению приступов и к вторичной генерализации.

Заключение

С учетом сложности диагностики большинства типов фокальных эпилептических приступов из лобной коры для минимизации ошибок необходимы более тщательный сбор анамнеза и максимальная объективизация. Врач-эпилептолог должен не только слышать «рассказ про приступы», но и видеть сами приступы. Необходима регистрация пароксизма близкими пациента в домашних условиях. Это может быть съемка на видеокамеру, смартфон и т.д. Также важно проведение продолженного видео-ЭЭГ-мониторинга (анализ клинико-электроэнцефалографического коррелята приступа, анализ интериктальной записи ЭЭГ).

После получения данных врач-эпилептолог должен окончательно уточнить анамнез в период после проведения всего спектра обследования с учетом выявленной первичной эпилептогенной зоны – выявление приступов, которые пациенты и их близкие могут не замечать.

Литература:

1. Fisher R. S., Acevedo C., Arzimanoglou A., Bogacz A., Cross J. H., Elger C. E., Engel J. Forsgren Jr. L., French J. A., Glynn M., Hesdorff D. C., Lee B. I., Mathern G. W., Moshe S. L., Perucca E., Scheffer I. E., Tomson T., Watanabe M., Wiebe S. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy *Epilepsia*. 2014; 55 (4): 475-482.
2. Айкарди Ж. Заболевания нервной системы у детей. Т 2. Под ред. А. А. Скоромца. М. 2013; 644-770.
3. Гузева В. И. Федеральное руководство по детской неврологии. М. 2016; 155-168.
4. Зенков Л. Р. Непароксизмальные эпилептические расстройства. Руководство для врачей. М. 2007; 278 с.
5. Epstein A. J., Thomson A. E. Psychogenic non epileptic events and frontal lobe seizures. *Vertex*. 2010 Nov-Dec; 21 (94): 405-12.
6. Kellinghaus C., Lüders H. O. Frontal lobe epilepsy. *Epileptic Disord*. 2004 Dec; 6 (4): 223-39.

References:

1. Fisher R. S., Acevedo C., Arzimanoglou A., Bogacz A., Cross J. H., Elger C. E., Engel J. Forsgren Jr. L., French J. A., Glynn M., Hesdorff D. C., Lee B. I., Mathern G. W., Moshe S. L., Perucca E., Scheffer I. E., Tomson T., Watanabe M., Wiebe S. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy *Epilepsia*. 2014; 55 (4): 475-482.
2. Aikardi Zh. Diseases of the nervous system in children. T 2. Ed. A. A. Skorotets [Zabolevaniya nervnoi sistemy u detei. T 2. Pod red. A. A. Skoromtsa (in Russian)]. Moscow. 2013; 644-770.
3. Guzeva V. I. Federal Guideline for Pediatric Neurology [Federal'noe rukovodstvo po detskoi nevrologii (in Russian)]. Moscow. 2016; 155-168.
4. Zenkov L. R. Non-paroxysmal epileptic disorders. A guide for doctors [Neparoksizmal'nye epilepticheskie rasstroistva. Rukovodstvo dlya vrachei (in Russian)]. Moscow. 2007; 278 s.
5. Epstein A. J., Thomson A. E. Psychogenic non epileptic events and frontal lobe seizures. *Vertex*. 2010 Nov-Dec; 21 (94): 405-12.

7. Ristić A. J., Petrović I., Vojvodić N., Janković S., Sokić D. Phenomenology and psychiatric origins of psychogenic non-epileptic seizures. *SrpArhCelokLek*. 2004 Jan-Feb; 132 (1-2): 22-7.
8. Lüders H.-O., Noachtar S. Atlas of Epileptic Seizures and Syndromes. Philadelphia. 2001; 26-27.
9. Петрухин А. С. Эпилептология детского возраста. М. 2000; 203-226.
10. Chauvel P., Bancaud J. The spectrum of frontal lobe seizures: with a note on frontal lobe syndromatology. In: *Epileptic seizures and syndromes*. Ed P. Wolf. London. 1994; 598 p.
11. Миронов М. Б. Анализ основных причин ошибочной диагностики эпилептических приступов и эпилептических синдромов (клинические особенности эпилептических приступов). Русский журнал детской неврологии. 2014; IX (4): 40-48.
12. Pillai J. A., Haut S. R. Patients with epilepsy and psychogenic non-epileptic seizures: an inpatient video-EEG monitoring study. *Seizure*. 2012 Jan; 21 (1): 24-7.

6. Kellinghaus C., Lüders H. O. Frontal lobe epilepsy. *Epileptic Disord*. 2004 Dec; 6 (4): 223-39.
7. Ristić A. J., Petrović I., Vojvodić N., Janković S., Sokić D. Phenomenology and psychiatric origins of psychogenic non-epileptic seizures. *SrpArhCelokLek*. 2004 Jan-Feb; 132 (1-2): 22-7.
8. Lüders H.-O., Noachtar S. Atlas of Epileptic Seizures and Syndromes. Philadelphia. 2001; 26-27.
9. Petrukhin A. S. Epileptology of childhood [Epileptologiya detskogo vozrasta (in Russian)]. Moscow. 2000; 203-226.
10. Chauvel P., Bancaud J. The spectrum of frontal lobe seizures: with a note on frontal lobe syndromatology. In: *Epileptic seizures and syndromes*. Ed P. Wolf. London. 1994; 598 p.
11. Mironov M. B. *Russkii zhurnal detskoi nevrologii*. 2014; IX (4): 40-48.
12. Pillai J. A., Haut S. R. Patients with epilepsy and psychogenic non-epileptic seizures: an inpatient video-EEG monitoring study. *Seizure*. 2012 Jan; 21 (1): 24-7.
13. Mukhin K. Yu., Petrukhin A. S., Glukhova L. Yu. Epilepsy: atlas of electro-clinical diagnosis [Epilepsiya: atlas

13. Мухин К. Ю., Петрухин А. С., Глухова Л. Ю. Эпилепсия: атлас электро-клинической диагностики. 2004; М. 389-406.
14. Knyazeva M. G., Jalili M., Frackowiak R. S., Rossetti A. O. Psychogenic seizures and frontal disconnection: EEG synchronisation study. *J NeurolNeurosurg Psychiatry*. 2011 May; 82 (5): 505-11.
15. Morell M. J. Differential diagnosis of seizures. *NeurolClin*. 1993 Nov; 11 (4): 737-4.
16. Blume W. T., Lüders H. O., Mizrahi E., Tassinari C., van Emde Boas, Engel J. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*. 2001; 42 (9): 1212-1218.
17. Panayiotopoulos C. P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. 2nd edition. 2010; 620 p.
18. Cragar D. E., Berry D. T., Fakhoury T. A., Cibula J. E., Schmitt F. A. A review of diagnostic techniques in the differential diagnosis of epileptic and nonepileptic seizures. *Neuropsychol Rev*. 2002 Mar; 12 (1): 31-64.

elektro-klinicheskoi diagnostiki (in Russian)]. Moscow. 2004; 389-406.

14. Knyazeva M. G., Jalili M., Frackowiak R. S., Rossetti A. O. Psychogenic seizures and frontal disconnection: EEG synchronisation study. *J NeurolNeurosurg Psychiatry*. 2011 May; 82 (5): 505-11.
15. Morell M. J. Differential diagnosis of seizures. *NeurolClin*. 1993 Nov; 11 (4): 737-4.
16. Blume W. T., Lüders H. O., Mizrahi E., Tassinari C., van Emde Boas, Engel J. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*. 2001; 42 (9): 1212-1218.
17. Panayiotopoulos C. P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. 2nd edition. 2010; 620 p.
18. Cragar D. E., Berry D. T., Fakhoury T. A., Cibula J. E., Schmitt F. A. A review of diagnostic techniques in the differential diagnosis of epileptic and nonepileptic seizures. *Neuropsychol Rev*. 2002 Mar; 12 (1): 31-64.

Сведения об авторах:

Чебаненко Наталья Владимировна – к.м.н., врач-невролог ГБУЗ «НПЦ ДП» ДЗМ. Адрес: Мичуринский проспект, д. 74, Москва, Россия, 119602. Тел. +7(495)4308077. E-mail: ogrmetcp@yandex.ru.

Миронов Михаил Борисович – к.м.н., доцент кафедры клинической физиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ДПО «ИПК ФМБА» России. Адрес: Волоколамское шоссе, д. 91, Москва, Россия, 125371. E-mail: mironovmb@mail.ru.

Бурд Сергей Георгиевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебно-го факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: burds@yandex.ru.

Кудрявцева Ольга Игоревна – заведующая психоневрологическим отделением ГБУЗ «НПЦ ДП» ДЗМ. Адрес: Мичуринский проспект, д. 74, Москва, Россия, 119602. Тел. +7(495)4308081. E-mail: npcdp@zdrav.mos.ru.

Саржина Марина Николаевна – заведующая отделением медицинской реабилитации ГБУЗ «НПЦ ДП» ДЗМ. Адрес: Мичуринский проспект, д. 74, Москва, Россия, 119602. Тел. +7(495)4308081. E-mail: npcdp@zdrav.mos.ru.

Гунченко Марина Михайловна – заместитель директора по амбулаторно-поликлинической работе ГБУЗ «НПЦ ДП» ДЗМ. Адрес: Мичуринский проспект, д. 74, Москва, Россия, 119602. Тел. +7(495)4308081. E-mail: npcdp@zdrav.mos.ru.

Красильщикова Татьяна Михайловна – ассистент 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. E-mail: krasilschikova_tm@mail.ru.

Батышева Татьяна Тимофеевна – д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор ГБУЗ «НПЦ ДП» ДЗМ. Адрес: Мичуринский проспект, д. 74, Москва, Россия, 119602. Тел. +7(495)4308081. E-mail: npcdp@zdrav.mos.ru.

About the authors:

Chebanenko Natalya Vladimirovna – MD, PhD, neurologist and expert in medical rehabilitation, Scientific and Practical Center of Pediatric psychoneurology, Moscow Healthcare Department. Address: Michurinsky Prospect, 74, Moscow, Russia, 119602. Tel.: +7(495)4308081. E-mail: ogrmetcp@yandex.ru.

Mironov Mikhail Borisovich – PhD, Associate Prof., the Dpt. of clinical physiology and functional diagnostics, Institute of Advanced Training, Federal Medico-Biological Agency. Address: Volokolamskoe s., 91, Moscow, Russia, 125371. E-mail: mironovmb@mail.ru.

Burd Sergey Georgievich – MD, Professor, the Dpt. of neurology, neurosurgery and medical genetics, the Faculty of Medicine, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Health Ministry of Russian Federation. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail: burds@yandex.ru.

Kudrayvtzeva Olga Igorevna – Head, Dpt. of psycho-neurology, Scientific and Practical Center of Pediatric psychoneurology, Moscow Healthcare Department. Address: Michurinsky Prospect, 74, Moscow, 119602, Russia. Tel.: +7(495)4308081. E-mail: npcdp@zdrav.mos.ru.

Sarzhina Marina Nikolaevna – Head, the Dpt. of medical rehabilitation, Scientific and Practical Center of Pediatric psychoneurology, Moscow Healthcare Department. Address: Michurinsky Prospect, 74, Moscow, 119602, Russia. Tel.: +7(495)4308081. E-mail: npcdp@zdrav.mos.ru

Gunchenko Marina Mikhailovna – Deputy director in-charge of the outpatient clinic, Scientific and Practical Center of Pediatric psychoneurology, Moscow Healthcare Department. Address: Michurinsky Prospect, 74, Moscow, 119602, Russia. Tel.: +7(495)4308081. E-mail: npcdp@zdrav.mos.ru

Krasilshchikova Tatyana Mikhailovna – Assistant Prof., the Dpt. of neurology, neurosurgery and medical genetics, Faculty of pediatrics, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Health Ministry of Russian Federation. Address: ul. Ostrovityanova, d. 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail: krasilschikova_tm@mail.ru.

Batysheva Tatyana Timofeevna – MD, Professor, Honored Physician of the Russian Federation, Director of the Center for pediatric psycho-neurology. Address: Michurinsky Prospect, 74, Moscow, 119602, Russia. Tel.: +7(495)4308081. E-mail: npcdp@zdrav.mos.ru.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОСУДОРОЖНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНОГО ОКСИМА 4-БЕНЗОИЛПИРИДИНА (ГИЖ-298) И ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ НА МОДЕЛИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО СТАТУСА У КРЫС С КОБАЛЬТ-ИНДУЦИРОВАННЫМ ОЧАГОМ

Гайдуков И. О.¹, Литвинова С. А.¹, Воронина Т. А.¹, Неробкова Л. Н.¹,
Жмуренко Л. А.¹, Мокров Г. В.¹, Авакян Г. Г.², Кутепова И. С.¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Резюме

Целью настоящего исследования явилось изучение противосудорожного эффекта нового оригинального соединения ГИЖ-298 (оксим 4-бензоилпиридина) в сравнительном аспекте с вальпроевой кислотой (ВК) на модели эпилептического статуса, вызванного гомоцистеином тиолактоном у крыс с кобальт-индуцированным очагом. **Материалы и методы.** Моделирование эпилептического статуса проведено с использованием методики создания хронического эпилептогенного очага, вызванного аппликацией кобальта на сенсомоторную зону коры крысы, с последующим внутрибрюшинным введением гомоцистеина тиолактона. Соединения ГИЖ-298 и ВК вводили на фоне развития электрографического статуса и первых моторных проявлений. **Результаты.** Установлено, что ГИЖ-298 в дозе 60 мг/кг (внутрибрюшинно) через 50 мин. после введения многократно снижает число продолжительных генерализованных высокоамплитудных разрядов в ипси-, контралатеральной коре (в 46 раз), гиппокампе и гипоталамусе (в 28 раз), вызванных гомоцистеином тиолактона, и устраняет у 100% животных генерализованные тонико-клонические судороги, возникающие в развернутой стадии эпилептического статуса. ВК в дозе 100 мг/кг (внутрибрюшинно) через 3 часа после введения значительно подавляет эпилептическую активность (ЭпА) во всех исследуемых структурах с максимальным значением в гипоталамусе (в 28 раз) и через 5 часов – в ипси- и контралатеральной коре (в 33 раза). При этом ВК устраняет генерализованные моторные проявления эпилептического статуса только у 71% животных, защищая от гибели 86% крыс. **Заключение.** Соединение ГИЖ-298 значительно раньше (на 2 часа), чем ВК (100 мг/кг), и в меньшей дозе (60 мг/кг) полностью устраняет электрографические (во всех исследуемых структурах мозга, с наибольшей эффективностью – в контралатеральной коре и гипоталамусе) и поведенческие проявления развернутого эпилептического статуса и предупреждает гибель 100% крыс.

Ключевые слова

ГИЖ-298, оксим 4-бензоилпиридина, эпилепсия, вальпроевая кислота, эпилептический статус, ЭЭГ, кобальт-индуцированная эпилепсия, гомоцистеина тиолактон, крысы.

Статья поступила: 20.02.2017 г.; в доработанном виде: 28.04.2017 г.; принята к печати: 21.06.2017 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

Гайдуков И. О., Литвинова С. А., Воронина Т. А., Неробкова Л. Н., Жмуренко Л. А., Мокров Г. В., Авакян Г. Г., Кутепова И. С. Исследование противосудорожного действия производного оксима 4-бензоилпиридина (ГИЖ-298) и вальпроевой кислоты на модели эпилептического статуса у крыс с кобальт-индуцированным очагом. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (2) 57-66. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.2.057-066.

4-BENZOYLPYRIDINE OXIME DERIVATIVE (GIZH-298) VERSUS VALPROIC ACID: THE ANTICONVULSANT POTENTIAL EFFECT IN A MODEL OF EPILEPSY IN RATS WITH COBALT-INDUCED LESIONS

Gaydukov I. O.¹, Litvinova S. A.¹, Voronina T. A.¹, Nerobkova L. N.¹, Zhmurenko L. A.¹, Mokrov G. V.¹, Avakyan G. G.², Kutepova I. S.¹

¹ Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow

² Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Health Ministry of Russian Federation, Moscow

Summary

Objective of the research is to evaluate the anticonvulsant effect of the new original compound GIZH-298 (4-benzoylpyridine oxime derivative) versus valproic acid (VPA) in a model of epilepsy in rats with cobalt-induced lesions. **Materials and methods.** Modeling of epileptic status was performed using the technique of creating a chronic epileptogenic focus caused by the application of cobalt to the sensorimotor zone of the rat cortex, followed by intraperitoneal administration of homocysteine thiolactone. Compounds GIZH-298 and VPA were introduced against the background of development of electrographic status with behavioral convulsive seizure manifestations. **Results.** The study revealed that GIZH-298 at a dose of 60 mg/kg (i.p.) in 50 minutes after injection reduces the number of high-amplitude generalized discharges caused by homocysteine thiolactone in the ipsilateral and contralateral cortex (46-fold decrease), in the hippocampus and hypothalamus (28-fold decrease); eliminates (in 100% of the animals) the generalized tonic-clonic seizures that arise in the advanced stage of status epilepticus. VPA at a dose of 100 mg/kg (i.p.) in 3 hours after injection significantly suppresses the EpA in all evaluated structures with the maximum value in the hypothalamus (28-fold decrease), and after 5 hours in the ipsilateral and contralateral (33-fold decrease). At the same time, VPA eliminates generalized motility of status epilepticus only in 71% of the animals and protects from death 86% of the rats. **Conclusion.** The compound GIZH-298 significantly earlier (for 2 hours) than the VPA (100 mg/kg) and at a lower dose (60 mg/kg) fully eliminates electrographic (in all evaluated brain structures with the greatest efficiency in the contralateral cortex and the hypothalamus) and behavioral manifestations of unfolded status epilepticus and prevents deaths in 100%.

Key words

GIZH-298, 4-benzoylpyridine oxime derivative, epilepsy, valproic acid, status epilepticus, seizures, EEG, homocysteine thiolactone, cobalt-induced epilepsy, rats.

Received: 20.02.2017; **in the revised form:** 28.04.2017; **accepted:** 21.06.2017.

Conflict of interests

The authors declare that they have nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Gaydukov I. O., Litvinova S. A., Voronina T. A., Nerobkova L. N., Zhmurenko L. A., Mokrov G. V., Avakyan G. G., Kutepova I. S. 4-Benzoylpyridine oxime derivative (GIZH-298) versus valproic acid: the anticonvulsant potential effect in a model of epilepsy in rats with cobalt-induced lesions. *Epilepsy and paroxysmal conditions. [Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya]* 2017; 9 (2): 57-66 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.2.057-066.

Corresponding author

Address: Baltiyskaya ul., 8, Moscow, 125315, Russia.

E-mail address: ulsa_litvinova@mail.ru (Litvinova S. A.).

Введение

Эпилептический статус (ЭС) – острое состояние, характеризующееся непрерывными судорожными припадками, длящимися 5 мин. или более, между которыми не происходит полного восстановления сознания и других жизненно важных функций. По данным A. O. Rossetti и D. H. Lowenstein (2011), ЭС занимает 2-е место среди всех urgentных неврологических состояний, его частота достигает 10-40 случаев на 100 тыс. населения. 23-43% ЭС являются рефрактерными и в 10-20% случаев заканчиваются летально [1]. Приблизительно у 5% всех взрослых пациентов, проходивших лечение в эпилептологических клиниках, хотя бы раз в жизни был ЭС, а среди детей процент таких больных достигает 10-25% [2]. Тактика лечения ЭС зависит от стадии. Препаратами выбора для лечения ЭС являются внутривенные формы производных вальпроовой кислоты в больших дозах (вальпроовая кислота 3000 мг/сут.), безодиазепины (диазепам) с последующим переключением на средства для внутривенного наркоза (фенобарбитал, пропофол) [3-6]. Использование фенобарбитала и диазепама ограничено наличием развития лекарственной зависимости и набором таких побочных эффектов, как угнетение дыхания, а также неэффективностью в стадию рефрактерного ЭС. Раствор вальпроата у 77% пациентов вызывает когнитивные нарушения и у 32% не эффективен [7-11].

В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» было разработано оригинальное соединение ГИЖ-298 – производное оксима 4-бензоилпиридина с потенциальной противосудорожной активностью для лечения пароксизмальных состояний (эпилепсии), в т.ч. для лечения эпилептического статуса. **Целью исследования** было установить влияние соединения ГИЖ-298 в сравнении с вальпроовой кислотой на развернутый эпилептический статус.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на самцах аутбредных половозрелых белых крыс массой 220-250 г. В каждой группе использовалось по 7-8 животных. Животные были получены из питомника «Столбовая», содержащихся в условиях лабораторного вивария при 12-часовом световом режиме со свободным доступом к воде и стандартному корму в соответствии с СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» от 29 августа 2014 г., №51. Организация и проведение экспериментальных работ осуществлялись в соответствии с приказом Минздрава России №199 от 01 апреля 2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова». Для исключения влияния суточных биоритмов эксперименты проводились между 10 и 13 часами дня.

В качестве нового средства с противосудорожной активностью было использовано соединение ГИЖ-298 – оксалат О-(2-морфолиноэтил) оксима 4-бензоилпиридина в дозе 60 мг/кг, в качестве препарата сравнения – вальпроовая кислота (ВК) в дозе 100 мг/кг (Sigma). Животные были разделены на четыре группы по 7-8 животных в каждой: две контрольные и две экспериментальные. Животным контрольных групп вводили гомоцистеина тиолактон (ГМЦ). После введения нейротоксина моторно-поведенческие и электрографические проявления регистрировали на протяжении 5 часов или до гибели животного. Электрографический статус оценивался по появлению длительных (10-15 сек.) генерализованных комплексов высокоамплитудных острых и медленных волн в электрограммах всех исследуемых структур. Животным экспериментальных групп исследуемые соединения (ГИЖ-298 в дозе 60 мг/кг или ВК в дозе 100 мг/кг) вводили после появления первых моторных судорожных проявлений, развернутых на фоне электрографического статуса, вызванных ГМЦ. Регистрация биоэлектрической активности в экспериментальных группах продолжалась после введения исследуемых соединений до восстановления биоэлектрической активности до нормы, но не более 5 часов.

Дизайн исследования:

1-я группа – контрольная (n=8). Животным вводили ГМЦ, регистрировали биоэлектрическую активность, моторно-поведенческие реакции и гибель.

2-я группа – экспериментальная (n=8). Животным вводили ГМЦ и на фоне развития эпилептического статуса – ГИЖ-298 (60 мг/кг), регистрировали биоэлектрическую активность, моторно-поведенческие реакции и гибель.

3-я группа – контрольная (n=7). Животным вводили ГМЦ, регистрировали биоэлектрическую активность, моторно-поведенческие реакции и гибель.

4-я группа – экспериментальная (n=8). Животным вводили ГМЦ и на фоне развития эпилептического статуса – ВК (100 мг/кг), регистрировали биоэлектрическую активность, моторно-поведенческие реакции и гибель.

Для оценки влияния соединений на моторно-поведенческие проявления эпилептического статуса и гибель использовали независимые группы контроля. Оценку влияния соединений на биоэлектрическую активность проводили внутри экспериментальных групп: регистрировали число и длительность разрядов (развившихся на фоне ГМЦ) до введения исследуемых соединений (ГИЖ-298 или ВК) и после их введения.

Исследования проведены с использованием методики создания хронического эпилептогенного очага, вызванного аппликацией кобальта, которая моделирует парциальные (фокальные) и вторично-генерализованные судороги в хроническом эксперименте. Методика широко используется для изучения особенностей и механизмов действия противосудорожных веществ в России и за рубежом [12-17] и реко-

Группа животных	Число ВГТКС (в среднем на крысу)	Число крыс с моторно-поведенческими проявлениями статуса / число животных в группе, а.е.	Число крыс с электрографическими проявлениями статуса / число животных в группе, а.е.
Контроль (ГМЦ)	4,1±0,74	8/8	8/8
ГИЖ-298 (60 мг/кг)	0,0±0,0*	0/8#	0/8#
Контроль (ГМЦ)	3,7±0,51	7/7	7/7
БК (100 мг/кг)	1,1±0,16*	2/7#	2/7#

Таблица 1. Влияние ГИЖ-298 (60 мг/кг) и БК (100 мг/кг) на клинико-поведенческие и электрографические проявления эпилептического статуса, вызванного гомоцистеина тиолактоном (ГМЦ).

Примечание. Здесь и в таблице 2 ВГТКС – вторично-генерализованные тонико-клонические судороги; ГМЦ – гомоцистеина тиолактон, БК – вальпроевая кислота; а.е. – абсолютные единицы.

* Достоверность отличий от соответствующей группы контроля при $p \leq 0,05$ (критерий Стьюдента); # при $p \leq 0,05$ (критерий Фишера).

Table 1. The effects of GIZH-298 (60 mg / kg) and BK (100 mg / kg) on the clinical, behavioral and electrographic characteristics of the epileptic status induced by homocysteine thiolactone (ГМЦ).

Note. Here and in Table 2, ВГТКС – generalized tonic-clonic seizures (secondary); ГМЦ – homocysteine thiolactone, БК – valproic acid; а.е. – absolute units.

* Significantly different from the respective control at $p \leq 0,05$ (Student's test); # at $p \leq 0,05$ (Fisher's criterion).

мендована «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств, ФБГУ «НЦЭСМП» Минздравсоцразвития России» [18]. Эпилептогенный очаг создавался аппликацией порошка металлического кобальта на поверхность двигательной области коры левого полушария мозга крыс. С этой целью в кости черепа просверливалось трепанационное отверстие, в которое вводилась и опускалась на твердую мозговую оболочку стеклянная канюля с порошком кобальта (диаметр канюли соответствовал диаметру отверстия и не превышал 1 мм). Для регистрации ЭЭГ в структуры мозга (ипси- и контр-латеральная кора, гиппокамп и гипоталамус) вживлялись долгосрочные электроды по атласу Дж. Буреша [19]. На 7-8-й день после аппликации кобальта крысам со стойкими изменениями биоэлектрической активности в структурах мозга внутрибрюшинно вводили гомоцистеина тиолактон (ГМЦ) (DL-homocysteinethiolactone, НСТ, Sigma) в дозе 5,5 ммоль/кг, разводимого в 3,5 мл/кг физиологического раствора непосредственно перед использованием. Провокация эпилептического статуса осуществлялась по методике, описанной ранее [17-20].

Для регистрации биопотенциалов мозга использовался 21-канальный аппаратно-программный комплекс для топографического картирования электрической активности мозга «НЕЙРО-КМ» (Россия) с установленными фильтрами на 32 Гц и постоянной времени 0,3, работающий на базе IBM- PC, что позволяло проводить одновременно запись ЭЭГ у 2-3 животных с использованием четырех каналов для каждого посредством имплантированных стереотоксическим способом в структуры эпилептической

системы игольчатых электродов. Компьютерный анализ ЭЭГ осуществлялся с помощью программы «BRAINSYS». Программный комплекс выполнял следующие функции: ввод в компьютер многоканальной ЭЭГ и ее визуальное редактирование, включающее фильтрацию (использовался полосовой фильтр в интервале частот от 32 до 1,5 Гц), выделение артефактов и их устранение из анализируемого отрезка ЭЭГ; спектральный анализ ЭЭГ и статистическую обработку полученных результатов. Запись электрической активности производилась в условиях свободного передвижения животного по экспериментальной камере. Способность веществ устранять эпилептический статус оценивали по уменьшению развернутых электрографических проявлений эпилептического статуса, представленных в виде генерализованных комплексов высокоамплитудных острых и медленных волн в электрограммах исследуемых структур мозга (ипси- и контралатеральная кора, дорзальный гиппокамп и гипоталамус), и по моторно-поведенческим показателям. Для каждого животного регистрировали следующие показатели: 1 – количество приступов ВГТКС; 2 – число и длительность эпилептических приступов; 3 – поведенческие реакции.

Вычисления числа и длительности разрядов проводили с помощью программы «BRAINSYS». Статистический анализ проводили с помощью программы «Биостат» с использованием критерия Стьюдента для сравнения двух независимых групп и парного критерия Стьюдента для внутригруппового сравнения. Долевые изменения количественных показателей моторных проявлений и выживаемости животных оценивали с помощью точного критерия Фишера.

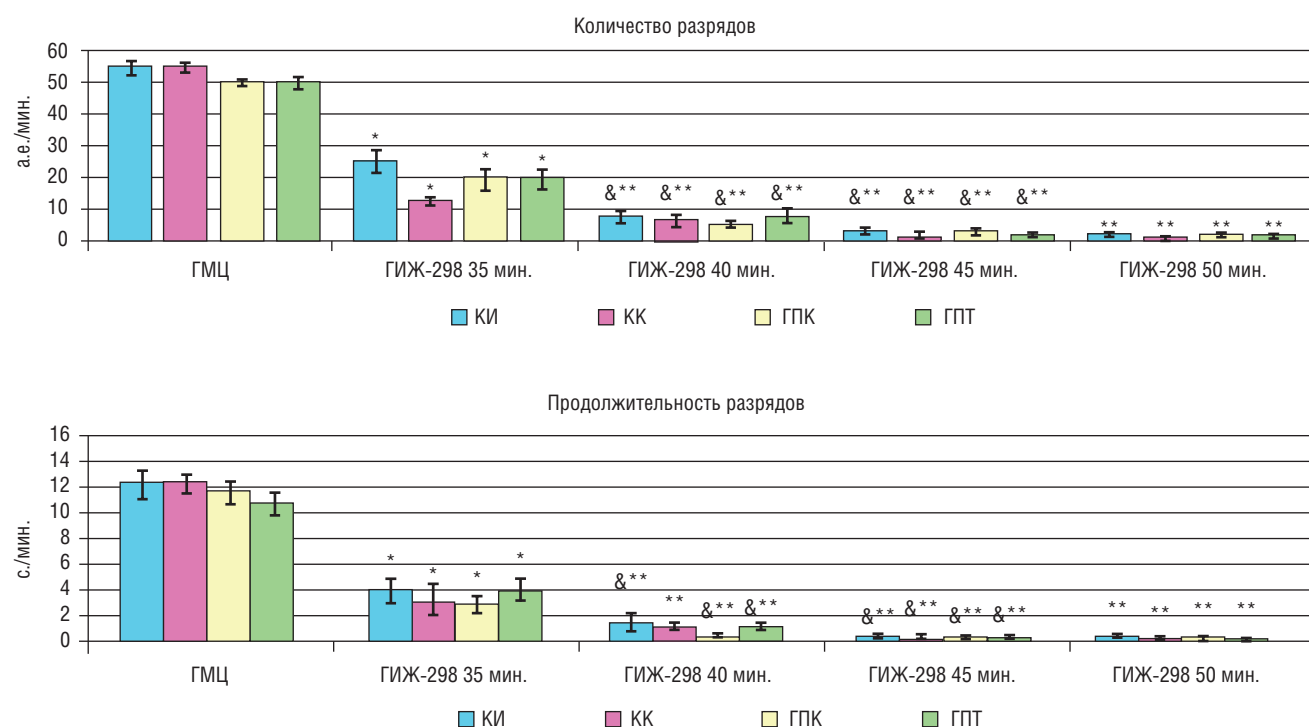


Рисунок 1. Влияние соединения ГИЖ-298 в дозе 60 мг/кг на количество и продолжительность судорожных разрядов ЭПА в электрограммах структур мозга крыс с эпилептическим статусом, индуцированным гомоцистеина тиолактоном (ГМЦ).

Примечание. Здесь и на рисунке 2: а.е./мин. – абсолютных единиц в среднем за минуту, с./мин. – секунд в среднем за минуту; ГМЦ – гомоцистеина тиолактон; КИ – кора ипсилатеральная; КК – кора контралатеральная; ГПК – гиппокамп; ГПТ – гипоталамус.

* Достоверность отличий от фоновых значений (ГМЦ) при $p < 0,05$ (критерий Стьюдента); ** достоверность отличий от фоновых значений (ГМЦ) при $p < 0,01$ (парный критерий Стьюдента); *, & – достоверность отличий между предыдущим интервалом при $p < 0,05$ (парный критерий Стьюдента).

Figure 1. The effect of GIZH-298 at 60 mg / kg on the number and duration of epileptic discharges in brain structures of rats with epileptic status induced by homocysteine thiolactone (ГМЦ).

Note. Here and in Figure 2: a.e./min – absolute units (average) per minute, s / min – seconds (average) per minute; ГМЦ – homocysteine thiolactone, КИ – ipsilateral cortex; КК – contralateral cortex, ГПК – hippocampus; ГПТ – the hypothalamus.

* Significantly different from the background values (ГМЦ) at $p < 0.05$ (Student's test); ** Significantly different from the baseline values (ГМЦ) at $p < 0.01$ (paired Student test); *, & – Significantly different from the previous interval for $p < 0.05$ (paired Student test).

Результаты и обсуждение

При регистрации ЭЭГ после введения нейротоксина ГМЦ у 100% крыс наблюдалось усиление пароксизмальной активности в электрограммах коры, гиппокампа и гипоталамуса, которая постепенно нарастала вплоть до появления высокоамплитудных продолжительных (от 10 до 15 сек.) повторяющихся разрядов, которые сопровождались вторично-генерализованными тонико-клоническими судорогами (ВГТКС) (табл. 1, рис. 3, 4). Среди моторно-поведенческих реакций наблюдались отдельные фокальные подергивания у 100% крыс, сложные моторные комплексные движения – у 75% крыс, барабанный бой – у 50% крыс (табл. 2). По окончании приступов у 50% животных наблю-

далось боковое положение, заканчивающееся гибелью животных (табл. 2).

ГИЖ-298 в дозе 60 мг/кг полностью устранял электроэнцефалографические и поведенческие моторные проявления ЭС (табл. 1). Полное исчезновение вторично-генерализованных тонико-клонических судорог (ВГТКС) наблюдалось через 50 мин. после введения и коррелировало с восстановлением биоэлектрической активности в электрограммах коры, гиппокампа и гипоталамуса (рис. 3). ГИЖ-298 в дозе 60 мг/кг полностью устранял моторные комплексные движения, барабанный бой, оставляя фокальные моторные проявления лишь у 25% (в контроле – 100%), а также защищал от гибели 100% животных (табл. 2).

Поведенческие реакции	Процент крыс с моторно-поведенческими реакциями		
	Контроль (ГМЦ)	ГИЖ-298 (60 мг/кг) через 50 мин. после введения	БК (100 мг/кг) через 5 ч после введения
Фокальные подергивания	100	25#	43#
Комплексные движения	75	0#	28,5#
«Барабанный бой»	50	0#	28,5
Боковое положение	50	0#	14
Гибель	50	0#	14

Таблица 2. Влияние ГИЖ-298 (60 мг/кг) и вальпроевой кислоты (БК) (100 мг/кг) на моторные судорожные проявления и гибель крыс на модели эпилептического статуса.

Примечание. Учитывая, что моторно-поведенческие проявления отмечались у 100% крыс в обеих группах, для подсчета процентного соотношения поведенческих реакций суммировали данные обеих контрольных групп.

Table 2. Effect of GIZH-298 (60 mg/kg) and BK (100 mg/kg) on the motoric components of seizures and on the death rate in rats with simulated epileptic status.

Note. Considering that the motoric-behavioral manifestations were observed in 100% of rats in both groups, the data of both control groups were added to calculate the percentage of behavioral responses.

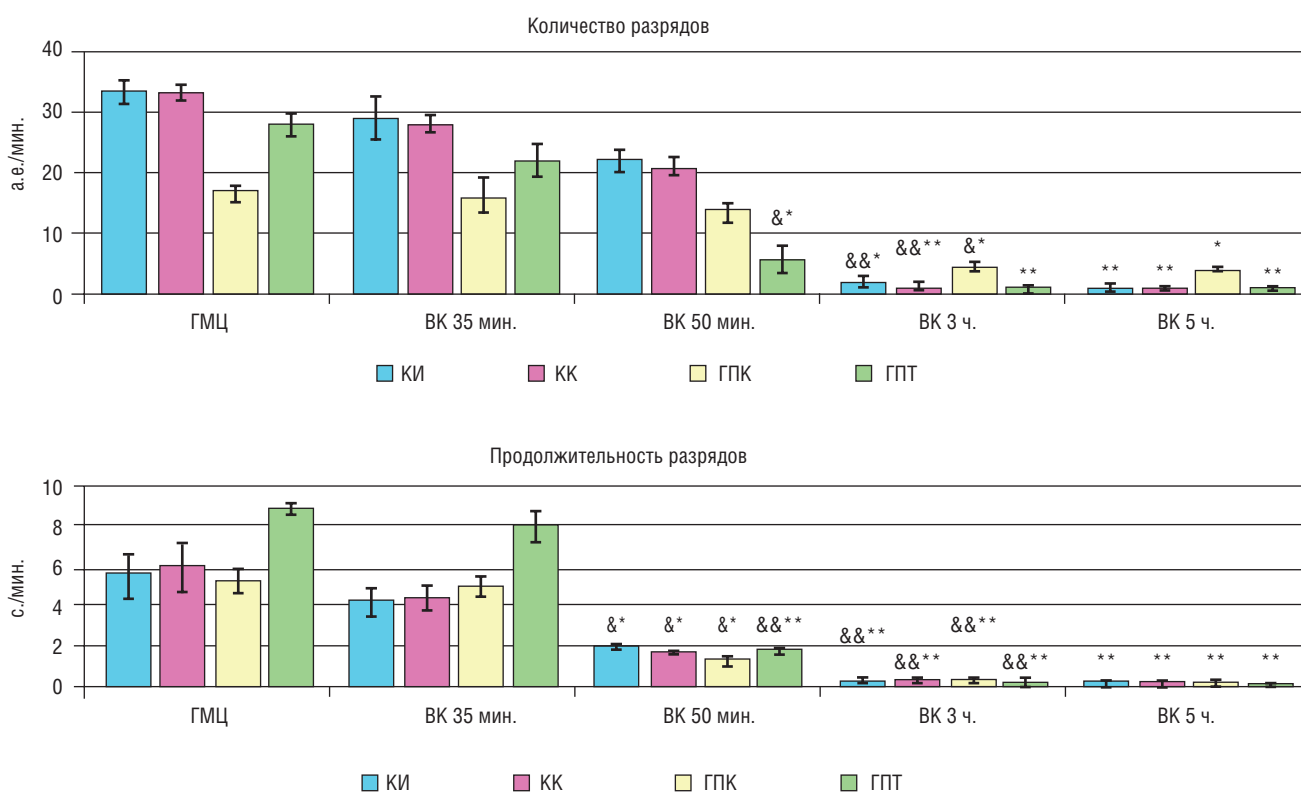


Рисунок 2. Влияние вальпроевой кислоты (БК) в дозе 100 мг/кг на количество и продолжительность судорожных разрядов ЭпА в электрограммах структур мозга крыс с эпилептическим статусом, индуцированным гомоцистеинна тиолактоном (ГМЦ).

Figure 2. The effect of valproic acid (BK) at 100 mg / kg on the number and duration of epileptic discharges in brain structures of rats with epileptic status induced by homocysteine thiolactone (ГМЦ).

При введении БК в дозе 100 мг/кг наблюдалось устранение ЭЭГ и поведенческих моторных проявлений (ВГТКС) эпилептического статуса у 71% крыс (табл. 1). Через 5 часов после введения отмечались уменьшение числа животных с фокальными моторными приступа-

ми до 43% (в контроле 100%), устранение сложных моторных комплексных движений и барабанного боя до 28,5% и защита от гибели 86% животных (табл. 2). Подавление моторных проявлений сопровождалось восстановлением биоэлектрической активности

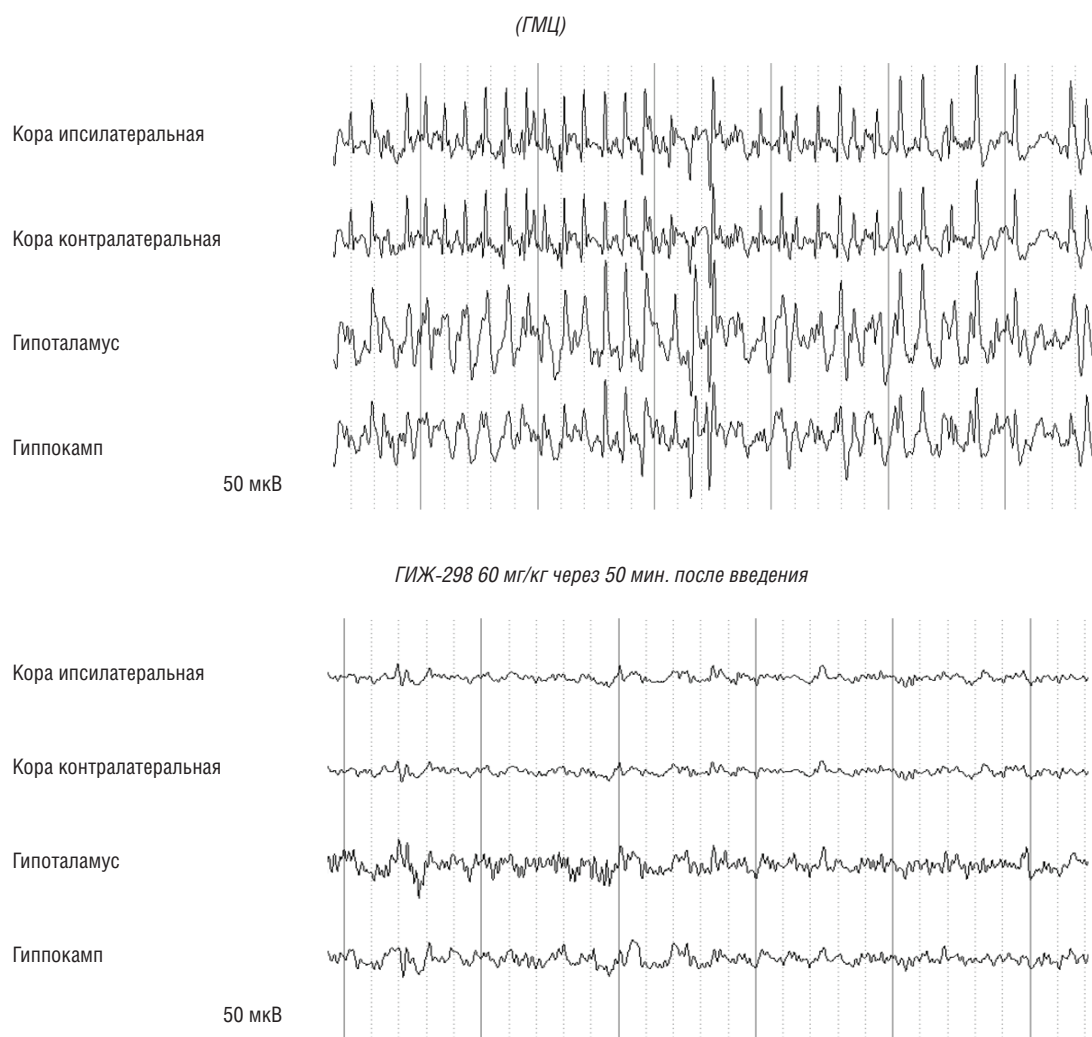


Рисунок 3. Электрограммы структур мозга крыс с эпилептическим статусом, индуцированным гомоцистеинна тиолактоном (ГМЦ), до и после введения соединения ГИЖ-298.

Figure 3. Electrograms of brain structures in rats with epileptic status induced by homocysteine thiolactone (ГМЦ), before and after administration of GIZH-298 (ГИЖ-298).

во всех исследуемых структурах мозга в интервале времени от 3 до 5 ч после введения ВК (**рис. 2**).

Таким образом, ГИЖ-298 в дозе 60 мг/кг у 100% животных устраняет электрографические и генерализованные моторные проявления ЭС у крыс с кобальт-индуцированным очагом, вызванные нейротоксином ГМЦ, тогда как при введении ВК в дозе 100 мг/кг полное устранение ЭС наблюдалась только у 71% крыс.

По результатам обработки и статистического анализа данных ЭЭГ изучена динамика изменения судорожной ЭпА, вызванной нейротоксином, после введения ГИЖ-298 в дозе 60 мг/кг. Установлено, что через 35 мин. после введения соединения в стадию развернутого эпилептического статуса происходит значительное уменьшение количества разрядов во всех исследуемых структурах с преобладанием эффекта в контралатеральной коре, где отмечалось снижение разрядов в 4,4 раза (**рис. 1**). В интервале времени от 35

до 45 мин. происходит статистически значимое снижение количества ЭпА во всех исследуемых структурах с наиболее выраженной эффективностью в контралатеральной коре и гипоталамусе, где наблюдалось снижение разрядов в 30 и 27 раз. Через 50 мин. наблюдалось еще большее подавление ЭпА относительно фоновых значений с ГМЦ, что выявлялось по снижению числа разрядов во всех исследуемых структурах с максимальным значением в контралатеральной коре – в 46 раз (**рис. 1**).

Динамика изменения судорожной ЭпА после введения ВК в дозе 100 мг/кг линейно зависела от времени введения препарата. Через 35 мин. после введения ВК в стадию развернутого ЭС эффекта препарата не наблюдалось – отмечалась высокая разрядная активность, сопоставимая с фоновой эпилептической активностью, вызванной нейротоксином. Через 50 мин. после введения ВК со статистической достоверностью снижалась только продолжительность

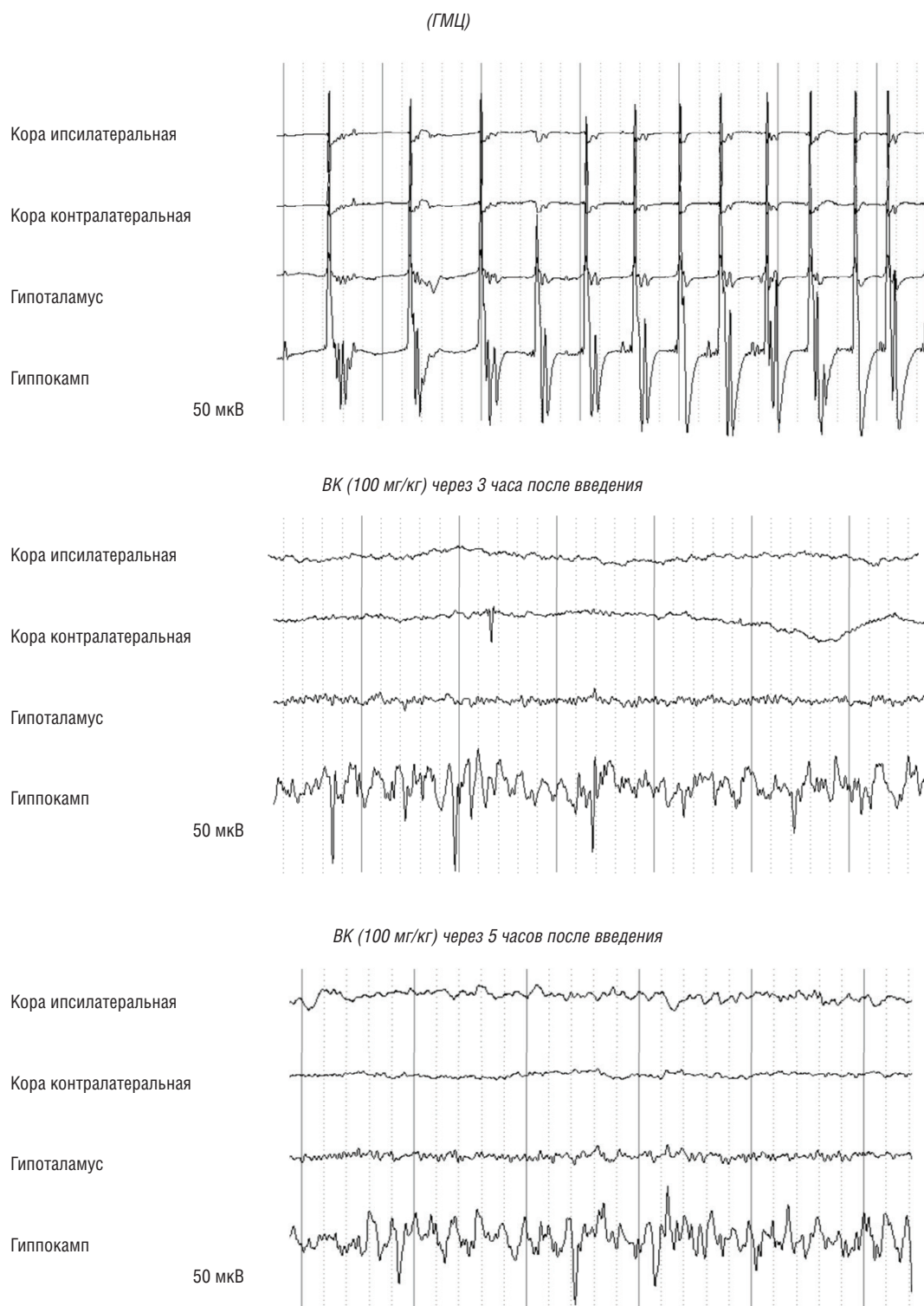


Рисунок 4. Электрограммы структур мозга крыс с эпилептическим статусом, индуцированным гомоцистеина тиолактоном (ГМЦ), до и после введения вальпроевой кислоты (ВК).

Figure 4. Electrograms of brain structures in rats with epileptic status induced by homocysteine thiolactone (ГМЦ), before and after administration of valproic acid (ВК).

разрядов, что регистрировалось во всех исследуемых структурах (**рис. 2**). Статистически значимое подавление ЭпА относительно фоновых значений с ГМЦ отмечалось через 3 часа после введения пре-

парата, что выражалось в снижении числа и продолжительности разрядов с максимальным эффектом в гипоталамусе и контралатеральной коре (в 28 раз и 27 раза, соответственно). Через 5 часов после вве-

дения ВК в контралатеральной коре происходит еще большее подавление ЭпА относительно фоновых значений с ГМЦ – снижение числа разрядов в 33 раза (рис. 2). Однако в гиппокампе ВК снижала число разрядов только в 4 раза, тогда как ГИЖ-298 подавлял разрядную активность в данной структуре в 24 раза (рис. 3, 4). Наряду с этим после введения ВК наблюдалось подавление моторных проявлений ЭС (ВГТКС) только у 71% животных (табл. 1, 2).

Заключение

Таким образом, соединение ГИЖ-298 полностью устраняет индуцированный гомоцистеина тиолакто-

ном развернутый ЭС через 50 мин. после введения, снижая число разрядов во всех исследуемых структурах мозга, с наибольшей эффективностью в контралатеральной коре (в 46 раз), гипоталамусе (в 27 раз) и устраняя генерализованные поведенческие проявления и гибель 100% крыс. ВК наиболее эффективно устраняет эпилептический статус через 5 часов после введения, снижая выраженность пароксизмальной активности во всех исследуемых структурах, особенно в коре (ипси- и контралатеральной – в 33 раза) и гипоталамусе (в 28 раз), что сопровождается подавлением генерализованных моторных проявлений у 71% крыс и снижением гибели 86% животных.

Литература:

1. Rossetti A. O., Lowenstein D. H. Management of refractory status epilepticus in adults: still more questions than answers. *Lancet neurol.* 2011; 10: 922-930.
2. Назаров И. П. Эпилептический статус (этиология, патогенез, алгоритм неотложной помощи на догоспитальном этапе и в условиях многопрофильной больницы). Методические рекомендации. 2005; 2-3.
3. Власов П. Н. Внутривенные формы противоэпилептических препаратов в России. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014; (спецвыпуск 1): 48-53.
4. Гладов Б. П., Подгорная О. А., Власов П. Н. Эпилептический статус: анализ рефрактерных случаев. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016; (1S): 35-37.
5. Карлов В. А., Власов П. Н., Гладов Б. П., Камелькова Е. Г. Случаи нестандартного подхода в терапии суперрефрактерного эпилептического статуса. *Журнал Неврологии и Психиатрии имени С. С. Корсакова.* 2015; 9: 54-59.
6. Brown L. A., Levin G. M. Role of propofol in refractory status epilepticus. *Annals of Pharmacotherapy.* 1998; 32: 1053-9.
7. Treiman D. M., Meyers P. D., Walton N. Y., et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group.

8. Greenblatt D. J., Divoll M. Diazepam versus lorazepam: relationship of drug distribution to duration of clinical action. In: Delgado-Escueta A. V., Wasterlain C. G., Treiman D. M., Porter R. J., eds. *Status Epilepticus: Mechanisms of Brain Damage and Treatment.* New York. 1983; 487-91.
9. Brodie M., Dichter Marc J. A Drug therapy: antiepileptic drugs. *New England Journal of Medicine* 1996; 334: 168-75.
10. Partinen M., Kovenen J., Nilsson E. Status epilepticus treated by barbiturate anesthesia with continuous monitoring of cerebral function. *British Medical Journal.* 1981; 282: 520-1.
11. Stecker M. M., Kramer T. H., Raps E. C., O'Meeghan R., Dulaney E., Skaar D. J. Treatment of refractory status epilepticus with propofol: clinical and pharmacokinetic findings. *Epilepsia* 1998; 39: 18-26.
12. Авакян Г. Н., Неробкова Л. Н., Воронина Т. А., Маркина Н. В., Митрофанов А. А. Влияние карбамазепина на структурно-функциональные связи в развитии эпилептической системы. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2002; 2: 7-10.
13. Bregman F., Le Saux S., Trottier P., Chauvel L., Maurin Y. Chronic Cobalt-induced Epilepsy: Noradrenergic Ionophoresis and Adrenoceptor Binding Studies in the Rat Cerebral Cortex. *J. Neural Transmission.* 1985; 63: 109-118.

14. Voronina T. A., Stoiko M. I., Nerobkova L. N., Avakian G. N., Kraïneva V. A. Effect of phenytoin on neurotoxin homocysteine thiolactone-induced convulsions and epileptic status in rats with cobalt-induced epilepsy. *Eksp Klin Farmakol.* 2002; 65 (1): 15-8.
15. Walton N. Y., Treiman D. M. Efficacy of ACC-9653 (a phenytoin prodrug) in experimental status epilepticus in the rat. *Epilepsy Res.* 1990; 5 (2): 165-8.
16. Walton N. Y., Treiman D. M. Valproic acid treatment of experimental status epilepticus. *Epilepsy Res.* 1992; 12 (3): 199-205.
17. Walton N. Y., Jaing Q., Hyun B., Treiman D. M. Lamotrigine vs. phenytoin for treatment of status epilepticus: comparison in an experimental model. *Epilepsy Res.* 1996; 24 (1): 19-28.
18. Воронина Т. А., Неробкова Л. Н. Методические указания по изучению противосудорожной активности фармакологических веществ. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств.* М. 2012; 1 (14): 235-250.
19. Буреш Дж., Петрань М., Захар Д. Электрофизиологические методы исследования в биологии. Мир. 1964; 551.
20. Walton N. Y., Treiman D. M. Experimental secondarily generalized convulsive status epilepticus induced by D, L-homocysteine thiolactone. *Epilepsy Res.* 1988; 2 (2): 79-86.

References:

1. Rossetti A. O., Lowenstein D. H. Management of refractory status epilepticus in adults: still more questions than answers. *Lancet neurol.* 2011; 10: 922-930.
2. Nazarov I. P. Status epilepticus (etiology, pathogenesis, the algorithm of emergency care in the prehospital setting and in a multidisciplinary hospital). Guidelines [*Jepilepticheskij status (jetilogija, patogenez, algoritm*

3. Vlasov P. N. *Neurologija, nejropsihiatrija, psihosomatika.* 2014; (specvypusk 1): 48-53.
4. Gladov B. P., Podgornaja O. A., Vlasov P. N. *Neurologija, nejropsihiatrija, psihosomatika.* 2016; (1S): 35-37.
5. Karlov V. A., Vlasov P. N., Gladov B. P., Kamel'kova E. G. *Zhurnal Nevrologii i*

6. Brown L. A., Levin G. M. Role of propofol in refractory status epilepticus. *Annals of Pharmacotherapy.* 1998; 32: 1053-9.
7. Treiman D. M., Meyers P. D., Walton N. Y., et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *New England Journal of Medicine.* 1998; 339: 792-8.

8. Greenblatt D. J., Divoll M. Diazepam versus lorazepam: relationship of drug distribution to duration of clinical action. In: Delgado-Escueta A. V., Wasterlain C. G., Treiman D. M., Porter R. J., eds. Status Epilepticus: Mechanisms of Brain Damage and Treatment. New York. 1983; 487-91.
9. Brodie M., Dichter Marc J. A. Drug therapy: antiepileptic drugs. *New England Journal of Medicine*. 1996; 334: 168-75.
10. Partinen M., Kovenen J., Nilsson E. Status epilepticus treated by barbiturate anesthesia with continuous monitoring of cerebral function. *British Medical Journal*. 1981; 282: 520-1.
11. Stecker M. M., Kramer T. H., Raps E. C., O'Meeghan R., Dulaney E., Skaar D. J. Treatment of refractory status epilepticus with propofol: clinical and pharmacokinetic findings. *Epilepsia*. 1998; 39: 18-26.
12. Avakjan G. N., Nerobkova L. N., Voronina T. A., Markina N. V., Mitrofanov A. A. Vliyanie karbamazepina na strukturno-funkcional'nye svyazi v razvitiі jepilepticheskoy sistemy. *Jekspериментальная i klinicheskaja farmakologija*. 2002; 2: 7-10.
13. Bregman F., Le Saux S., Trottier P., Chauvel L., Maurin Y. Chronic Cobalt-induced Epilepsy: Noradrenaline Ionophoresis and Adrenoceptor Binding Studies in the Rat Cerebral Cortex. *J. Neural Transmission*. 1985; 63: 109-118.
14. Voronina T. A., Stoіko M. I., Nerobkova L. N., Avakian G. N., Kraіneva V. A. Effect of phenytoin on neurotoxin homocysteine thiolactone-induced convulsions and epileptic status in rats with cobalt-induced epilepsy. *Eksp Klin Farmakol*. 2002; 65 (1): 15-8.
15. Walton N. Y., Treiman D. M. Efficacy of ACC-9653 (a phenytoin prodrug) in experimental status epilepticus in the rat. *Epilepsy Res*. 1990; 5 (2): 165-8.
16. Walton N. Y., Treiman D. M. Valproic acid treatment of experimental status epilepticus. *Epilepsy Res*. 1992; 12 (3): 199-205.
17. Walton N. Y., Jaing Q., Hyun B., Treiman D. M. Lamotrigine vs. phenytoin for treatment of status epilepticus: comparison in an experimental model. *Epilepsy Res*. 1996; 24 (1): 19-28.
18. Voronina T. A., Nerobkova L. N. Metodicheskie ukazaniya po izuchenіju protivosudorozhnoj aktivnosti farmakologicheskikh veshhestv. *Rukovodstvo po provedenіju doklinicheskikh issledovanіj lekarstvennykh sredstv*. M. 2012; 1 (14): 235-250.
19. Buresh Dzh., Petran' M., Zahar D. Jelektrofiziologicheskie metody issledovanіya v biologii. *Mir*. 1964; 551.
20. Walton N. Y., Treiman D. M. Experimental secondarily generalized convulsive status epilepticus induced by D, L-homocysteine thiolactone. *Epilepsy Res*. 1988; 2 (2): 79-86.

Сведения об авторах:

Гайдук Игорь Олегович – аспирант ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова». Адрес: Балтийская ул., 8, Москва, Россия, 125315. Тел.: +7(495)6012414. E-mail: gaidukov01@rambler.ru.

Литвинова Светлана Александровна – к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Адрес: Балтийская ул., 8, Москва, Россия, 125315. Тел. +7(495)6012414. E-mail: sa_litvinova@mail.ru

Воронина Татьяна Александровна – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова». Адрес: Балтийская ул., 8, Москва, Россия, 125315. Тел.: +7(495)6012414. E-mail: voroninata38@gmail.com.

Неробкова Любовь Николаевна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова». Адрес: Балтийская ул., 8, Москва, 125315, Россия. Тел.: +7(495)6012414. E-mail: Ln_Nerobkova@mail.ru.

Жмуренко Людмила Александровна – к.х.н., старший научный сотрудник лаборатории химии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Адрес: Балтийская ул., 8, Москва, Россия, 125315.

Мокров Григорий Владимирович – к.х.н., руководитель лаборатории тонкого органического синтеза ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова». Адрес: Балтийская ул., 8, Москва, Россия, 125315. E-mail: g.mokrov@gmail.com.

Авакян Георгий Гагикович – к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. Тел.: +79151879506. E-mail: avakyan_georgy@mail.ru.

Кутепова Инга Сергеевна – аспирант ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова». Адрес: Балтийская ул., 8, г. Москва, Россия, 125315. Тел.: +74956012414. E-mail: shatalovo.100@mail.ru

About the authors:

Gaydukov Igor' Olegovich – Post-graduate, Research Zakusov Institute of Pharmacology. Address: Baltiyskaya ul., 8, Moscow, Russia, 125315. Tel.: +7(495)6012414. E-mail: gaidukov01@rambler.ru.

Litvinova Svetlana Aleksandrovna – PhD, Leading Researcher, Research Zakusov Institute of Pharmacology. Address: Baltiyskaya ul., 8, Moscow, Russia, 125315. E-mail: sa_litvinova@mail.ru.

Voronina Tat'yana Aleksandrovna – MD, professor, head of the Laboratory of Psychopharmacology, Research Zakusov Institute of Pharmacology. Address: Baltiyskaya ul., 8, Moscow, Russia, 125315. Tel.: +7(495)6012414. E-mail: voroninata38@gmail.com.

Nerobkova Lyubov' Nikolaevna – PhD, Senior Research Fellow, Research Zakusov Institute of Pharmacology. Address: Baltiyskaya ul., 8, Moscow, Russia, 125315. E-mail: Ln_Nerobkova@mail.ru.

Zhmurenko Ludmila Aleksandrovna – PhD, Senior Research Fellow, Research Zakusov Institute of Pharmacology. Address: Baltiyskaya ul., 8, Moscow, Russia, 125315.

Mokrov Grigory Vladimirovich – PhD, head of the Laboratory of fine organic synthesis, Research Zakusov Institute of Pharmacology. Address: Baltiyskaya ul., 8, Moscow, Russia, 125315. E-mail: g.mokrov@gmail.com.

Avakyan Georgi Gagikovich – PhD, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. Tel.: 79151879506. E-mail: avakyan_georgy@mail.ru.

Kutepova Inga Sergeevna – Post-graduate, Research Zakusov Institute of Pharmacology. Address: Baltiyskaya ul., 8, Moscow, Russia, 125315. Tel.: +74956012414. E-mail: shatalovo.100@mail.ru.

ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ С ПАРОКСИЗМАЛЬНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ

Войтенков В. Б., Горелик Е. Ю., Скрипченко Н. В., Климкин А. В.

ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней
Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург

Резюме

В обзоре литературных данных рассматривается клиническое применение вызванных потенциалов различных модальностей при пароксизмальных нарушениях у детей. Показано, что вызванные потенциалы различных модальностей широко применяются в детской эпилептологии. Чаще всего данные методики применяются для нейрофизиологического мониторинга противосудорожного лечения, с оценкой как его эффективности, так и развития побочных эффектов; исследования баланса центрального торможения и возбуждения при различных формах пароксизмальных расстройств; исследования влияния эпилептической активности на функционирование ЦНС и нормальное развитие ее областей; известны дополнительные возможности данных методик в топической диагностике эпилептического очага. С учетом широкого спектра пароксизмальных расстройств у детей и большого набора вызванных потенциалов различных модальностей, их безболезненности, безопасности, отсутствия необходимости в анестезии и возможности применения для целей нейромониторинга целесообразно дальнейшее их внедрение в клиническую практику.

Ключевые слова

Эпилепсия, дети, нейрофизиология, соматосенсорные вызванные потенциалы, зрительные вызванные потенциалы, транскраниальная магнитная стимуляция, акустические стволовые вызванные потенциалы.

Статья поступила: 21.04.2017 г.; в доработанном виде: 30.05.2017 г.; принята к печати: 26.06.2017 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

Войтенков В. Б., Горелик Е. Ю., Скрипченко Н. В., Климкин А. В. Вызванные потенциалы головного мозга у детей с пароксизмальными состояниями. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (2): 67-73. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.2.067-073.

EVOKED POTENTIALS IN CHILDREN WITH PAROXYSMAL DISORDERS

Voitenkov V. B., Gorelick E. Yu., Skripchenko N. V., Klimkin A. V.

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

Summary

In this review we discuss clinical significance of using evoked potentials in children with epilepsy and related disorders. This approach has been commonly adapted for practice in pediatric epileptology. In most cases, it serves a neuromonitoring tool to assess the effectiveness of a therapy program and / or its side-effects. In addition, the method of evoked potentials is helpful in testing the central inhibition and excitation balance in different forms of epilepsy. In this respect, we also take a look at the impact of epileptic activity on the function and development of brain regions. The method of evoked

potentials may be used for localization of epileptic lesions in children suffering from focal epilepsy. Given the variety of existing modalities of evoked potentials, their safety, painlessness and neuromonitoring qualities, we recommend to expand the use of these techniques in pediatric patients with paroxysmal disorders.

Key words

Epilepsy, children, neurophysiology, TMS, VEP, BAEP, SSEP.

Received: 21.04.2017; **in the revised form:** 30.05.2017; **accepted:** 26.06.2017.

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

Voitenkov V.B., Gorelick E.Yu., Skripchenko N.V., Klimkin A.V. Evoked potentials in children with paroxysmal conditions. Epilepsy and paroxysmal conditions. [*Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*]. 2017; 9 (2): 67-73 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.2.067-073.

Corresponding author

Address: ul. Professora Popova, 9, Saint-Petersburg, Russia, 197022.

E-mail address: vlad203@inbox.ru.

Основной методикой в нейрофизиологическом обследовании детей с пароксизмальными нарушениями была и остается электроэнцефалография. Именно эта методика позволяет оценить биоэлектрическую активность головного мозга в целом и выявить очаговые нарушения [1]. Тем не менее для целей изучения межцентральной интеграции, выявления поражения конкретных проводящих систем, в т.ч. субклинического, оценки возбудимости различных зон коры активно привлекаются вызванные потенциалы различных модальностей. Чаще всего в клинической практике применяются зрительные (ЗВП), соматосенсорные (ССВП), акустические стволовые (АСВП), различные когнитивные (связанные с явлениями) вызванные потенциалы (ВП), а также диагностическая транскраниальная магнитная стимуляция (ТКМС) [2].

Исследование вызванных потенциалов у взрослых с различными пароксизмальными расстройствами ведется уже ряд лет, но у детей нейрофизиологические исследования сопряжены с техническими затруднениями, вследствие чего количество работ, посвященных изучению ВП в этой популяции, значительно меньше [3]. Например, поиск в международной базе биомедицинской литературы PubMed при введении слов “evoked potentials” и “epilepsy” дает 4552 источника, в то время как добавление к данному запросу слова “children” или “pediatric” сокращает количество статей до 1117.

При анализе применения вызванных потенциалов у детей с пароксизмальными нарушениями мы уделяли большее внимание работам, опубликованным в последние 5 лет, а также статьям, не относящимся к интраоперационному мониторингу и предоперационному картированию, так как последние представляют собой узкоспециальную, хотя и чрезвычайно важную, с практической точки зрения, область нейрофизиологии.

Сообщается, что при применении у детей с симптоматической эпилепсией ЗВП на вспышку в 21% случаев отклонений от нормы выявлено не было; у 79% детей выявлено статистически значимое удлинение латентности пика P100 и снижение его амплитуды. В обследованной группе все дети получали длительную терапию противосудорожными препаратами, что могло оказать влияние на активность нейронов зрительного пути [4]. Применение ЗВП у детей с фотосенситивной эпилепсией и сравнение их с данными пациентов с идиопатической эпилепсией и здоровыми детьми показало, что у первых наблюдается нарушение соотношения возбуждения и торможения в зрительной коре. По мнению авторов, это может обуславливать развитие фоточувствительного варианта эпилептических расстройств [5].

Исследование вегетативных вызванных потенциалов при эпилепсии с преимущественной локализацией очагов в лобной и височной областях показало отсутствие симпатической составляющей, что указывало на вегетативную дисрегуляцию у этой группы больных [6]. В этой связи важными представляются данные о том, что при эпилепсии в реализации механизмов целенаправленной деятельности большое значение играет вегетативное обеспечение; авторами показано различие в латентности P300 в зависимости от частоты приступов [7].

При мультимодальном исследовании ВП при хроническом герпесвирусном энцефалите нарушения со стороны ЗВП выявлены в 62,4% случаев при энцефалите с симптоматической эпилепсией. Нарушения АСВП регистрировались в 26,9% случаев, и изменения P300 зарегистрированы у 53,8% пациентов с эпилепсией на фоне энцефалита [8].

У детей с доброкачественной эпилепсией детства с центротемпоральными спайками (*benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes, BECTS*) при исследовании

довании связанных с событиями потенциалов P300 по сравнению со здоровыми детьми достоверных отличий выявлено не было. У детей с височной эпилепсией были обнаружены достоверные различия с группой контроля в виде удлинения латентности P300 и снижения его амплитуды, что, по мнению авторов работы, может указывать на то, что патологическая биоэлектрическая активность в височных областях может замедлять обработку слуховой информации [9]. Эти данные соотносятся с известным удлинением латентности и снижением амплитуды P300 у взрослых пациентов с эпилепсией [10].

В другой работе у детей с BECTS отличия с группой контроля были выявлены, отмечалось достоверное повышение амплитуды P300 и легкое удлинение латентности [11]. Также сообщается о нарушении нормальной латерализации пиков, связанных с событиями потенциалов в лобных долях при этой форме эпилепсии [12]. Применение связанных с событиями вызванных потенциалов с обработкой зрительной информации у детей с эпилепсией показало изменение амплитуды (ее повышение) по сравнению со здоровыми детьми при решении усложненных задач [13].

Данные о нарушении нормального развития височных долей у младенцев с синдромом Веста получены с помощью исследования связанных с распознаванием слухового стимула вызванных потенциалов (вывод сделан на основании отсутствия развивающегося с нормальным взрослением укорочения латентности и повышения амплитуд, наблюдавшегося у детей с данным синдромом, по сравнению с группой контроля) [14]. Также при синдроме Веста описываются достоверные изменения зрительных вызванных потенциалов [15].

С помощью P300 выявлено, что у детей, перенесших сложные фебрильные судороги, по сравнению с пациентами с однократными фебрильными судорогами и группой контроля регистрировалось удлинение латентности и падение амплитуд, то есть признаки нарушения нормального функционирования системы обработки слуховой информации и когнитивных функций [16]. Также у детей с этим вариантом фебрильных судорог сообщается об изменениях при исследовании устойчивых зрительных вызванных потенциалов (*steady-state visual evoked potentials*) с регистрацией пониженных альфа-и тета-ответов [17].

Интерпретация и в особенности сравнение данных различных работ, применяющих связанные с событиями вызванные потенциалы, в особенности в педиатрической практике, затруднена. Сообщается об отсутствии значимого влияния частоты и выраженности межприступных эпилептиформных разрядов на амплитуду и латентность связанных с событиями вызванных потенциалов; достоверно на них в условиях приводимой работы влиял уровень IQ пациента [18].

Применение другого варианта вызванных потенциалов, связанных с процессингом слуховой информации, MMN (*minimal mismatch negativity*) у детей с доброкачественной эпилепсией детства с центро-темпоральными спайками выявило достоверное снижение амплитуды основного пика по сравнению со здоровыми детьми [19]. При височной эпилепсии у детей при проведении MMN латентность основного пика достоверно не отличалась от контрольной группы, в то время как амплитуда коррелировала не только с фактом наличия височной эпилепсии, но также и со степенью выраженности органических изменений височной доли: при вовлечении в патологический процесс гиппокампа амплитуда снижалась в большей степени [20].

При оценке обработки слуховой информации у детей с эпилепсией выявлено, что в то время как обычные АСВП на щелчок не сопровождаются достоверными изменениями, при оценке АСВП на обращенную речь выявляется достоверное удлинение латентности пика V, то есть дисфункция слухового процессинга на уровне таламуса [21]. Также об отсутствии достоверных изменений ранних (стволовых) ответов и удлинении латентностей поздних пиков при проведении АСВП сообщается при синдроме Ландау-Клеффнера [22]. Сообщается о достоверном удлинении латентностей основных пиков АСВП у детей с сочетанием эпилепсии и синдромом дефицита внимания с гиперактивностью [23]. В этой же работе сообщается об удлинении латентностей пиков P100 и P135 ЗВП.

Миоклонус-эпилепсия с кортикальными очагами была связана с возникновением у детей гигантских корковых пиков ССВП в 30% случаев; у пациентов с подкорковой локализацией очагов пики ССВП как по латентностям, так и по амплитудам от контрольных не отклонялись [24]. В другой работе гигантские пики при ССВП при миоклонус-эпилепсии описываются в 7% и при болезни Лафора – в 63% случаев; удлинение латентности P100 – лишь в 2% случаев [25].

Локализация эпилептического очага в затылочной доле облегчается при применении связанного с распознаванием лица вызванного потенциала (пик N170). При локализации эпилептического очага в пределах 3 см от веретенообразной извилины межполушарная асимметрия пика N170 отличалась от таковой в группе контроля [26].

Диагностическая ТКМС при ювенильной миоклонус-эпилепсии выявила отсутствие достоверных изменений по параметрам амплитуды и латентности вызванного моторного ответа (ВМО), равно как и времени центрального моторного проведения (ВЦМП), по сравнению с группой контроля. В то же время у детей с миоклонус-эпилепсией, не получавших АЭП, регистрировались достоверные отличия по продолжительности периода молчания с его удлинением, что, по мнению авторов, отражает нарушенное соотношение центрального торможения и возбуждения

Направление применения	Методики	Полученные результаты
Исследование баланса центрального торможения и возбуждения	ТКМС, ЗВП	Выявлено нарушение баланса торможения и возбуждения мотонейронов при различных формах миоклонус-эпилепсии, зрительных – при фотосенситивной эпилепсии
Исследование влияния эпилептической активности на когнитивные функции	Связанные с событиями вызванные потенциалы, MMN	Выявлено замедление обработки слуховой и зрительной информации при BECTS, височной эпилепсии, синдроме Ландау-Клеффнера и доброкачественной эпилепсии детства
Оценка влияния эпилептической активности на нормальное развитие регионов мозга	Связанные с событиями вызванные потенциалы, устойчивые зрительные вызванные потенциалы	Выявлено нарушение развития височных долей при синдроме Веста, отклонения в работе системы процессинга слуховой информации после перенесенных сложных фебрильных судорог
Топическая локализация эпилептического очага	Связанный с распознаванием лица вызванный потенциал, ТКМС	Облегчение локализации очагов в затылочных долях, идентификация пораженного полушария при фокальной эпилепсии
Нейрофизиологический мониторинг противозепилептического лечения	ЗВП, ССВП, ТКМС	Оценено влияние приема вигабатрина, карбамазепина, вальпроатов, зонисамида, стимуляции блуждающего нерва на проводящие системы ЦНС

Таблица 1. Основные направления применения нейрофизиологических методик у детей с пароксизмальными состояниями и полученные при этом результаты.

Примечание. ТКМС – транскраниальная магнитная стимуляция; ЗВП – зрительные вызванные потенциалы; ССВП – соматосенсорные вызванные потенциалы; MMN – minimum mismatch-negativity.

Table 1. Major fields of application of neurophysiological techniques and the results obtained in children with paroxysmal disorders.

Note. ТКМС – transcranial magnetic stimulation; ЗВП – visual evoked potentials; ССВП – somatosensory evoked potentials; MMN – minimum mismatch-negativity.

у данной группы пациентов [27]. При рефрактерной фокальной эпилепсии применение диагностической ТКМС показало, что у части пациентов детского возраста активизируется ипсилатеральное моторное проведение, которое коррелирует с ухудшением контроля контралатеральной конечности [28].

Порог вызванного моторного ответа отражает корковую возбудимость. Мета-анализ 12 исследований, в которых этот параметр оценивался у пациентов с различными формами эпилепсии (256 случаев эпилепсии и 456 случаев групп сравнения), показал, что достоверное снижение порога регистрируется при ювенильной миоклонус-эпилепсии. Другие формы не сопровождалась достоверными изменениями порога ВМО; следует отметить, что в данный мета-анализ не вошли пациенты с эпилепсией в возрасте менее 12 лет [29].

Сообщается о том, что кортикальная возбудимость у пациентов с ювенильной и прогрессирующей миоклонус-эпилепсией достоверно различается. При прогрессирующей миоклонус-эпилепсии, по данным ТКМС с парными стимулами, возбудимость мотонейронов значительно выше, чем при ювенильной форме. По мнению авторов, это может отражать особен-

ности функционирования системы ГАМК при разных формах миоклонус-эпилепсии [30]. При оценке продолжительности периода молчания у не получавших терапию пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией не наблюдалось их физиологического различия. При фокальной эпилепсии периоды молчания в ипсилатеральном очагу полушария были достоверно длиннее, чем у здоровых людей. Таким образом, у пациентов с эпилепсией наблюдается латерализованное нарушение центрального торможения, причем исследование продолжительности периода молчания может помочь в выявлении первичного эпилептического очага [31]. Известно, что подобное нарушение физиологического соотношения продолжительности периода молчания наблюдается также у пациентов с крупноочаговыми полушарными процессами, достоверно изменяется период молчания при применении ГАМК-эргических агентов [32].

В ходе нейрофизиологического изучения феномена более частого развития судорожных припадков в утренние часы оценивалась возбудимость моторной коры с помощью ТКМС у детей с ювенильной миоклонус-эпилепсией утром и вечером. Достовер-

ных различий между порогами ВМО утром и вечером в ходе данной работы выявлено не было [33].

Сообщается о показателе повышенной фазности ВМО, как фенотипического признака идиопатической генерализованной эпилепсии, который, возможно, связан с возникновением преходящих патологических внутрикортикальных осцилляций [34]. Учитывая физиологическую полифазность кортикального ВМО у детей в возрасте до 15-17 лет [1], применение этого показателя в педиатрической практике в эпилептологии нуждается в дополнительном изучении.

Применение вызванных потенциалов при пароксизмальных нарушениях у детей возможно также в области контроля безопасности применения противосудорожных препаратов. Так, показано, что применение в младенчестве и раннем детстве вигабатрина сопровождается у детей школьного возраста достоверным понижением амплитуды зрительных вызванных потенциалов по сравнению с детьми, получавшими АЭП других групп и группой контроля [35]. Сообщается также, что монотерапия карбамазепином или вальпроатами в течение 8 мес. не вызывала достоверных изменений латентностей и амплитуд соматосенсорных вызванных потенциалов [36]. Связанные с событиями вызванные потенциалы предлагается применять как методику оценки эффективности стимуляции блуждающего нерва при эпилепсии [37]. С помощью диагностической ТКМС с оценкой продолжительности периода молчания и амплитуды ВМО у пациентов с фокальной эпилепсией, впервые получавших зонисамид, было выявлено достоверное

понижение амплитуд в ипсилатеральном очагу полушарии [38].

Обращает на себя внимание характерная для нейрофизиологии проводящих путей «мозаичность» результатов освещенных работ, тем не менее из рассмотренного объема литературы (несомненно, не большого по сравнению с общим массивом накопленной научной информации) можно сделать некоторые выводы (табл. 1).

Заключение

Вызванные потенциалы различных модальностей достаточно широко применяются в детской эпилептологии. Чаще всего данные методики применяются для нейрофизиологического мониторинга противоэпилептического лечения с оценкой как его эффективности, так и развития побочных эффектов; исследования баланса центрального торможения и возбуждения при различных формах пароксизмальных расстройств; исследования влияния эпилептической активности на функционирование ЦНС и нормальное развитие ее областей; известны дополнительные возможности данных методик в топической диагностике эпилептического очага.

С учетом широкого спектра пароксизмальных расстройств у детей и большого набора вызванных потенциалов различных модальностей, их безболезненности, безопасности, отсутствия необходимости в анестезии и возможности применения для целей нейромониторинга целесообразно дальнейшее их внедрение в клиническую практику.

Литература:

- Aminoff M. J. Aminoff's Electrodiagnosis in Clinical Neurology, Sixth Edition. Philadelphia. 2012; 348 p.
- Гнездицкий В. В., Пирадов М. А. Нейрофизиология комы и нарушения сознания. Иваново. 2015; 528 с.
- Команцев В. Н., Скрипченко Н. В., Войтенков В. Б., Савина М. В., Иванова Г. П. Вызванные потенциалы головного мозга при нейроинфекциях у детей. Журнал инфектологии. 2013; 5 (2): 55-62.
- Зыков В. П., Мосин И. М., Сафронов Д. Л., Изюмова Е. Б., Степанищев И. Л., Вороненко О. А. Зрительные вызванные потенциалы у больных эпилепсией в раннем возрасте. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2009; 1 (1): 14-20.
- Brazzo D., Di Lorenzo G., Bill P., Fasce M., Papalia G., Veggioni P., Seri S. Abnormal visual habituation in pediatric photosensitive epilepsy. Clin Neurophysiol. 2011; 122 (1): 16-20.
- Деряга И. Н., Гнездицкий В. В., Карлов В. А., Куликова С. Н. Особенности вегетативных вызванных потенциалов при лобно-долевой и височной эпилепсии. Практическая неврология и нейро-реабилитация. 2009; 2: 36-41.
- Зорин Р. А., Жаднов В. А., Лапкин М. М. Клинико-физиологическая характеристика больных эпилепсией с различной результативностью целенаправленной деятельности на основе электрофизиологических показателей. Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова. 2015; 4: 68-73.
- Шнайдер Н. А., Камзалакова Н. И., Крыжановская С. В., Панина Ю. С. Возможные пути оптимизации диагностической помощи больным с симптоматической эпилепсией на фоне хронического герпесвирусного энцефалита. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015; 7 (2): 6-17.
- Casali R. L., Amaral M. I., Boscaroli M., Lunardi L. L., Guerreiro M. M., Matas C. G., Colella-Santos M. F. Comparison of auditory event-related potentials between children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes and children with temporal lobe epilepsy. Epilepsy Behav. 2016; 59: 111-6.
- Vlasenko A. N., Miroshnikova E. B., Odintsova G. V. Study of cognitive induced potentials p300 in patients with epilepsy. Профилактическая и клиническая медицина. 2009; 3: 222-225.
- Tomé D., Sampaio M., Mendes-Ribeiro J., Barbosa F., Marques-Teixeira J. Auditory event-related potentials in children with benign epilepsy with centro-temporal spikes. Epilepsy Res. 2014; 108 (10): 1945-9.
- Monjauze C., Broadbent H., Boyd S. G., Neville B. G., Baldeweg T. Language deficits and altered hemispheric lateralization in young people in remission from BECTS. Epilepsia. 2011; 52 (8): e79-83.
- Myatchin I., Lagae L. Impaired spatial working memory in children with well-controlled epilepsy: an event-related potentials study. Seizure. 2011; 20 (2): 143-50.
- Werner K., Fosi T., Boyd S. G., Baldeweg T., Scott R. C., Neville B. G. Temporal lobe impairment in West syndrome: event-related potential evidence. Ann Neurol. 2015; 77 (1): 47-57.
- de Freitas Dotto P., Cavascan N. N., Berezovsky A., Sacai P. Y., Rocha D. M., Pereira J. M., Salomão S. R. Sweep visually evoked potentials and visual findings in children with West syndrome. Eur J Paediatr Neurol. 2014; 18 (2): 201-10.

16. Tsai M. L., Hung K. L., Tsan Y. Y., Tung W. T. Long-term neurocognitive outcome and auditory event-related potentials after complex febrile seizures in children. *Epilepsy Behav.* 2015; 47: 55-60.
17. Sheppard E., Birca A., Carmant L., Lortie A., Vannassing P., Lassonde M., Lippé S. Children with a history of atypical febrile seizures show abnormal steady state visual evoked potential brain responses. *Epilepsy Behav.* 2013; 27 (1): 90-4.
18. Japaridze N., Schark M., von-Ondarza G., Boor R., Muhle H., Gerber W., Stephani U., Siniatchkin M. Altered information processing in children with focal epilepsies with and without intellectual disability. *Funct Neurol.* 2014; 29 (2): 87-97.
19. Filippini M., Boni A., Giannotta M., Pini A., Russo A., Musti M. A., Guerra A., Lassonde M., Gobbi G. Comparing cortical auditory processing in children with typical and atypical benign epilepsy with centrotemporal spikes: Electrophysiologic evidence of the role of non-rapid eye movement sleep abnormalities. *Epilepsia.* 2015; 56 (5): 726-34.
20. Lopes R., Simões M. R., Ferraz L., Leal A. J. The mismatch negativity (MMN) potential as a tool for the functional mapping of temporal lobe epilepsies. *Epilepsy Behav.* 2014; 33: 87-93.
21. Elkabariti R. H., Khalil L. H., Husein R., Talaat H. S. Speech evoked auditory brainstem response findings in children with epilepsy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014; 78 (8): 1277-80.
22. Plyler E., Harkrider A. W. Serial auditory-evoked potentials in the diagnosis and monitoring of a child with Landau-Kleffner syndrome. *J Am Acad Audiol.* 2013; 24 (7): 564-71.
23. Major Z. Z. Combined evoked potentials in co-occurring attention deficit hyperactivity disorder and epilepsy. *Ideggyogy Sz.* 2011; 64 (7-8): 248-56.
24. Wang B., Cai F. C. Polyneuro-electrophysiological studies of myoclonus in children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2009; 47 (10): 750-6.
25. Sinha S., Satishchandra P., Gayathri N., Yasha T. C., Shankar S. K. Progressive myoclonic epilepsy: A clinical, electrophysiological and pathological study from South India. *J Neurol Sci.* 2007; 252 (1): 16-23.
26. Lopes R., Cabral P., Canas N., Breia P., Foreid J. P., Calado E., Silva R., Leal A. N170 asymmetry as an index of inferior occipital dysfunction in patients with symptomatic occipital lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol.* 2011; 122 (1): 9-15.
27. Puri V., Sajjan P. M., Chowdhury V., Chaudhry N. Cortical excitability in drug naive juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure.* 2013; 22 (8): 662-9.
28. Koudijs S. M., Leijten F. S., Ramsey N. F., van Nieuwenhuizen O., Braun K. P. Lateralization of motor innervation in children with intractable focal epilepsy – a TMS and fMRI study. *Epilepsy Res.* 2010; 90 (1-2): 140-50.
29. Brigo F., Storti M., Benedetti M. D., Rossini F., Nardone R., Tezzon F., Fiaschi A., Bongiovanni L. G., Manganotti P. Resting motor threshold in idiopathic generalized epilepsies: a systematic review with meta-analysis. *Epilepsy Res.* 2012; 101 (1-2): 3-13.
30. Badawy R. A., Macdonell R. A., Jackson G. D., Berkovic S. F. Can changes in cortical excitability distinguish progressive from juvenile myoclonic epilepsy? *Epilepsia.* 2010; 51 (10): 2084-8.
31. Lee J. H., Joo E. Y., Seo D. W., Hong S. B. Lateralizing Cortical Excitability in Drug Naïve Patients with Generalized or Focal Epilepsy. *J Epilepsy Res.* 2015; 5 (2): 75-83.
32. Войтенков В. Б., Киселева Л. Н., Карташев А. В. Исследование влияния дельта-сон индуцирующего пептида на процессы центрального торможения у человека. *Врач-аспирант.* 2012; 52 (3-2): 290-294.
33. Pfütze M., Reis J., Haag A., John D., Hattemer K., Oertel W. H., Rosenow F., Hamer H. M. Lack of differences of motorcortical excitability in the morning as compared to the evening in juvenile myoclonic epilepsy – a study using transcranial magnetic stimulation. *Epilepsy Res.* 2007; 74 (2-3): 239-42.
34. Chowdhury F. A., Pawley A. D., Ceronie B., Nashef L., Elwes R., Richardson M. P. Motor evoked potential polyphasia: A novel endophenotype of idiopathic generalized epilepsy. *Neurology.* 2015; 84 (13): 1301-1307.
35. Hébert-Lalonde N., Carmant L., Major P., Roy M. S., Lassonde M., Saint-Amour D. Electrophysiological Evidences of Visual Field Alterations in Children Exposed to Vigabatrin Early in Life. *Pediatr Neurol.* 2016. PII: S0887-8994(16)30017-0.
36. Sendrowski K., Sobaniec W., Boćkowski L., Kułak W., Smigielska-Kuzia J. Somatosensory evoked potentials in epileptic children treated with carbamazepine or valproate in monotherapy – a preliminary study. *Adv Med Sci.* 2010; 55 (2): 212-5.
37. Taeye L. D., Vonck K., Bochove M. V., Boon P., et al. The P3 Event-Related Potential is a Biomarker for the Efficacy of Vagus Nerve Stimulation in Patients with Epilepsy. *Neurotherapeutics.* 2014; 11 (3): 612-622.
38. Joo E. Y., Kim H. J., Lim Y. H., Ji K. H., Hong S. B. Zonisamide changes unilateral cortical excitability in focal epilepsy patients. *J Clin Neurol.* 2010; 6 (4): 189-95.

References:

1. Aminoff M. J. *Aminoff's Electrodiagnosis in Clinical Neurology*, Sixth Edition. Philadelphia. 2012; 348 p.
2. Gnezditskii V. V., Piradov M. A. Neurophysiology of coma and consciousness disturbances [*Neirofiziologiya komy i narusheniya soznaniya (In Russian)*]. Ivanovo. 2015; 528 p.
3. Komantsev V. N., Skripchenko N. V., Voitenkov V. B., Savina M. V., Ivanova G. P. *Zhurnal infektologii.* 2013; 5 (2): 55-62.
4. Zykov V. P., Mosin I. M., Safronov D. L., Izyumova E. B., Stepanishchev I. L., Voronenko O. A. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2009; 1 (1): 14-20.
5. Brazzo D., Di Lorenzo G., Bill P., Fasce M., Papalia G., Veggioni P., Seri S. Abnormal visual habituation in pediatric photosensitive epilepsy. *Clin Neurophysiol.* 2011; 122 (1): 16-20.
6. Deryaga I. N., Gnezditskii V. V., Karlov V. A., Kulikova S. N. *Prakticheskaya nevrologiya i neiroreabilitatsiya.* 2009; 2: 36-41.
7. Zorin R. A., Zhadnov V. A., Lapkin M. M. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik im. akademika I. P. Pavlova.* 2015; 4: 68-73.
8. Shneider N. A., Kamzalakova N. I., Kryzhanovskaya S. V., Panina Yu. S. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2015; 7 (2): 6-17.
9. Casali R. L., Amaral M. I., Boscaroli M., Lunardi L. L., Guerreiro M. M., Matas C. G., Colella-Santos M. F. Comparison of auditory event-related potentials between children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes and children with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2016; 59: 111-6.
10. Vlasenko A. N., Miroshnikova E. B., Odintsova G. V. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina.* 2009; 3: 222-225.
11. Tomé D., Sampaio M., Mendes-Ribeiro J., Barbosa F., Marques-Teixeira J. Auditory event-related potentials in children with benign epilepsy with centro-temporal spikes. *Epilepsy Res.* 2014; 108 (10): 1945-9.
12. Monjauze C., Broadbent H., Boyd S. G., Neville B. G., Baldeweg T. Language deficits and altered hemispheric lateralization in young people in remission from BECTS. *Epilepsia.* 2011; 52 (8): e79-83.
13. Myatchin I., Lagae L. Impaired spatial working memory in children with well-controlled epilepsy: an event-related potentials study. *Seizure.* 2011; 20 (2): 143-50.
14. Werner K., Fosi T., Boyd S. G., Baldeweg T., Scott R. C., Neville B. G. Temporal lobe impairment in West syndrome: event-related potential evidence. *Ann Neurol.* 2015; 77 (1): 47-57.
15. de Freitas Dotto P., Cavascan N. N., Berezovsky A., Sacai P. Y., Rocha D. M., Pereira J. M., Salomão S. R. Sweep visually evoked potentials and visual findings in children with West syndrome. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014; 18 (2): 201-10.

16. Tsai M. L., Hung K. L., Tsan Y. Y., Tung W. T. Long-term neurocognitive outcome and auditory event-related potentials after complex febrile seizures in children. *Epilepsy Behav.* 2015; 47: 55-60.
17. Sheppard E., Birca A., Carmant L., Lortie A., Vannassing P., Lassonde M., Lippé S. Children with a history of atypical febrile seizures show abnormal steady state visual evoked potential brain responses. *Epilepsy Behav.* 2013; 27 (1): 90-4.
18. Japaridze N., Scharck M., von-Ondarza G., Boor R., Muhle H., Gerber W., Stephani U., Siniatchkin M. Altered information processing in children with focal epilepsies with and without intellectual disability. *Funct Neurol.* 2014; 29 (2): 87-97.
19. Filippini M., Boni A., Giannotta M., Pini A., Russo A., Musti M. A., Guerra A., Lassonde M., Gobbi G. Comparing cortical auditory processing in children with typical and atypical benign epilepsy with centrotemporal spikes: Electrophysiologic evidence of the role of non-rapid eye movement sleep abnormalities. *Epilepsia.* 2015; 56 (5): 726-34.
20. Lopes R., Simões M. R., Ferraz L., Leal A. J. The mismatch negativity (MMN) potential as a tool for the functional mapping of temporal lobe epilepsies. *Epilepsy Behav.* 2014; 33: 87-93.
21. Elkabariti R. H., Khalil L. H., Husein R., Talaat H. S. Speech evoked auditory brainstem response findings in children with epilepsy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014; 78 (8): 1277-80.
22. Plyler E., Harkrider A. W. Serial auditory-evoked potentials in the diagnosis and monitoring of a child with Landau-Kleffner syndrome. *J Am Acad Audiol.* 2013; 24 (7): 564-71.
23. Major Z. Z. Combined evoked potentials in co-occurring attention deficit hyperactivity disorder and epilepsy. *Ideggyogy Sz.* 2011; 64 (7-8): 248-56.
24. Wang B., Cai F. C. Polyneuro-electrophysiological studies of myoclonus in children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2009; 47 (10): 750-6.
25. Sinha S., Satishchandra P., Gayathri N., Yasha T. C., Shankar S. K. Progressive myoclonic epilepsy: A clinical, electrophysiological and pathological study from South India. *J Neurol Sci.* 2007; 252 (1): 16-23.
26. Lopes R., Cabral P., Canas N., Breia P., Foreid J. P., Calado E., Silva R., Leal A. N170 asymmetry as an index of inferior occipital dysfunction in patients with symptomatic occipital lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol.* 2011; 122 (1): 9-15.
27. Puri V., Sajjan P. M., Chowdhury V., Chaudhry N. Cortical excitability in drug naïve juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure.* 2013; 22 (8): 662-9.
28. Koudijs S. M., Leijten F. S., Ramsey N. F., van Nieuwenhuizen O., Braun K. P. Lateralization of motor innervation in children with intractable focal epilepsy – a TMS and fMRI study. *Epilepsy Res.* 2010; 90 (1-2): 140-50.
29. Brigo F., Storti M., Benedetti M. D., Rossini F., Nardone R., Tezzon F., Fiaschi A., Bongiovanni L. G., Manganotti P. Resting motor threshold in idiopathic generalized epilepsies: a systematic review with meta-analysis. *Epilepsy Res.* 2012; 101 (1-2): 3-13.
30. Badawy R. A., Macdonell R. A., Jackson G. D., Berkovic S. F. Can changes in cortical excitability distinguish progressive from juvenile myoclonic epilepsy? *Epilepsia.* 2010; 51 (10): 2084-8.
31. Lee J. H., Joo E. Y., Seo D. W., Hong S. B. Lateralizing Cortical Excitability in Drug Naïve Patients with Generalized or Focal Epilepsy. *J Epilepsy Res.* 2015; 5 (2): 75-83.
32. Voitenkov V. B., Kiseleva L. N., Kartashev A. V. Issledovanie vliyaniya del'ta-son indutsiruyushchego peptida na protsessy tsentral'nogo tormozheniya u cheloveka. *Vrach-aspirant.* 2012; 52 (3-2): 290-294.
33. Pfütze M., Reis J., Haag A., John D., Hattemer K., Oertel W. H., Rosenow F., Hamer H. M. Lack of differences of motorcortical excitability in the morning as compared to the evening in juvenile myoclonic epilepsy – a study using transcranial magnetic stimulation. *Epilepsy Res.* 2007; 74 (2-3): 239-42.
34. Chowdhury F. A., Pawley A. D., Ceronie B., Nashef L., Elwes R., Richardson M. P. Motor evoked potential polyphasia: A novel endophenotype of idiopathic generalized epilepsy. *Neurology.* 2015; 84 (13): 1301-1307.
35. Hébert-Lalonde N., Carmant L., Major P., Roy M. S., Lassonde M., Saint-Amour D. Electrophysiological Evidences of Visual Field Alterations in Children Exposed to Vigabatrin Early in Life. *Pediatr Neurol.* 2016. PII: S0887-8994(16)30017-0.
36. Sendrowski K., Sobaniec W., Boćkowski L., Kułak W., Smigielska-Kuzia J. Somatosensory evoked potentials in epileptic children treated with carbamazepine or valproate in monotherapy – a preliminary study. *Adv Med Sci.* 2010; 55 (2): 212-5.
37. Taeye L. D., Vonck K., Bochove M. V., Boon P., et al. The P3 Event-Related Potential is a Biomarker for the Efficacy of Vagus Nerve Stimulation in Patients with Epilepsy. *Neurotherapeutics.* 2014; 11 (3): 612-622.
38. Joo E. Y., Kim H. J., Lim Y. H., Ji K. H., Hong S. B. Zonisamide changes unilateral cortical excitability in focal epilepsy patients. *J Clin Neurol.* 2010; 6 (4): 189-95.

Сведения об авторах:

Войтенков Владислав Борисович – к.м.н., научный сотрудник, зав. отделением функциональных методов диагностики ФГБУ «ДНКЦИБ ФМБА» России. Адрес: ул. Профессора Попова, д. 9, Санкт-Петербург, Россия, 197022. Тел.: +7(812)2343823. E-mail: vlad203@inbox.ru.

Климкин Андрей Васильевич – м.н.с. отдела функциональных и лучевых методов диагностики ФГБУ «ДНКЦИБ ФМБА» России. Адрес: ул. Профессора Попова, д. 9, Санкт-Петербург, Россия, 197022.

Скрипченко Наталья Викторовна – д.м.н., з.д.н. РФ, профессор, зам. директора по научной работе ФГБУ «ДНКЦИБ ФМБА» России. Адрес: ул. Профессора Попова, д. 9, Санкт-Петербург, Россия, 197022.

Горелик Евгений Юрьевич – к.м.н., с.н.с. отдела нейроинфекций и органического поражения центральной нервной системы ФГБУ «ДНКЦИБ ФМБА» России. Адрес: ул. Профессора Попова, д. 9, Санкт-Петербург, Россия, 197022.

About the authors:

Voitenkov Vladislav Borisovich – PhD, Head, the Dpt. of functional diagnostics, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases. Address: ul. Professora Popova, 9, Saint-Petersburg, Russia, 197022. Tel.: +7(812)2343823. E-mail: vlad203@inbox.ru.

Klimkin Andrei Vasil'evich – Junior researcher, the Dpt. of functional diagnostics, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases. Address: ul. Professora Popova, 9, Saint-Petersburg, Russia, 197022.

Scripchenko Natal'ya Viktorovna – MD, Honored scientist of the Russian Federation, Professor, Deputy Director, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases. Address: ul. Professora Popova, 9, Saint-Petersburg, Russia, 197022.

Gorelik Evgenii Yur'evich – PhD, Senior research fellow, the Dpt. of neuro-infections and organic lesions of CNS, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases. Address: ul. Professora Popova, 9, Saint-Petersburg, Russia, 197022.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СИНДРОМЕ ВЕСТА

Охапкина Т.Г.¹, Горчханова З.К.², Шулякова И.В.², Ильина Е.С.²,
Мичурина Е.С.², Белоусова Е.Д.¹

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

Синдром Веста – эпилептический синдром, характеризующийся триадой симптомов: инфантильными спазмами, гипсаритмией на межприступной ЭЭГ, регрессом или задержкой психомоторного развития. Согласно современным представлениям, для постановки диагноза достаточно наличие двух из трех критериев. Частота встречаемости составляет 1 на 2000 новорожденных. Статья представляет собой обзор современных представлений об этиологии, патогенезе, клинических проявлениях, диагностике и лечении синдрома Веста. Отдельный раздел статьи иллюстрирует сложности трактовки приступной и межприступной энцефалограммы при инфантильных спазмах. В настоящее время, кроме классической гипсаритмии, описывается пять вариантов модифицированной гипсаритмии: синхронизированный вариант, асимметричный вариант, с устойчивым фокусом спайков или острых волн, с эпизодами уплощения ритмики, с высокоамплитудной асинхронной медленной активностью. Лечение, вне зависимости от этиологии, рекомендовано начинать с гормональной терапии, при отсутствии эффекта препаратом выбора является вигабатрин; обсуждается тактика его применения.

Ключевые слова

Эпилепсия, синдром Веста, инфантильные спазмы, приступная ЭЭГ, межприступная ЭЭГ, модифицированная гипсаритмия, лечение.

Статья поступила: 14.04.2017 г.; в доработанном виде: 30.05.2017 г.; принята к печати: 22.06.2017 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

Охапкина Т.Г., Горчханова З.К., Шулякова И.В., Ильина Е.С., Мичурина Е.С., Белоусова Е.Д. Современные представления о синдроме Веста. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (2): 74-90. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.2.074-090.

WEST SYNDROME REVISITED

Okhapkina T. G.¹, Gorchanova Z. K.², Shulyakova I. V.², Ilyina E. S.², Michurina E. S.², Belousova E. D.¹

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

West syndrome is an epileptic syndrome, characterized by a triad of symptoms: infantile spasms, hypsarrhythmia on interictal EEG, and a regression or delay of psycho-motoric development. According to the current concept, two of these three criteria suffice for the diagnosis. The incidence of this syndrome is 1 per 2000 newborns. This article reviews recent publications on the etiology, pathogenesis, clinical course, diagnosis, and treatment options in West syndrome. The text is supplemented with illustrations of ictal EEG at infantile spasms and variants of hypsarrhythmia. Today, in addition to classical hypsarrhythmia, five versions of modified hypsarrhythmia are proposed: synchronized version,

asymmetric version, version with stable focus of spikes or acute waves, version with rhythmic flattening episodes, version with high-amplitude and asynchronous slow activity. The hormonal therapy is recommended to begin the treatment; if not effective, vigabatrin is to be used as the second choice medication.

Key words

Epilepsy, West syndrome, infantile spasms, ictal EEG, interictal EEG, modified hypsarrhythmia, treatment.

Received: 14.04.2017; **in the revised form:** 30.05.2017; **accepted:** 22.06.2017.

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

Okhapkina T.G., Gorchanova Z.K., Shulyakova I.V., Ilyina E.S., Michurina E.S., Belousova E.D. West syndrome revisited. Epilepsy and paroxysmal conditions. [*Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*]. 2017; 9 (2): 74-90 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.2.074-090.

Corresponding author

Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997.
E-mail address: stranger.2688@mail.ru (Okhapkina T.G.).

Синдром Веста – эпилептический синдром, характеризующийся триадой симптомов: инфантильными спазмами, гипсаритмией на межприступной ЭЭГ, регрессом или задержкой психомоторного развития. Согласно современным представлениям, для постановки диагноза достаточно наличие двух из трех критериев. Синдром Веста рассматривается как одна из форм эпилептических энцефалопатий и является самой частой ее формой. Однако в общей детской популяции он встречается достаточно редко: 1 на 2000 новорожденных [1]. Эпилептические спазмы – эпилептические приступы с внезапным сгибанием, разгибанием или смешанного сгибательно-разгибательного типа, вовлекающие преимущественно проксимальную и туловищную мускулатуру, которые обычно длительнее миоклонических, но короче тонических приступов и длятся около 1 сек. [2]. Инфантильными спазмами (ИС) называются эпилептические спазмы, возникающие в возрасте до 1 года [3]. «Классическая» гипсаритмия – эпилептиформный паттерн, характеризующийся нерегулярной продолженной высокоамплитудной медленноволновой иктивностью (1-3 Гц), амплитудой более 300 мкВ в сочетании с мультирегиональными и диффузными комплексами пиковолна, острая-медленная волна [4,5]. Существуют неклассические варианты гипсаритмии, которые называются «модифицированной» гипсаритмией (обсуждаются ниже).

Терминология

По данным ILAE, классическая триада синдрома Веста встречается крайне редко. В связи с ранней диагностикой и лечением классическая гипсаритмия практически не встречается, в настоящее время у детей чаще фиксируется модифицированная гипсаритмия или мультирегиональная активность, которая

считается предгипсаритмическим состоянием. Также имеются определенные сложности с определением регресса у изначально имеющего задержку развития ребенка с ранним дебютом спазмов. С учетом вышеперечисленного при описании синдрома в настоящее время рекомендуется применять термин «инфантильные спазмы», используя название «синдром Веста» только в редких случаях [6,7]. Тем не менее в данном обзоре мы продолжаем применять исторический термин «синдром Веста».

Этиология

Синдром Веста развивается как у изначально здоровых детей, так и у детей с тяжелой органической патологией головного мозга, он может эволюционировать из синдрома Отахара, и в настоящее время найдена общая для синдромов мутация GABRA1, объясняющая данную трансформацию [2,8]. Насчитывается более 200 самых разных заболеваний, сопровождающихся синдромом Веста. Причиной могут быть пороки развития головного мозга, хромосомные аномалии, нейрокожные синдромы, внутриутробные инфекции и врожденные дефекты метаболизма; гипоксически-ишемические энцефалопатии новорожденных, инфекции центральной нервной системы, опухоли и инсульты [9]. Около 30-40% всех ИС являются генетически детерминированными – это касается и врожденных дефектов метаболизма, и хромосомных aberrаций, и пороков развития. Большое место в их развитии отводится моногенным генетическим мутациям. На настоящее время развитие ИС наиболее часто связывают с наличием мутаций в следующих генах: ARX, CDKL5, KCNQ2, FOXG1, GRIN1, GRIN2A, MAGI2, MEF2C, SLC25A22, SPTAN1, STXBP1. Основная характеристика генов приведена в **таблице 1**.

Мутация	Локализация	Белок	Биохимические процессы	Функция	Источник
ARX	Хр 21.3	Из группы гомеобластных белков	Процессы транскрипции в белковых молекулах	Регуляция процессов формирования органов и тканей	OMIM 300382
CDKL5	Хр 22	Циклин-зависимая киназа (серин-трионин киназа STK9)	Изменяет активность других белков	Регуляция формирования правильного морфологического строения нейронов	Dimassi S. (2016)
KCNQ2	20q13.33	Белки калиевых каналов	Работа калиевых каналов	Торможение нейрональной активности	Dimassi S. (2016)
STXBP1	9q34.11	Синактин-связывающий белок	Слияние синаптической везикулы с пресинаптической мембраной и высвобождение нейромедиатора в синаптическую щель	Регуляция нейрональной активности (активация, торможение в зависимости от медиатора)	Helbig I. (2015)
FOXG1	14q12	Гомеобоксный белок (forkhead box) G1	Фактор транскрипции	Формирование телэнцефалона	Bayramov A.V. (2016)
GRIN1	9q34.3	Гетеромерные белковые комплексы N-метил-D-аспартат рецепторов, члены канала надсемейства рецепторов глутамата	Работа глутаматных рецепторов	Нейротрансмиттеры нервной системы	Johannes R. Lemke (2016)
GRIN2A	16p13.2	GluN2A (ранее известный как NR2A) компонент глутаматных рецепторов	Работа глутаматных рецепторов	Нейротрансмиттеры нервной системы	Alex R. (2012)
MAGI2	7q21.11	Гуанилатциклаза	Экзоцитоз, цилиогенез	Формирование цилий	Nelson G. R. (2015) OMIM 606382
MEF2C	5q14.3	MEF2 белок	Фактор транскрипции	Миогенез	OMIM: 600662
SLC25A22	11p15.5,	Митохондриальный носитель глутамата	Транспорт глутамата	Нейрональная активация/инактивация	OMIM: 609302
SPTAN1	9q34.11	Альфа-II-спектрин	Создание цитоскелета, репарация ДНК, регуляция клеточно-го цикла адгезии клеток, межклеточная коммуникация	Структурные клеточные аномалии	OMIM: 182810

Таблица 1. Гены, мутации в которых ответственны за развитие инфантильных спазмов.

Table 1. The genes, where mutations lead to infantile spasms.

Патогенез

Несмотря на давность описания синдрома (был описан в 1841 г.), точный механизм развития синдрома Веста до конца не ясен. На настоящий момент сформулирован целый ряд теорий:

1. *Повышение в крови кортикотропин-рилизинг гормона.* В пользу этой теории возникновения эпилептических спазмов говорит один из механизмов

антиэпилептического действия адренокортикотропного гормона (АКТГ). Согласно этой теории, АКТГ проникает в головной мозг и подавляет экспрессию кортикотропин-рилизинг гормона, вырабатываемого аденогипофизом. Этот механизм подтверждается исследованием, в котором мышам вводился кортикотропный гормон [10]. После введения отмечалось появление эпилептических спазмов.

Гипотеза патогенеза	Суть воздействия	Предполагаемый механизм развития	Развитие эпилептических спазмов	Гипсаритмия на ЭЭГ
Повышение в крови кортикотропина–релизинг гормона	Введение кортикотропина–релизинг гормона	Изменение уровня стероидных гормонов	+	–
Активизация глутаматных рецепторов	Введение агонистов глутаматных рецепторов	Гипервозбуждение нейронов	+ Задержка развития	+
Дессинхрония развития головного мозга	Введение блокаторов натриевых каналов	Торможение коры одного полушария головного мозга	+ Из «здорового» полушария головного мозга	+
Нарушение взаимодействия между корой головного мозга и подкорковыми структурами	Нейрональные повреждения, повреждения белого вещества головного мозга, ингибирование выработки серотонина в кишечнике	Нарушение корково-подкорковых взаимодействий	+ Выраженная задержка развития, черты аутизма	–
Активация ГАМК ₆ рецепторов у крыс с высокой активностью ГАМК-рецепторов	Введение агониста ГАМК-рецепторов	Активация кальциевых каналов	+	–
Активация ГАМК ₆ рецепторов у здоровых крыс	Введение агониста ГАМК-рецепторов	Активация кальциевых каналов	–	–

Таблица 2. Гипотезы патогенеза синдрома Веста.

Table 2. The proposed mechanisms of West syndrome.

2. *Активизация глутаматных рецепторов.* В эксперименте на животных после введения агонистов глутаматных рецепторов возникали инфантильные спазмы и развивалась гипсаритмия. Хорошо известно, что именно глутамат оказывает на нейроны возбуждающее действие [11].

3. *Дессинхрония развития головного мозга.* Существует мнение о том, что в основе эпилептических спазмов лежит асинхронное развитие коры головного мозга. При искусственном торможении развития коры головного мозга одного полушария у мышей развивались эпилептические спазмы. На ЭЭГ фиксировались полиспайки, затем модифицированная гипсаритмия. Однако дальнейший анализ показал, что эпилептическая активность исходила из «здорового» полушария. Причина данного феномена до конца не ясна – возможно, имеет место гиперактивация здорового полушария головного мозга в ответ на торможение пораженного полушария [12].

4. *Нарушение взаимодействия между корой головного мозга и подкорковыми структурами.* В эксперименте при искусственных нарушениях корково-подкорковых взаимодействий возникали эпилептические спазмы. На ЭЭГ возникала неспецифическая эпилептиформная активность. Также отмечалась значительная задержка развития, появление аутистического поведения [13].

5. *Активация ГАМК₆-рецепторов.* У крыс с изначально высокой активностью ГАМК₆-рецепторов (страдающих синдромом Дауна) при проведении ЭЭГ были зафиксированы полиспайк-волновые разряды. После введения агониста ГАМК-рецепторов появлялись эпилептические спазмы. При введении здоровым крысам агониста ГАМК-рецепторов появлялись спайк-волновые разряды без судорог. Спазмы купировались введением АКТГ, вальпроевой кислотой, вигабатрином [13].

Коротко все гипотезы отображены в **таблице 2**.

С учетом разнородности гипотез мы можем предположить, что единого механизма развития синдрома Веста нет и его патогенез разворачивается на нескольких уровнях нейрорегуляции – гормональном, нейротрансмиттерном и на уровне рецепторов ГАМК.

Клинические проявления

Ранее считалось, что период развития синдрома Веста приходится на первые 12 мес. жизни. Однако на данный момент часть экспертов расширяет возрастной предел развития синдрома Веста до 2 лет жизни ребенка [14]. Наиболее частый возраст манифестации – 3–4 мес. В редких случаях эпилептические спазмы могут возникать во взрослом возрасте [15].

Исторически было принято относить синдром Веста к генерализованным формам эпилепсии [16]. В настоящее время ILAE выделяет эпилептические спазмы

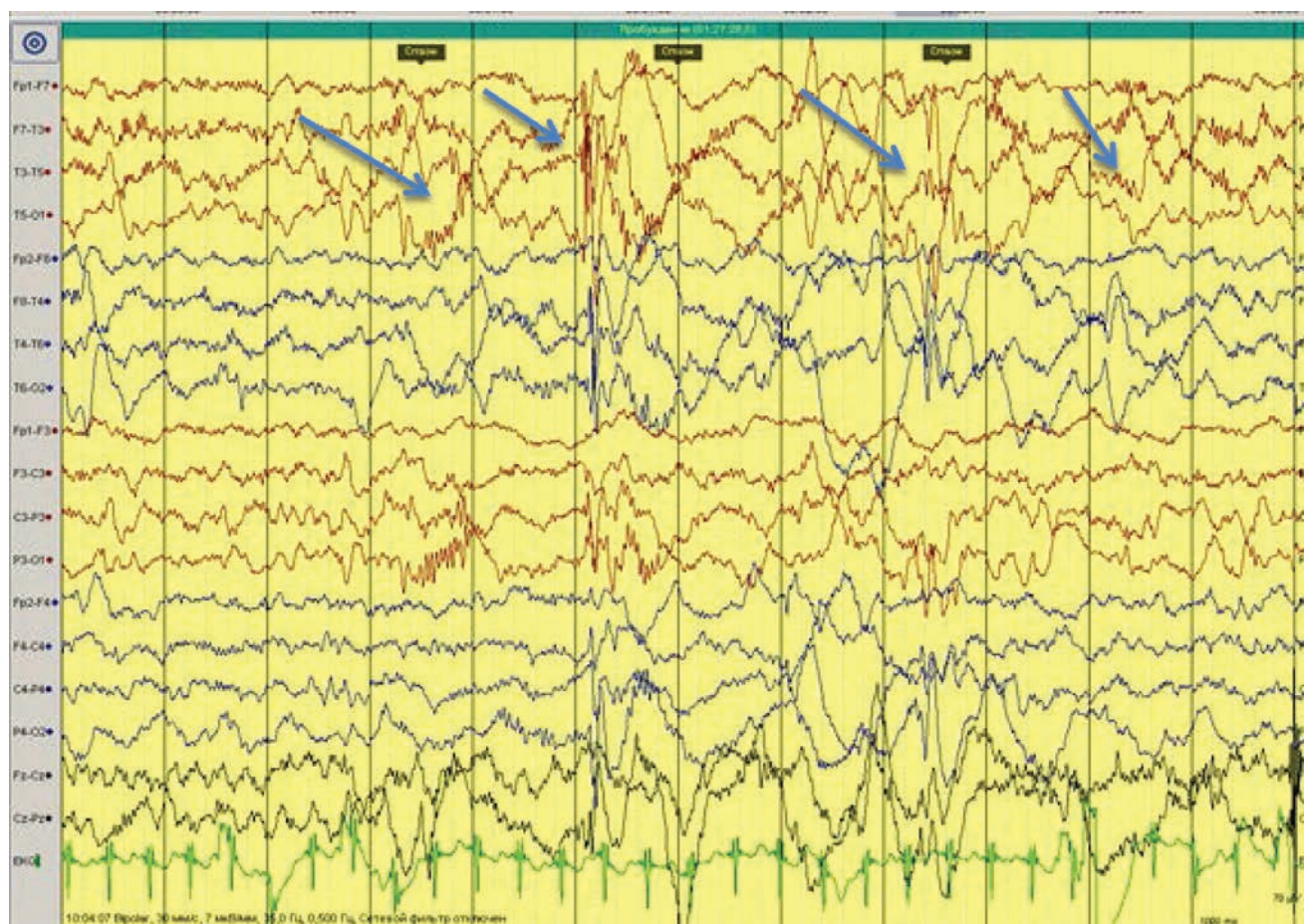


Рисунок 2. Паттерн спазма: пробеги быстрой активности – «fast activity» (серия спазмов).

Figure 2. Pattern of a spasm: runs of rapid activity – «fast activity» (series of spasms).

психомоторного развития до начала инфантильных спазмов. Хорошо известно, что они могут возникать на фоне нормального развития или изначально имеющейся его задержки [23]. После возникновения ИС наблюдается регресс развития у значительной части детей [23]. У оставшейся части нет четкого регресса, но затруднено приобретение новых навыков – утрачивается темп психомоторного развития и возникает своеобразное «плато» навыков. Интересен тот факт, что часто остановка или регресс развития начинаются до развития спазмов, хотя это замечают далеко не все родители. В своих работах Жан Айкарди описывает начало регресса до возникновения эпилептических спазмов в 68-85% случаев: «У младенцев на фоне полного благополучия наблюдается определенный регресс поведения. Они теряют интерес к окружающему до такой степени, что кажутся слепыми или глухими» [24]. Считается, что в первую очередь нарушаются зрительные функции – фиксация взгляда на предметах, прослеживание за ними, зрительное внимание [25]. Аналогично снижается и острота слуха, что определяется по данным вызванных слуховых потенциалов [26]. По всей видимости, тогда же появляются первые черты аутизма – ребенок может стать равнодушным по отношению к родителям, утратить с ними эмоцио-

нальный контакт, может исчезнуть комплекс оживления, в том числе улыбка, и прекратиться гуление. Затем возникает регресс в моторных навыках: дети перестают тянуться к игрушкам и брать их в руки, переворачиваться, держать голову [24]. Все авторы описывают чрезвычайную вариабельность степени психомоторного регресса при ИС, именно поэтому регресс/задержка развития не всегда считаются достоверным симптомом синдрома Веста.

Ограниченные размеры статьи не позволяют нам остановиться на всем спектре необходимых обследований при синдроме Веста, но нам представляется принципиально важным подробно рассмотреть вопросы электроэнцефалографической диагностики синдрома.

Электроэнцефалографическая диагностика

Приступная (иктальная) ЭЭГ. Классическими изменениями приступной ЭЭГ при ИС считается возникновение генерализованной медленноволновой активности большой амплитуды (рис. 1). За медленной волной может следовать, а может и не следовать уплощение активности. Несмотря на диффузный характер медленноволновой активности, она имеет амплитудный акцент в определенных отведениях в конкретных случаях.

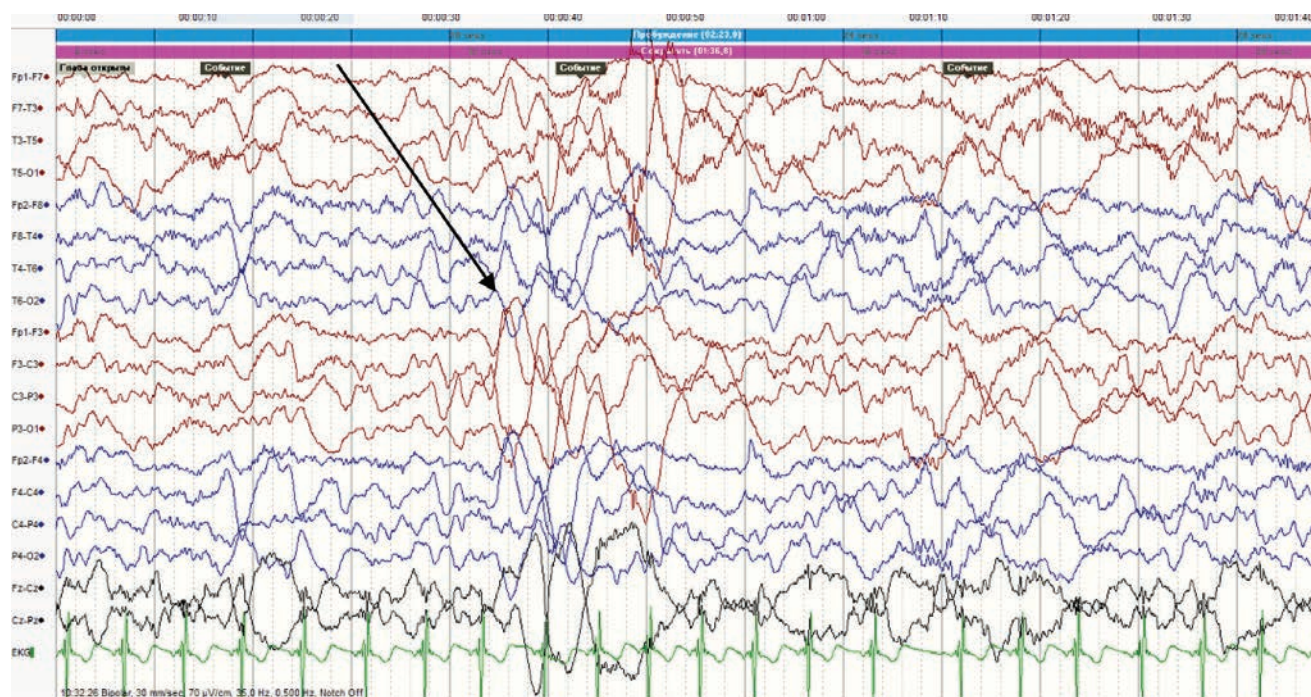


Рисунок 5. Паттерны спазма без двигательных артефактов у того же ребенка (см. рис. 4) в виде вспышки медленных волн.

Figure 5. Patterns of a spasm without motor artifacts in the same child (see Fig. 4): a burst of slow waves can be seen.

ритмия. В 1952 г. впервые данный нейрофизиологический паттерн описали F.A. Gibbs и E.L. Gibbs: «Это высокоамплитудные спайки и медленные волны. Спайки периодически варьируют и по локализации, и по продолжительности. В определенный момент они могут быть фокальными и сразу же, несколько секунд

спустя, приобретать мультифокальный характер. Изредка спайки генерализуются, однако никогда не выглядят как ритмично повторяющийся высокоорганизованный паттерн, который можно было бы спутать с разрядами при *petit mal*... Указанные нарушения практически постоянны во времени и в большинстве

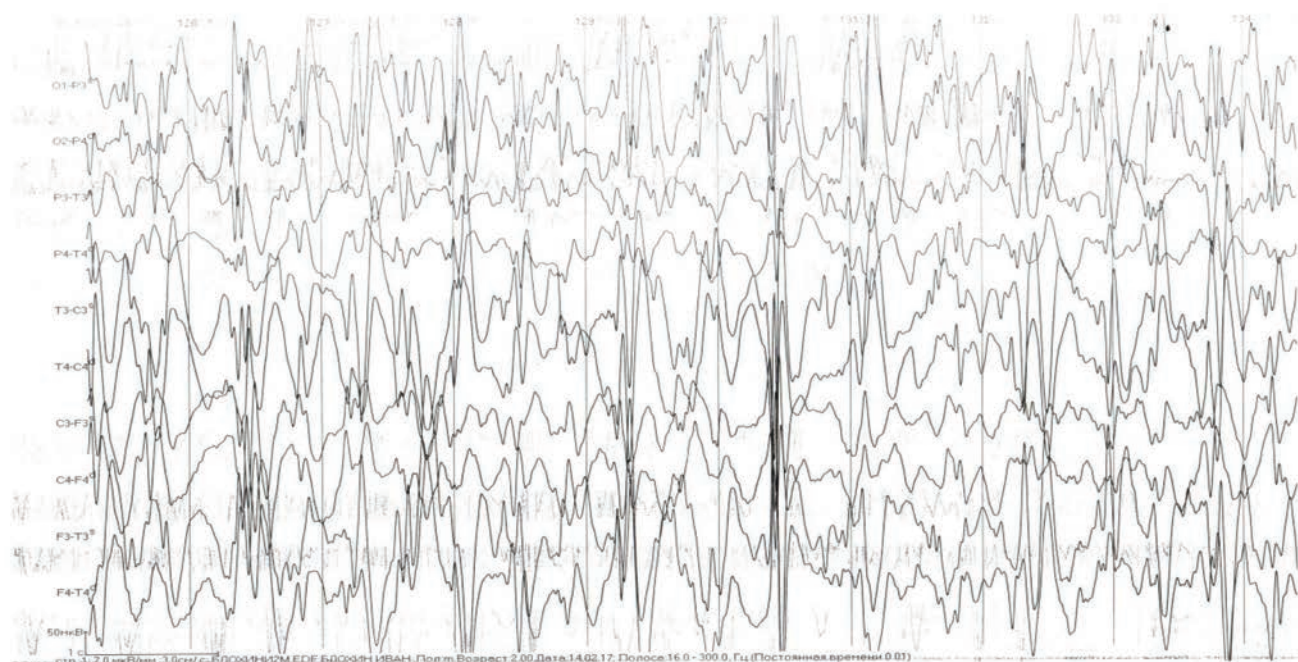


Рисунок 6. Классическая гипсаритмия (амплитуда 70 мкВ). Данная амплитуда затрудняет трактовку ЭЭГ. Целесообразно уменьшить амплитуду до 150-300 мкВ (см. рис. 6.1).

Figure 6. Classical hypsarrhythmia (amplitude 70 μ V). Amplitude of that size makes it difficult to interpret the EEG. It is advisable to reduce the amplitude to 150-300 μ V (see Fig. 6.1).

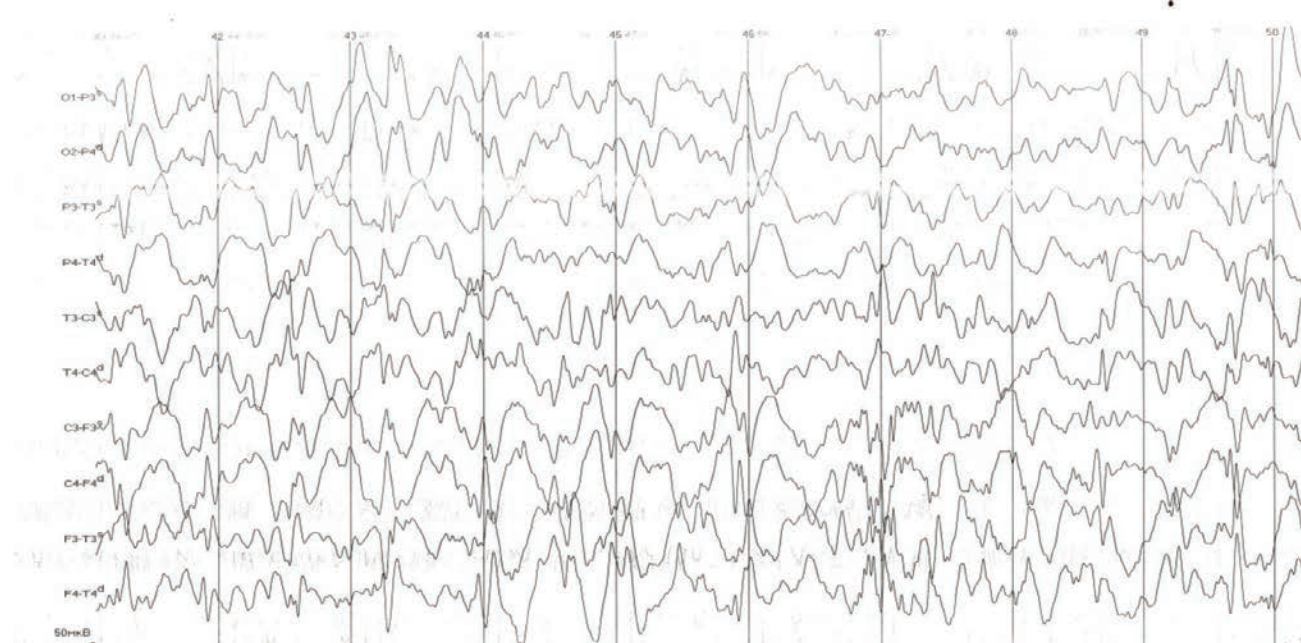


Рисунок 6.1. Тот же фрагмент (см. рис. 6), но амплитуда 200 мкВ. Четко видна морфология эпилептиформной активности.

Figure 6.1. The same fragment (see Fig. 6), but the amplitude is changed to 200 μ V. The pattern of epileptiform activity is clearly seen.

случаев проявляются и в состоянии сна, и при бодрствовании». К понятию классической (типичной) гипсаритмии относится патологическая активность, носящая симметричный характер, без акцентуации, латерализации и регионального акцента. Классиче-

ская гипсаритмия, как правило, занимает 100% записи (рис. 6 и 6.1).

В 1964 г. Gastaut H. et al. ввели понятие атипичной (модифицированной) гипсаритмии [27]. Позднее Hrachovy R. A. et al. (1984) разработали наиболее пол-



Рисунок 7. Синхронизированный вариант модифицированной гипсаритмии – билатерально синхронные комплексы острая-медленная волна, острые волны и спайки у ребенка 7 мес.

Figure 7. Synchronized version of modified hypsarrhythmia - bilateral synchronous acute-slow wave, acute waves and spikes, in a 7-mo child.

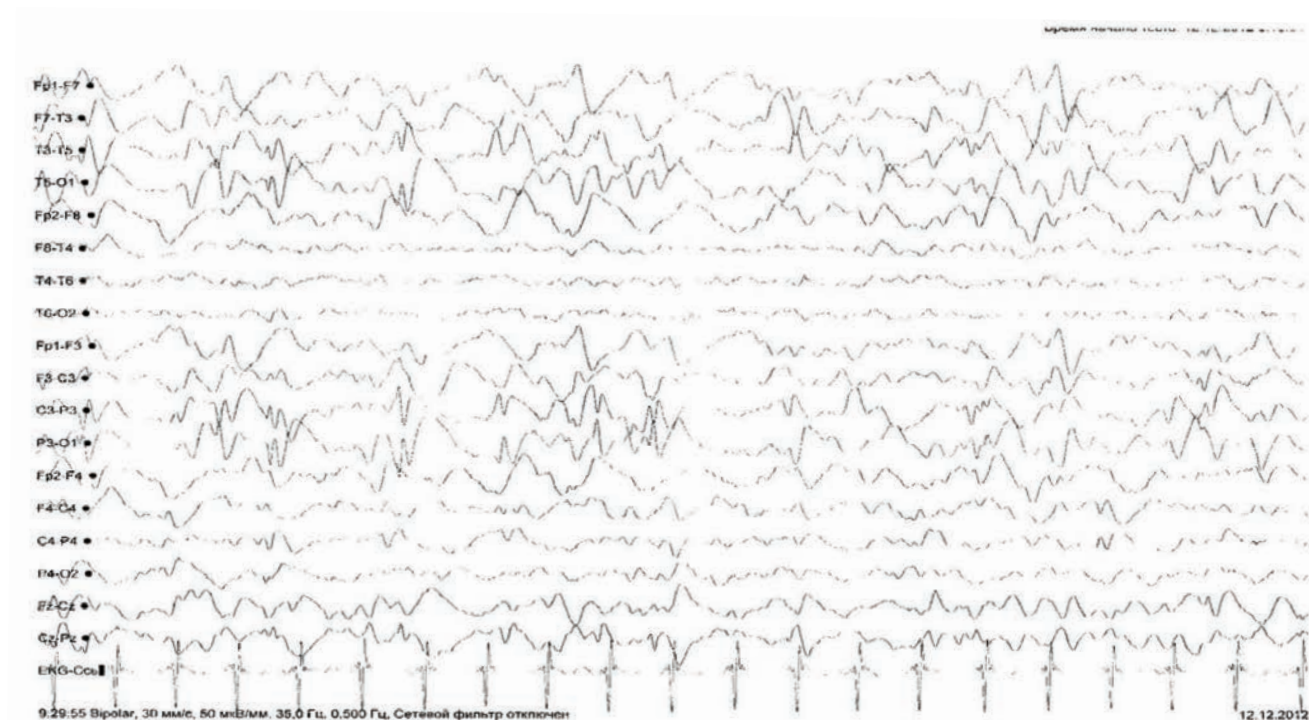


Рисунок 8. Ассиметричный вариант модифицированной гипсаритмии – эпилептиформная активность четко регистрируется в левой гемисфере.

Figure 8. Asymmetric version of modified hypsarrhythmia – epileptiform activity in the left hemisphere is well identified.

ную классификацию вариантов модифицированной гипсаритмии [28]:

1. Синхронизированная;
2. Ассиметричная;
3. С устойчивым фокусом спайков или острых волн;
4. С эпизодами уплощения ритмики;
5. С высокоамплитудной, асинхронной медленной активностью.

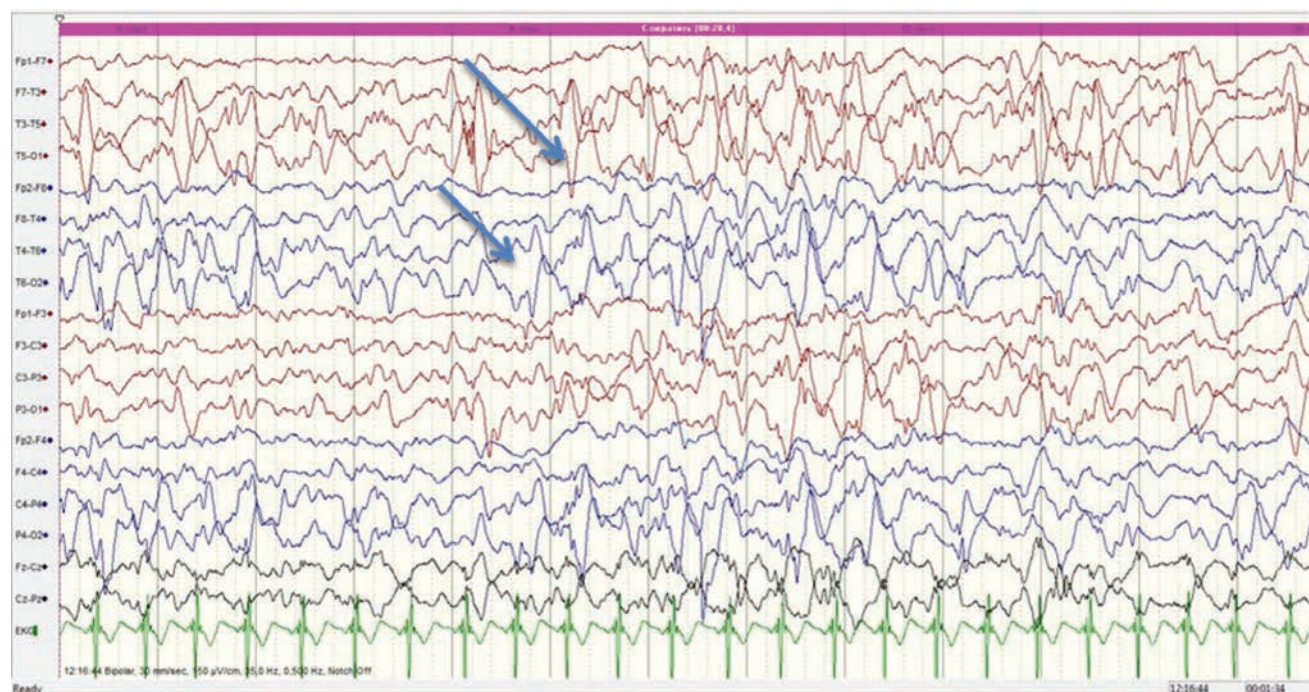


Рисунок 9. Вариант модифицированной гипсаритмии с устойчивым фокусом острых и медленных волн (задневисочно-затылочная область справа и слева).

Figure 9. Modified hypsarrhythmia with a stable focus of acute and slow waves (the right & left posterior-occipital localization).

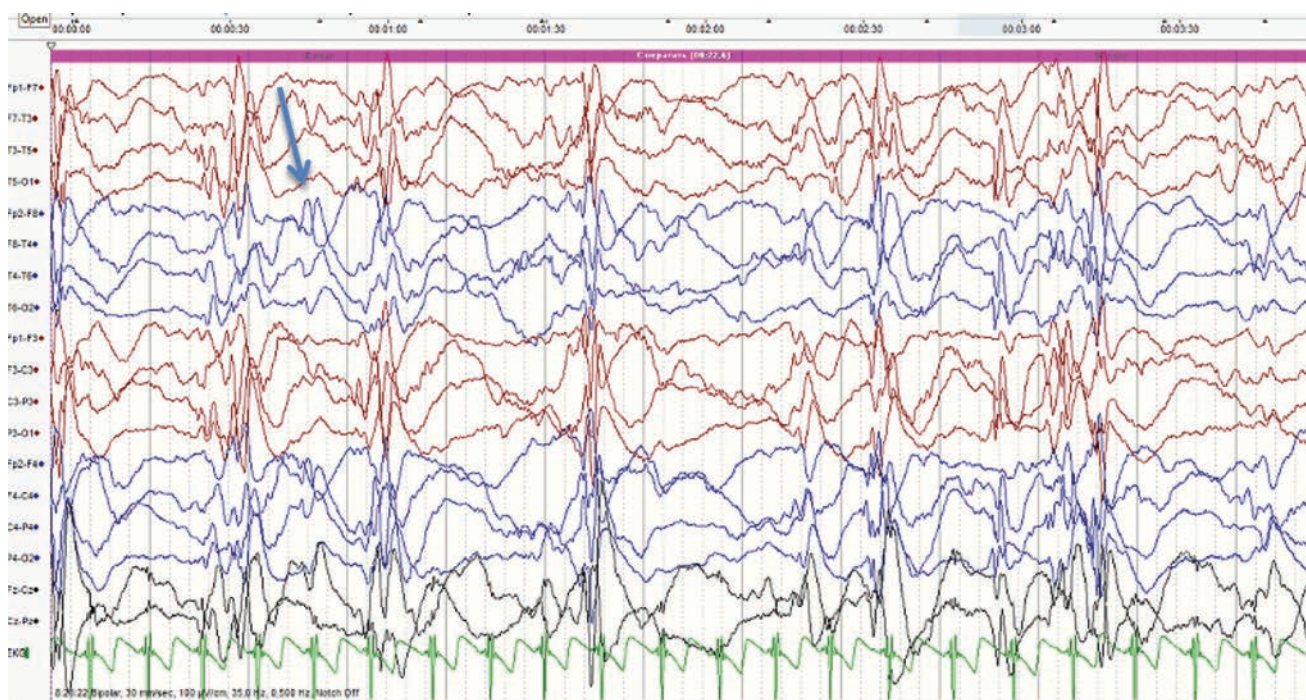


Рисунок 10. Вариант модифицированной гипсаритмии по типу «вспышки – подавления» – в отличие от синдрома Отахара интервалы между «вспышками» различные, иногда с включением слабо выраженных спайков и острых волн на фоне угнетения активности (они показаны стрелкой).

Figure 10. Modified hypsarrhythmia of the burst-suppression type – unlike Ohtahara syndrome, here the intervals between the “bursts” are not identical; sometimes they include low-amplitude spikes and acute waves on the background of suppressed activity (arrow).

Вариант гипсаритмии	Частота встречаемости, %	
	Айвазян С.О. (1999) [30]	Мухин К.Ю. (2011) [29]
Классическая	21,8	16,7
Модифицированная	78,2	72,9

Таблица 3. Частота классической и модифицированной гипсаритмии при синдроме Веста, по данным разных авторов.

Table 3. The incidence of classical and modified hypsarrhythmia in West syndrome (according to different sources).

1. Синхронизированный вариант гипсаритмии – доминирование синхронизированных медленных форм активности и билатерально-синхронных разрядов медленных пик-волновых комплексов с формированием диффузных и генерализованных разрядов, при этом не свойственно наличие регионального акцента или латерализации (рис. 7). Этот вариант более характерен для детей с криптогенной формой синдрома Веста.

2. Ассиметричная гипсаритмия характеризуется выраженной и устойчивой унилатеральной асимметрией амплитудных характеристик доминирующей медленноволновой активности и степени выраженности диффузных эпилептиформных изменений, то есть четким преобладанием эпилептиформных изменений в одном полушарии головного мозга (рис. 8). Наиболее характерна для симптоматических форм синдрома Веста.

3. Гипсаритмия с устойчивым фокусом спайков или острых волн характеризуется выраженным устойчивым преобладанием (как амплитудным, так и количественным) региональных спайков и комплексов острая-медленная волна (рис. 9). Этот тип гипсаритмии является основным вариантом «структурной гипсаритмии», то есть встречается при синдроме Веста, возникающем у детей со структурным поражением головного мозга.

4. Гипсаритмия с эпизодами уплощения ритмики или персистирования «супрессивно-взрывного» паттерна («supression-burst» pattern, от англ. – «вспышка-подавление»). Данный вариант характеризуется наличием в структуре изменений ЭЭГ по типу гипсаритмии периодов угнетения биоэлектрической активности длительностью 1-4 сек., чередующихся со вспышками медленных волн и пик-волновых комплексов (рис. 10). Данный вид

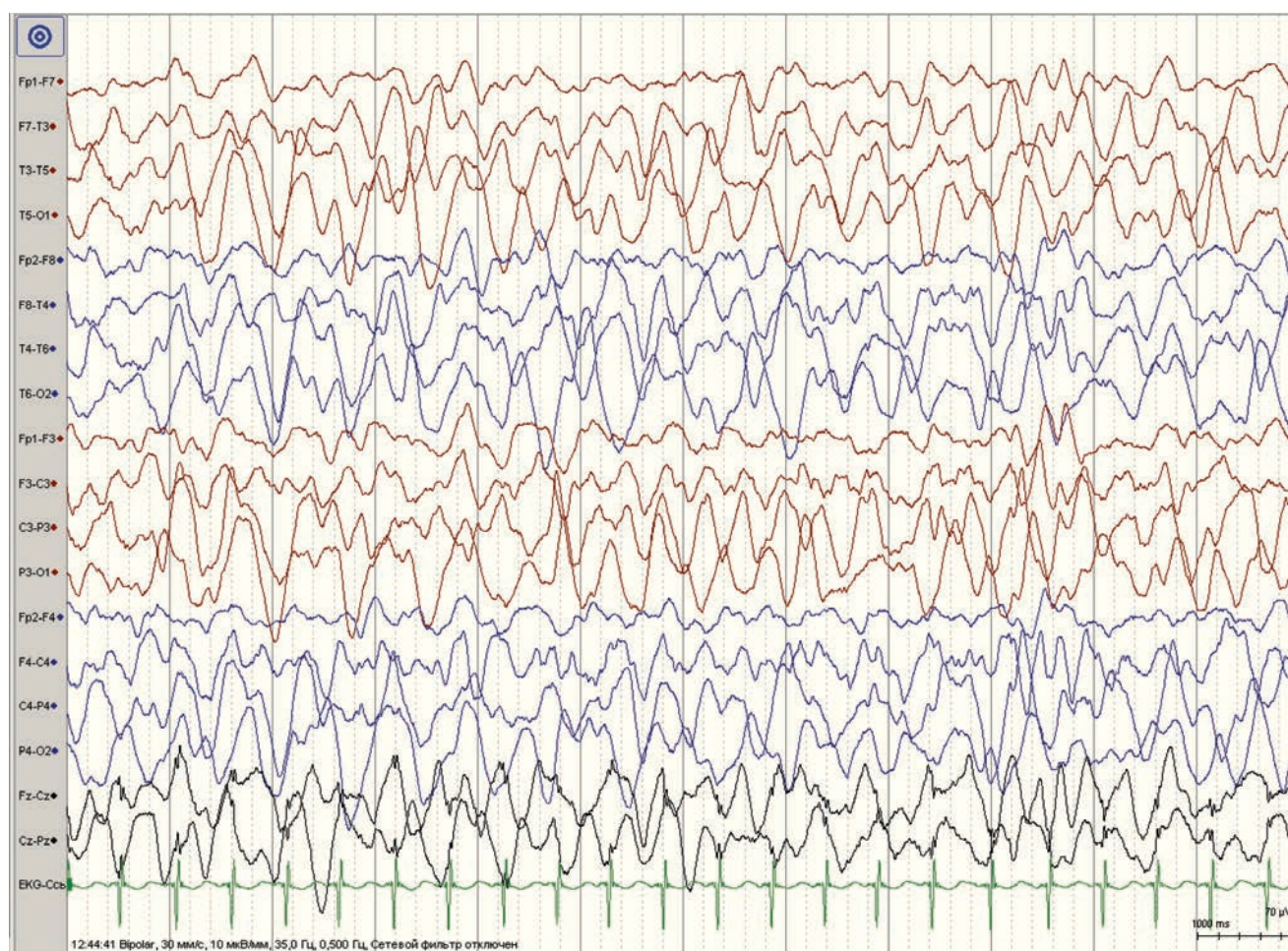


Рисунок 11. Медленноволновой вариант модифицированной гипсаритмии.

Figure 11. Slow-wave version of modified hypsarrhythmia.

Фаза	Регресс	ЭЭГ
«Безмолвная» фаза	–	Эпилептиформная активность <50% записи
Начало регресса	+	Мультирегиональная активность – 50-90% записи
Психическое ухудшение	++	Гипсаритмия

Таблица 4. Эволюция клинико-электроэнцефалографической картины.

Table 4. Evolution of the clinical symptoms and electroencephalographic data.

гипсаритмии более характерен для детей с синдромом Отахара в анамнезе и его трансформацией в синдром Веста, а также у детей с ранним дебютом (до 5 мес.). В динамике наблюдается постепенный регресс «супрессивно-взрывного» паттерна по мере завершения миелинизации подкорковых образований. Как правило, данный паттерн полностью исчезает к 1-му году жизни.

5. Модифицированная гипсаритмия с высокоамплитудной, асинхронной медленной активностью характеризуется диффузным замедлением биоэлектрической активности с повышением амплитуды медленных волн и наличием эпилептиформной активности регионально-го или диффузного характера (**рис. 11**).

Данные о частоте встречаемости классической и модифицированных формах гипсаритмии существенно изменились с течением времени (**табл. 3**). Классическая гипсаритмия в настоящее время встречается достаточно редко, чаще наблюдается один из вариантов модифицированной гипсаритмии.

По данным Pramote Laoprasert (2011), различные варианты модифицированной гипсаритмии встречаются со следующей частотой [31]:

- Синхронизированный вариант гипсаритмии – 35%;
- Асимметричный вариант – 12%;
- С устойчивым фокусом спайков или острых волн – 7%;

Побочный эффект	Частота, %
Инфекции верхних дыхательных путей	51
Повышенная утомляемость	40
Головная боль	33
Концентрическое сужение полей зрения	30
Сонливость	26
Вирусная инфекция	20
Нистагм	19
Диарея	16
Тошнота	16
Тремор	16
Ухудшение памяти	16
Помутнение зрения	16
Диплопия	16
Набор веса	14
Артралгия	10
Повышение аппетита	От 1 до 10
Рвота, боль в животе, запор, диспепсия, дискомфорт в желудке, зубная боль, вздутие живота, жажда	От 1 до 10

Таблица 5. Побочные эффекты вигабатрина [38].

Table 5. Side effects of vigabatrin [38].

- С эпизодами уплощения ритмики – 11%;
- С высокоамплитудной, асинхронной медленной активностью – 26%.

В настоящее время выделяют так называемую «предгипсаритмию», то есть изменения на ЭЭГ, которые часто в последствии трансформируются в гипсаритмию. Например, это относится к мультирегиональной активности на ЭЭГ [7]. В исследовании Philipri H. et al. (2008) при анализе 39 младенцев с симптоматическим синдромом Веста (средний возраст – 6 мес.) прослежена эволюция клинико-электроэнцефалографической картины. Авторами выделено три фазы развития синдрома Веста [32]:

1. *Безмолвная фаза.* Длится от нескольких недель до нескольких месяцев. Фаза проходит без клинических проявлений и характеризуется появлением на ЭЭГ фокальной или мультифокальной эпилептиформной активности, занимающей не более 50% записи.

2. *Начало психического ухудшения.* Длительность – 2-6 нед. Характеризуется началом регресса в психомоторном и речевом развитии, а также мультирегиональной эпилептиформной активностью на ЭЭГ, занимающей 50-90% записи.

3. *Психическое ухудшение.* Выраженный регресс психомоторного развития. На ЭЭГ – картина классической или модифицированной гипсаритмии [32].

Коротко эволюция ЭЭГ и развития ребенка представлена в **таблице 4**.

Не у всех детей «безмолвная фаза» трансформируется в синдром Веста. Авторы не оценивали процент трансформации, однако отмечали, что процент невелик. Среди детей, достигших второй фазы

(мультирегиональная активность на ЭЭГ), практически у всех она трансформировалась в синдром Веста. Обычно психический регресс (родители могут его не замечать) предшествует началу гипсаритмии на период от 3 до 6 нед. [32].

Лечение

Основная задача терапии при синдроме Веста – наиболее раннее прекращение спазмов и ликвидация гипсаритмии на ЭЭГ [24]. Есть только два препарата для лечения эпилептических спазмов, одобренных Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (Food and Drug Administration – FDA) – это адренокортикотропный гормон (АКТГ) и вигабатрин [33]. Следует отметить, что вигабатрин в настоящее время не зарегистрирован в Российской Федерации. Ранее Европейский консенсус по лечению эпилепсии у детей предлагал первым использовать вигабатрин при инфантильных спазмах любой этиологии, а уже затем использовать адренокортикотропный гормон (АКТГ) [34]. В настоящий момент предпочтение отдается именно гормональной терапии, как стартовой, в силу ее большей эффективности [23]. Поскольку вопросам гормональной терапии посвящена отдельная статья, недавно нами опубликованная, мы в данном обзоре не останавливаемся ни на выборе препарата, ни на дозах, ни на вопросах продолжительности гормонального лечения [35]. Если гормональная терапия не эффективна в течение двух недель, препаратом выбора является вигабатрин (в РФ он не зарегистрирован). Он же является начальной терапией при синдроме Веста у больных туберозным склерозом [36]. По механизму действия вигабатрин является селек-

тивным необратимым ингибитором трансаминазы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), то есть приводит к увеличению содержания ГАМК — основного тормозного медиатора в головном мозге. Начальная доза препарата составляет 50 мг/кг/сут. с увеличением дозы на 50 мг/кг/сут. каждые 48 ч, максимально — до 200 мг/кг. Поддерживающая доза — 100-150 мг/кг/сут., разделенная на два приема [37]. Не существует единого мнения касательно длительности приема вигабатрина: ряд экспертов рекомендуют длительность приема несколько месяцев из-за боязни риска развития концентрического сужения полей зрения, в то время как другие подходят к данному вопросу менее жестко, и иногда препарат принимается длительно (годами), особенно при туберозном склерозе [36]. Побочные явления при приеме вигабатрина представлены в **таблице 5**.

Существует мнение о том, что концентрическое сужение полей зрения при приеме вигабатрина связано со снижением содержания таурина в головном мозге, однако в исследовании Spelbrink E.M. et al. уровень таурина оставался в пределах нормы [39]. Отмечается дозозависимый характер этого побочного эффекта [40]. В исследовании Origlieri C. et al. (2016) концентрическое сужение полей зрения отмечалось у детей, получавших вигабатрин в дозе 1500 г/сут. [41]. В литературе появились данные о токсическом действии вигабатрина на базальные ганглии, которое выявляется изменениями сигнала в них на МРТ головного мозга, что может объяснять неврологические и психические нарушения, возникающие при приеме препарата [42].

В проведенном многоцентровом рандомизированном исследовании, в котором приняли участие 102 больницы в Австралии, Германии, Новой Зеландии, Швейцарии и Великобритании, провели оценку эффективности одномоментного назначения вигабатрина и гормональной терапии. По данным исследования, одновременное назначение препаратов приводило к более быстрому эффекту [43]. Учитывая высокую стоимость и труднодоступность вигабатрина, по данным отечественной и иностранной литературы, предпринимаются попытки применения альтернативной антиэпилептической терапии синдрома Веста. В качестве альтернативных препаратов

применяют вальпроевую кислоту, топирамат, леветирacetам, зонисамид, кетогенную диету. Эффективность их применения, по разным источникам, колеблется от полной неэффективности до 40% прекращения приступов [44-46].

Одной из редких причин инфантильных спазмов является генетическая пиридоксинавая недостаточность. Для подтверждения диагноза проводится проба с введением 100 мг пиридоксина внутривенно. Немедленная нормализация ЭЭГ предполагает пиридоксин-зависимую эпилепсию. Лечение таких пациентов основано на пероральном приеме больших доз пиридоксина в течение жизни [47].

Прогноз

Несмотря на успехи, достигнутые в лечении синдрома Веста, прогноз его остается весьма неблагоприятным. По данным Wilmshurst J.M. (2017), при оценке долгосрочного прогноза 150 детей с инфантильными спазмами получены следующие результаты: 22% умерли, 16% имеют нормальное развитие, у 34% отмечаются выраженные психомоторные нарушения. У 55% в дальнейшем развились другие типы приступов [23]. Такой прогноз связан с ранним началом, длительным временем существования спазмов и наличием задержки развития в начале эпилепсии. При неблагоприятном исходе возможна трансформация синдрома Веста в синдром Леннокса-Гасто [30]. Дети с «криптогенным» синдромом имели лучший прогноз [24]. В исследовании Altunel A. et al. (2015) наиболее благоприятный прогноз имели дети с дебютом спазмов позже 3 мес. и ранним началом терапии — менее 6 мес. от начала ИС. У пациентов с задержкой лечения более 11 мес. исследователи не отмечали позитивного эффекта в отношении развития детей, несмотря на прекращение ИС [49].

Таким образом, прогноз синдрома Веста зависит от этиологии заболевания, возраста дебюта спазмов и своевременности начала терапии. Авторам представляется, что в нашей стране существуют проблемы с ранней диагностикой и адекватной терапией (особенно гормональной) синдрома Веста. Одним из путей решения проблемы является разработка российских рекомендаций по диагностике и лечению этой тяжелой эпилептической энцефалопатии.

Литература:

1. Auvin S., Cilio M.R., Vezzani A. Current understanding and neurobiology of epileptic encephalopathies. DOI: 10.1016/j.nbd.2016.03.007.
2. Сайт Международной Лиги по борьбе с эпилепсией. Раздел EpilepsyDiagnosis.org. Подраздел West syndrome. <https://www.epilepsydiagnosis.org/seizure/epileptic-spasms-overview.html>. Дата обращения: 11.04.2017.
3. Мухин К. Ю., Миронов М. Б. Эпилептические спазмы. Русский журнал детской

неврологии. 2014; 9 (4): 20-29.

- DOI:10.17650/2073-8803-2014-9-4-20-29.
4. Iype M., Puthuvathra Abdul Mohammed Kunju, Geetha Saradakutty, Devi Mohan, and Shahanaz Ahamed Mohammed Khan. The early electroclinical manifestations of infantile spasms: A video EEG study. Ann Indian Acad Neurol. 2016 Jan-Mar; 19 (1): 52-57.
5. Iype M., Kunju P. A., Saradakutty G., Mohan D., Khan S. A. The early electroclinical manifestations of infantile spasms: A video EEG study. Ann Indian Acad Neurol. 2016 Jan-Mar; 19 (1): 52-7. DOI: 10.4103/0972-2327.168627.

6. Howell K.B., Harvey A. S., Archer J.S. Epileptic encephalopathy: use and misuse of a clinically and conceptually important concept. Epilepsia. 2016; 57 (3): 343-7.
7. Pavone P., Striano P., Falsaperla R., Pavone L., Ruggieri M. Management of infantile spasms. Transl Pediatr. 2015 Oct; 4 (4): 260-70. DOI: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.09.01.
8. Koder H., Ohba C., Kato M., Maeda T., Araki K., Tajima D., Matsuo M., Hino-Fukuyo N., Kohashi K., Ishiyama A., Takeshita S., Motoi H., Kitamura T., Kikuchi A., Tsurusaki Y., Nakashima M., Miyake N., Sasaki M., Kure S.,

- Haginoya K., Saitsu H., Matsumoto N. De novo GABRA1 mutations in Ohtahara and West syndromes. *Epilepsia*. 2016 Apr; 57 (4): 566-73. DOI: 10.1111/epi.13344.
9. Taghdiri M. M., Nemati H. Infantile spasm: a review article. *Iran J Child Neurol*. 2014 Summer; 8 (3): 1-5.
 10. Munakata M., Togashi N., Sakamoto O., Haginoya K., Kobayashi Y., Onuma A., Iinuma K., Kure S. Reduction in glutamine/ glutamate levels in the cerebral cortex after adrenocorticotrophic hormone therapy in patients with west syndrome. *Tohoku J Exp Med*. 2014; 232 (4): 277-83.
 11. Feng S., Ma S., Jia C., Su Y., Yang S., Zhou K., Liu Y., Cheng J., Lu D., Fan L., Wang Y. Sonic hedgehog is a regulator of extracellular glutamate levels and epilepsy. *EMBO Rep*. 2016 May; 17 (5): 682-94. DOI: 10.15252/embr.201541569.
 12. Frost JD Jr¹, Hrachovy R.A. Pathogenesis of infantile spasms: a model based on developmental desynchronization. *J Clin Neurophysiol*. 2005 Jan-Feb; 22(1):25-36.
 13. Li-Rong Shao, Carl E Stafstrom. Pediatric epileptic encephalopathies. Pathophysiology and animal models. 2016; 5 (4): 2-12.
 14. Elaine C. Wirrell, Renee A., Shellhaas, Charuta Joshi, Cynthia Keator, Shilpi Kumar, Wendy G. How should children with West syndrome be efficiently and accurately investigated? Results from the National Infantile Spasms Consortium. Mitchell, and Pediatric Epilepsy Research Consortium (PERC). *Epilepsia*. 2015; 56 (4): 617-625. DOI: 10.1111/epi.12951.
 15. d'Orsi G., Demajo V., Minervini M. G. Adult epileptic spasms: a clinical and video-polygraphic study. *Epileptic Disord*. 2007 Sep; 9 (3): 276-83. Epub 2007 Sep 20.
 16. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G., et al. ILAE classification of the epilepsies. Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* (in press 2017).
 17. 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
 18. Yilmaz S., Tekgul H., Serdaroglu G., Akcay A., Gokben S. Evaluation of ten prognostic factors affecting the outcome of West syndrome. *Acta Neurol Belg*. 2016 Dec; 116 (4): 519-527. Epub 2016 Feb 5.
 19. Xue J., Qian P., Li H., Yang H., Liu X., Zhang Y., Yang Z. Atonic elements combined or uncombined with epileptic spasms in infantile spasms. *Clin Neurophysiol*. 2017 Jan; 128 (1): 220-226. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.11.008. Epub 2016 Nov 20.
 20. Gurkas E., et al. Sleep-Wake Distribution and Circadian Patterns of Epileptic Seizures in Children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016 Apr 13; 20 (4): 549-554.
 21. Pavone P., Striano P., Falsaperla R., Pavone L., Ruggieri M. Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: what we know in 2013. *Brain Dev*. 2014 Oct; 36 (9): 739-51. doi: 10.1016/j.braindev.2013.10.008.
 22. Wilmshurst J. M., Roland C. Ibekwe and Finbar J. K. O'Callaghan. Epileptic spasms – 175 years on: Trying to teach an old dog new tricks. Sunday, January 1, 2017.
 23. Gul Mert G., Herguner M. O., Incecik F., Altunbasak S., Sahan D., Unal I. Risk factors affecting prognosis in infantile spasm. *Int J Neurosci*. 2017 Mar 29; 1-7. DOI: 10.1080/00207454.2017.1289379.
 24. Айкарди Жан. Заболевания нервной системы у детей. 2013; 2: 660-667.
 25. Teresa Rand' o, Adina Bancalé, Giovanni Baranello, Margherita Bini, et al. Visual Function in Infants with West Syndrome: Correlation with EEG Patterns. *Epilepsia*. 2004; 45 (7): 781-786.
 26. Baranello G., Rando T., Bancalé A., et al. Auditory attention at the onset of West syndrome: Correlation with EEG patterns and visual function *Brain & Development*. 2006; 28: 293-299.
 27. Gastaut H., Roger J., Soulayrol R., Salamon G., Regis H., Lob H. Infantile myoclonic encephalopathy with hypsarrhythmia (West's syndrome) and Bourneville's tuberous sclerosis. *J Neurol Sci*. 1965 Mar – Apr; 2(2):140-60.
 28. Hrachovy R. A., Frost JD Jr, Kellaway P. Hypsarrhythmia: variations on the theme. *Epilepsia*. 1984 Jun; 25(3):317-25.
 29. Мухин К. Ю., Петрухин А. С., Холин А. А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М Арт.Сервис.Лтд.; Санкт-Петербург; 2011 г. 680 стр
 30. Айвазян С. О. Эволюция припадков и ЭЭГ характеристик при ранних детских формах эпилепсии. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М. 1999.
 31. Pramote Laoprasert. Atlas of Pediatric EEG. 2011.
 32. Philipp H., Wohlrab G., Bettendorf U., Bursiak P., Kluger G., Strobl K., Bast T. Electroencephalographic evolution of hypsarrhythmia: toward an early treatment option. *Epilepsia*. 2008 Nov; 49 (11): 1859-64. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01715.x.
 33. Сайт ассоциации по детской неврологии. Раздел: Информация по инфантильным спазмам. <http://www.childneurologyfoundation.org/disorders/infantile-spasms>. Дата обращения: 11.04.2016.
 34. Wheless J. W., Clarke D. F., Arzimanoglou A., Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord*. 2007; 9: 353-412.
 35. Белоусова Е. Д., Шулякова И. В., Охалкина Т. Г. Гормональная терапия синдрома Веста. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 9-2. С. 61-66. DOI: 10.17116/jnevro20161169261-66
 36. Белоусова Е. Д., Дорофеева М. Ю., Охалкина Т. Г. Лечение эпилепсии при туберозном склерозе. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 2: 37-42.
 37. Moavero R., Marciano S., Graziola F., Curatolo P. Combined targeted treatment in early onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2016 Jan 13; 5: 13-6. DOI: 10.1016/j.ebcr.2015.12.001.
 38. Kayani S., Sirsi D. The safety and tolerability of newer antiepileptic drugs in children and adolescents. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2012 Mar 8; 4:51-63. doi: 10.4137/JCNSD.S509
 39. Spelbrink E. M., Mabud T. S., Reimer R., Porter B. E. Plasma taurine levels are not affected by vigabatrin in pediatric patients. *Epilepsia*. 2016 Aug; 57 (8): e168-72. DOI: 10.1111/epi.13447.
 40. Riikonen R., Renner-Primec Z., Carmant L., Dorofeeva M., Hollody K., Szabo I., Krajnc B. S., Wohlrab G., Sorri I. Does vigabatrin treatment for infantile spasms cause visual field defects? An international multicentre study. *Dev Med Child Neurol*. 2015 Jan; 57 (1): 60-7.
 41. Origlieri C., Geddie B., Karwoski B., Berl M. M., Elling N., McClintock W., Alexander J., Bazemore M., de Beaufort H., Hutcheson K., Miller M., Taylormoore J., Jaafar M. S., Madigan W. Optical coherence tomography to monitor vigabatrin toxicity in children. *J AAPOS*. 2016 Apr; 20 (2): 136-40. DOI: 10.1016/j.jaapos.2015.10.020.
 42. Fernandez-Garcia M. A., Garcia-Penas J. J., Gomez-Martin H., Perez-Sebastian I., Garcia-Esparza E., Sirvent-Cerda S. Reversible alterations in the neuroimages associated with vigabatrine treatment in infants with epileptic spasms. *Rev Neurol*. 2017 Feb 16; 64 (4): 169-174.
 43. O'Callaghan F. J., Edwards S. W., Alber F. D., Hancock E., Johnson A. L., Kennedy C. R., Likeman M., Lux A. L., Mackay M., Mallick A. A., Newton R. W., Nolan M., Pressler R., Rating D., Schmitt B., Verity C. M., Osborne J. P. Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2017 Jan; 16 (1): 33-42. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30294-0. Epub 2016 Nov 10.
 44. Bachman D. S. Use of valproic acid in treatment of infantile spasms. *Arch Neurol*. 1982 Jan; 39 (1): 49-52.
 45. Rajaraman R., Lay J., Alayari A., Anderson K., Sankar R., Hussain S. A. Prevention of infantile spasms relapse: Zonisamide and topiramate provide no benefit. *Epilepsia*. 2016 Aug; 57 (8): 1280-7. DOI: 10.1111/epi.13442. Epub 2016 Jun 17.
 46. Song J. M., Hahn J., Kim S. H., Chang M. J. Efficacy of Treatments for Infantile Spasms: A Systematic Review. *Clin Neuropharmacol*. 2017 Mar/Apr; 40 (2): 63-84. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000200.
 47. Riikonen R., Mankinen K., Gaily E. Long-term outcome in pyridoxine – responsive infantile epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015 Nov; 19 (6): 647-51. DOI: 10.1016/j.ejpn.2015.08.001.
 48. Wilmshurst J. M., Ibekwe R. C., O'Callaghan F. J. Epileptic spasms – 175 years on: Trying to teach an old dog new tricks. *Seizure*. 2017 Jan; 44:81-86. doi: 10.1016/j.seizure.2016.11.021
 49. Altunel A., Sever A., Altunel E. Ö. Hypsarrhythmia paroxysm index: A tool for early prediction of infantile spasms. *Epilepsy Res*. 2015 Mar; 111: 54-60. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2015.01.005.

References:

1. Auvin S., Cilio M.R., Vezzani A. Current understanding and neurobiology of epileptic encephalopathies. DOI: 10.1016/j.nbd.2016.03.007.
2. International League against Epilepsy (ILAE) official site; EpilepsyDiagnosis.org; West syndrome. <https://www.epilepsydiagnosis.org/seizure/epileptic-spasms-overview.html>. Accessed: 11.04.2017.
3. Mukhin K. Yu., Mironov M. B. Epileptic spasms. *Russkii zhurnal detskoi nevrologii*. 2014; 9 (4): 20-29. DOI:10.17650/2073-8803-2014-9-4-20-29.
4. Iype M., Puthuvathra Abdul Mohammed Kunju, Geetha Saradakutty, Devi Mohan, and Shahanaz Ahmed Mohammed Khan. The early electroclinical manifestations of infantile spasms: A video EEG study. *Ann Indian Acad Neurol*. 2016 Jan-Mar; 19 (1): 52-57.
5. Iype M., Kunju P. A., Saradakutty G., Mohan D., Khan S. A. The early electroclinical manifestations of infantile spasms: A video EEG study. *Ann Indian Acad Neurol*. 2016 Jan-Mar; 19 (1): 52-7. DOI: 10.4103/0972-2327.168627.
6. Howell K. B., Harvey A. S., Archer J. S. Epileptic encephalopathy: use and misuse of a clinically and conceptually important concept. *Epilepsia*. 2016; 57 (3): 343-7.
7. Pavone P., Striano P., Falsaperla R., Pavone L., Ruggieri M. Management of infantile spasms. *Transl Pediatr*. 2015 Oct; 4 (4): 260-70. DOI: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.09.01.
8. Kodera H., Ohba C., Kato M., Maeda T., Araki K., Tajima D., Matsuo M., Hino-Fukuyo N., Kohashi K., Ishiyama A., Takeshita S., Motoi H., Kitamura T., Kikuchi A., Tsurusaki Y., Nakashima M., Miyake N., Sasaki M., Kure S., Haginoya K., Saito H., Matsumoto N. De novo GABRA1 mutations in Ohtahara and West syndromes. *Epilepsia*. 2016 Apr; 57 (4): 566-73. DOI: 10.1111/epi.13344.
9. Taghdiri M. M., Nemati H. Infantile spasm: a review article. *Iran J Child Neurol*. 2014 Summer; 8 (3): 1-5.
10. Munakata M., Togashi N., Sakamoto O., Haginoya K., Kobayashi Y., Onuma A., Iinuma K., Kure S. Reduction in glutamine/glutamate levels in the cerebral cortex after adrenocorticotrophic hormone therapy in patients with west syndrome. *Tohoku J Exp Med*. 2014; 232 (4): 277-83.
11. Feng S., Ma S., Jia C., Su Y., Yang S., Zhou K., Liu Y., Cheng J., Lu D., Fan L., Wang Y. Sonic hedgehog is a regulator of extracellular glutamate levels and epilepsy. *EMBO Rep*. 2016 May; 17 (5): 682-94. DOI: 10.15252/embr.201541569.
12. Li-Rong Shao, Carl E Stafstrom. Pediatric epileptic encephalopathies. *Pathophysiology and animal models*. 2016; 5 (4): 2-12.
13. Elaine C. Wirrell, Renee A. Shellhaas, Charuta Joshi, Cynthia Keator, Shilpi Kumar, Wendy G. How should children with West syndrome be efficiently and accurately investigated? Results from the National Infantile Spasms Consortium. Mitchell, and Pediatric Epilepsy Research Consortium (PERC). *Epilepsia*. 2015; 56 (4): 617-625. DOI: 10.1111/epi.12951.
14. d'Orsi G., Demajo V., Minervini M. G. Adult epileptic spasms: a clinical and video-polygraphic study. *Epileptic Disord*. 2007 Sep; 9 (3): 276-83. Epub 2007 Sep 20.
15. Scheffer I. E., Berkovic S., Capovilla G., et al. ILAE classification of the epilepsies. Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* (in press 2017).
16. 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
17. Yilmaz S., Tekgul H., Serdaroglu G., Akcay A., Gokben S. Evaluation of ten prognostic factors affecting the outcome of West syndrome. *Acta Neurol Belg*. 2016 Dec; 116 (4): 519-527. Epub 2016 Feb 5.
18. Xue J., Qian P., Li H., Yang H., Liu X., Zhang Y., Yang Z. Atonic elements combined or uncombined with epileptic spasms in infantile spasms. *Clin Neurophysiol*. 2017 Jan; 128 (1): 220-226. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.11.008. Epub 2016 Nov 20.
19. Gurkas E., et al. Sleep-Wake Distribution and Circadian Patterns of Epileptic Seizures in Children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016 Apr 13; 20 (4): 549-554.
20. Pavone P., Striano P., Falsaperla R., Pavone L., Ruggieri M. Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: what we know in 2013. *Brain Dev*. 2014 Oct; 36 (9): 739-51. DOI: 10.1016/j.braindev.2013.10.008.
21. Wilmshurst J. M., Roland C Ibekwe and Finbar J. K. O'Callaghan. Epileptic spasms – 175 years on: Trying to teach an old dog new tricks. Sunday, January 1, 2017.
22. Gul Mert G., Herguner M. O., Incecik F., Altunbasak S., Sahan D., Unal I. Risk factors affecting prognosis in infantile spasm. *Int J Neurosci*. 2017 Mar 29; 1-7. DOI: 10.1080/00207454.2017.1289379.
23. Aikardi Zhan. Diseases of the nervous system in children [Zabolevaniya nervnoi sistemy u detei (in Russian)]. 2013; 2: 660-667.
24. Teresa Rand'ò, Adina Bancalè, Giovanni Baranello, Margherita Bini, et al. Visual Function in Infants with West Syndrome: Correlation with EEG Patterns. *Epilepsia*. 2004; 45 (7): 781-786.
25. Baranello G., Rando T., Bancalè A., et al. Auditory attention at the onset of West syndrome: Correlation with EEG patterns and visual function Brain & Development. 2006; 28: 293-299.
26. Gastaut H., Roger J., Soulayrol R., Salamon G., Regis H., Lob H. Infantile myoclonic encephalopathy with hypsarrhythmia (West's syndrome) and Bournville's tuberous sclerosis. *J Neuro Sci*. 1965 Mar– Apr; 2(2): 140-60.
27. Hrachovy R. A., Frost J. D. Jr, Kellaway P. Hypsarrhythmia: variations on the theme. *Epilepsia*. 1984 Jun; 25(3): 317-25.
28. Mukhin K. Yu., Petrukhin A. S., Kholin A. A. Epileptic encephalopathies and encephalopathic-like syndromes [Epilepticheskie encefalopatii i shogie syndromy u detei]. 2011; 95-157. M Art. servis. Ltd.; (in Russian)]Sankt-Peterburg ; 2011 г. : 680 s
29. Aivazyan S. O. Evolution of seizures and EEG characteristics in early childhood epilepsy PhD diss. [Evolyutsiya pripadkov i EEG kharakteristik pri rannikh detskikh formakh epilepsii. Avtoref. diss. ...kand. med. Nauk (in Russian)]. Moscow. 1999.
30. Pramote Laoprasert. Atlas of Pediatric EEG. 2011.
31. Philippi H., Wohlrab G., Bettendorf U., Borusiak P., Kluger G., Strobl K., Bast T. Electroencephalographic evolution of hypsarrhythmia: toward an early treatment option. *Epilepsia*. 2008 Nov; 49 (11): 1859-64. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01715.
32. Pediatric Neurology Association official site; Information on infantile spasms. <http://www.childneurologyfoundation.org/disorders/infantile-spasms>. Accessed: 11.04.2017.
33. Wheless J. W., Clarke D. F., Arzimanoglou A., Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord*. 2007; 9: 353-412.
34. Belousova E. D., Shulyakova I. V., Okhapkina T. G. Hormonal treatment in West syndrome. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2016; 116 (9-2): 61-66.
35. Moavero R., Marciano S., Graziola F., Curatolo P. Combined targeted treatment in early onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2016 Jan 13; 5: 13-6. DOI: 10.1016/j.ebcr.2015.12.001.
36. Kayani S., Sirsi D. The safety and tolerability of newer antiepileptic drugs in children and adolescents. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2012 Mar 8; 4: 51-63. doi: 10.4137/JCNSD.S509
37. Spelbrink E. M., Mabud T. S., Reimer R., Porter B. E. Plasma taurine levels are not affected by vigabatrin in pediatric patients. *Epilepsia*. 2016 Aug; 57 (8): e168-72. DOI: 10.1111/epi.13447.
38. Riikonen R., Renner-Primec Z., Carmant L., Dorofeeva M., Hollody K., Szabo I., Krajnc B. S., Wohlrab G., Sorri I. Does vigabatrin treatment for infantile spasms cause visual field defects? An international multicentre study. *Dev Med Child Neurol*. 2015 Jan; 57 (1): 60-7.
39. Origlieri C., Geddie B., Karwoski B., Beri M. M., Elling N., McClintock W., Alexander J., Bazemore M., de Beaufort H., Hutcheson K., Miller M., Taylormoore J., Jaafar M. S., Madigan W. Optical coherence tomography to monitor vigabatrin toxicity in children. *J AAPOS*.

- 2016 Apr; 20 (2): 136-40. DOI: 10.1016/j.jaapos.2015.10.020.
42. Fernandez-Garcia M.A., Garcia-Penas J.J., Gomez-Martin H., Perez-Sebastian I., Garcia-Esparza E., Sirvent-Cerda S. Reversible alterations in the neuroimages associated with vigabatrin treatment in infants with epileptic spasms. *Rev Neurol*. 2017 Feb 16; 64 (4): 169-174.
 43. O'Callaghan F.J., Edwards S.W., Alber F.D., Hancock E., Johnson A.L., Kennedy C.R., Likeman M., Lux A.L., Mackay M., Mallick A.A., Newton R.W., Nolan M., Pressler R., Rating D., Schmitt B., Verity C.M., Osborne J.P. Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2017 Jan; 16 (1): 33-42. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30294-0. Epub 2016 Nov 10.
 44. Bachman D.S. Use of valproic acid in treatment of infantile spasms. *Arch Neurol*. 1982 Jan; 39 (1): 49-52.
 45. Rajaraman R.R., Lay J., Alayari A., Anderson K., Sankar R., Hussain S.A. Prevention of infantile spasms relapse: Zonisamide and topiramate provide no benefit. *Epilepsia*. 2016 Aug; 57 (8): 1280-7. DOI: 10.1111/epi.13442. Epub 2016 Jun 17.
 46. Song J.M., Hahn J., Kim S.H., Chang M.J. Efficacy of Treatments for Infantile Spasms: A Systematic Review. *Clin Neuropharmacol*. 2017 Mar/Apr; 40 (2): 63-84. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000200.
 47. Riikonen R., Mankinen K., Gaily E. Long-term outcome in pyridoxine – responsive infantile epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015 Nov; 19 (6): 647-51. DOI: 10.1016/j.ejpn.2015.08.001.
 48. Wilmshurst J.M., Ibekwe R.C., O'Callaghan F.J. Epileptic spasms — 175 years on: Trying to teach an old dog new tricks. *Seizure*. 2017 Jan; 44:81-86. doi: 10.1016/j.seizure.2016.11.021
 49. Altunel A., Sever A., Altunel E.Ö. Hypsarrhythmia paroxysm index: A tool for early prediction of infantile spasms. *Epilepsy Res*. 2015 Mar; 111: 54-60. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2015.01.005.

Сведения об авторах:

Охапкина Татьяна Григорьевна – младший научный сотрудник отдела психоневрологии и эпилептологии НИКИ педиатрии имени Ю. Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: stranger.2688@mail.ru.

Горчанова Зарета Казбулатовна – к.м.н., врач-невролог отделения видео-ЭЭГ-мониторинга отделения психоневрологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997.

Шулякова Ирина Валерьевна – к.м.н., врач-невролог отделения психоневрологии №2 НИКИ педиатрии имени Ю. Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: irina-shulyakova@mail.ru.

Ильина Елена Степановна – к.м.н., зав. психоневрологическим отделением №2 ФГБУ «РДКБ» МЗ РФ. Адрес: Ленинский пр-т, 117, Москва, Россия, Р 119571. E-mail: pno2.rdkb@gmail.ru.

Мичурина Елена Сергеевна, врач невролог отделения психоневрологии №2 ФГБУ «РДКБ» МЗ РФ. Адрес: Ленинский пр-т, 117, Москва, Россия, Р 119571. E-mail: dr.michurina@gmail.com.

Белюсова Елена Дмитриевна – д.м.н., профессор, руководитель отдела психоневрологии и эпилептологии НИКИ педиатрии имени Ю. Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: ebelousova@inbox.ru.

About the authors:

Okhapkina Tatiana Grigoryevna – Junior Researcher, the Department of Psychoneurology and Epileptology, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Health Ministry of Russian Federation. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail: stranger.2688@mail.ru.

Gorchanova Zareta Kazbulatovna – neurologist, the Department of Psychoneurology, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Health Ministry of Russian Federation. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997.

Shuljakova Irina Valerievna, neurologist, the Department of Psychoneurology, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Health Ministry of Russian Federation. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail: irina-shulyakova@mail.ru.

Irina Elena Stepanovna – Head, the Department of Psychoneurology, Russian Children's Clinical Hospital, Health Ministry of Russian Federation. Address: Leninskii pr-t, 117, Moscow, Russia, 119571. E-mail: pno2.rdkb@gmail.ru.

Michurina Elena Sergeevna – neurologist, the Department of Psychoneurology, Russian Children's Clinical Hospital, Health Ministry of Russian Federation. Address: Leninskii pr-t, 117, Moscow, Russia, 119571. E-mail: dr.michurina@gmail.com.

Belousova Elena Dmitrievna, Head, the Department of Psychoneurology and Epileptology, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Health Ministry of Russian Federation. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail: ebelousova@inbox.ru.

РЕЗОЛЮЦИЯ

**круглого стола с участием экспертов в области лечения
эпилепсии и руководителей Комитета здравоохранения
Ленинградской области в рамках**

**Всероссийской
медико-социальной программы**

«Внимание – эпилепсия!»

(21 апреля 2017 г., Санкт-Петербург)

Цели круглого стола:

- оценка состояния служб оказания помощи больным эпилепсией на всех этапах;
- обсуждение основных перспектив и направлений развития специализированной помощи больным эпилепсией в Ленинградской области;
- обсуждение вопроса взаимодействия детской и взрослой служб помощи больным эпилепсией на уровне ЛПУ, города и области;
- обсуждение внедрения медико-социальной программы «Внимание – эпилепсия!» в структуру оказания помощи пациентам с эпилепсией в Ленинградской области.

Эпилепсия – это хроническое заболевание нервной системы, одна из наиболее распространенных медико-социальных проблем здравоохранения. По данным Европейской комиссии по эпилепсии, этим заболеванием страдает около 50 млн человек или 0,5-1% населения мира; не менее одного припадка в течение жизни переносят 5% населения; у 20-30% людей, страдающих эпилепсией, заболевание является пожизненным. В России, по данным Минздрава РФ, эпилепсия встречается с частотой от 1,1 до 8,9 случаев на 1000 человек. Риск возникновения эпилепсии зависит от возраста: наиболее часто болеют дети до 15 лет и взрослые старше 65 лет.

Повышение эффективности и качества помощи больным с эпилепсией, улучшение их социального функционирования и адаптации в обществе требуют комплексного подхода и участия различных структур здравоохранения. Прежде всего, нужны достоверные данные о заболеваемости и распространенности эпилепсии, оценка эффективности существующей системы учета пациентов, оценка модели оказания помощи на различных этапах: диагностики, лечения, реабилитации. Это особенно важно, так как эпилепсия, в значительной степени являясь социальной проблемой, требует комплексного

подхода, способного уменьшить уровень инвалидизации и социального бремени для здравоохранения и общества. Несмотря на достижения современной фармакологии, в лечении эпилепсии до сих пор остается много нерешенных вопросов. От 60 до 90% больных в России не достигают ремиссии. Отсутствует четкая преемственность в лекарственном обеспечении при переходе из детской во взрослую сеть, не всегда происходит обеспечение льготного населения адекватной постоянной лекарственной терапией из-за проблем с льготным обеспечением. Данная проблема является наиболее значимой, так как эпилепсия – не только одно из наиболее частых и тяжелых заболеваний, но также потенциально излечимое заболевание нервной системы, позволяющее пациентам вести социально-активную жизнь.

Наиболее остро проблема подбора терапии и возможности контроля приступов стоит у пациентов с резистентными формами эпилепсии как во взрослой, так и в детской практике, особенно когда такие пациенты переходят к взрослым эпилептологам. Отдельного внимания заслуживают пациенты с большим стажем заболевания, получающие в течение многих лет «старые», менее эффективные препараты с большим количеством нежелательных эффектов. Кроме того, значительной части первичных пациентов (около 50% от всех взрослых больных) назначают начальное лечение с препаратов, не обладающих широким спектром действия, вызывающих тяжелые побочные эффекты, изменения в когнитивной и поведенческой сферах, то есть без учета индивидуальных характеристик каждого конкретного человека, а именно – стереотипно, в результате недостаточной информированности врачей о возможностях современной терапии. Для улучшения помощи пациентам с эпилепсией, повышения качества их жизни и внедрения современных методов диагностики и лечения эпилепсии в 2013 г. Российской противозепилептической лигой (РПЭЛ)

инициирована медико-социальная программа «Внимание – эпилепсия!».

По результатам круглого стола эксперты обращают внимание руководства Комитета здравоохранения Ленинградской области на необходимость осуществления следующих мер:

1. Разработать и утвердить «Порядок оказания помощи больным с эпилепсией» с организацией в Ленинградской области эпилептологического центра (кабинета) в рамках оказания специализированной неврологической помощи с расчетом кадрового состава и нагрузки в час на приеме. Кроме того, в рамках «Порядка оказания помощи больным с эпилепсией» необходимо разработать «Положение об амбулаторно-поликлиническом подразделении, оказывающем первичную помощь пациентам с эпилепсией».

2. Улучшить доступность оказания медицинской помощи пациентам, страдающим эпилепсией, за счет увеличения штата специалистов, прошедших тематическое усовершенствование по эпилептологии на базе крупных многопрофильных областных ЛПУ (ЛОГБУЗ «Детская клиническая больница», ГБУЗ ЛОКБ) из расчета 1 ставка на 500 000 населения.

3. Внедрить в стандарты работы эпилептологических кабинетов «Эпикриз для передачи пациентов, достигших 18 лет, из детской сети во взрослую практику», разработанный на заседании рабочей группы Российской Противозепилептической Лиги (Резолюция от 07 октября 2016 г., Сочи).

4. Следовать рекомендациям Российской Противозепилептической Лиги, которые помогут оптимизировать помощь пациентам с эпилепсией, что позволит добиться в большинстве случаев длительной и стабильной ремиссии. При выборе терапии следует отдавать предпочтение современным, высокоэффективным препаратам пролонгированного действия, в т.ч. и гранулированным формам, с подтвержденной эффективностью, предназначенным для всех категорий больных, в т.ч. для пациентов с нарушениями глотания. Необходимо придерживаться рекомендаций Международной Противозепилептической Лиги о первой очереди выбора противозепилептической терапии.

5. Для оптимизации лекарственной терапии принимать во внимание расчеты, основанные не только на стоимости лекарственного средства, но и на фармакоэкономической целесообразности, учитывающей как прямые, так и косвенные расходы.

6. Сохранять пациентов на эффективной терапии, назначенной эпилептологом, неврологом, психиатром. Согласно рекомендациям Российской Противозепилептической Лиги, у больного в ремиссии следует избегать любой замены препарата (оригинального на дженерик, дженерика на дженерик и дженерика на оригинальный).

7. Начало терапии эпилепсии должно осуществляться специалистом в области эпилептологии, ока-

зывающим неврологическую или психиатрическую помощь после установления диагноза эпилепсия.

8. Создать на территории Ленинградской области Областную школу для пациентов, страдающих эпилепсией, и их родственников, с учетом разности в потребностях пациентов в зависимости от возраста (организовать общие и отдельные курсы для детей и взрослых).

9. Использовать возможности СМИ в просветительских и образовательных программах для пациентов, страдающих эпилепсией и их родственников.

10. Проводить дополнительное образование врачей (неврологов, психиатров, нейрофизиологов, терапевтов и педиатров) Ленинградской области по эпилептологии на постоянной основе, в т.ч. в рамках действующей Всероссийской Медико-социальной программы «Внимание – эпилепсия!». Сформировать образовательную программу для врачей первичного звена с целью улучшения качества диагностики и оказания помощи пациентам с эпилепсией на региональном уровне.

11. Довести резолюцию до сведения всех неврологов, психиатров и педиатров Ленинградской области.

Участники круглого стола:

Авакян Г.Н. – заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, председатель Российской Противозепилептической Лиги, член Президиума Правления Всероссийского общества неврологов;

Бурд С.Г. – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ;

Гузев В.И. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет». Главный внештатный детский специалист Минздрава России по специальности «неврология», член Президиума Правления Всероссийского общества неврологов;

Киссин М.Я. – д.м.н., профессор кафедры психиатрии и наркологии СПбГМУ, заведующий Городским Эпилептологическим Центром;

Зеленькова Л.А. – врач высшей категории по специальности «неврология», главный внештатный детский невролог Комитета по здравоохранению Ленинградской области, заведующая психоневрологическим отделением ЛОГБУЗ «Детская клиническая больница»

Вольская Т.Е. – эпилептолог поликлиники Ленинградской областной больницы;

Заславский Л.Г. – главный невролог области, заведующий неврологическим отделением Ленинградской областной клинической больницы;

Катаева М.Ф. – эпилептолог поликлиники Ленинградской областной клинической больницы;

Хроленков Е.Н. – эпилептолог поликлиники Ленинградской областной клинической больницы.