

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КЫРГЫЗСКО-РОССИЙСКИЙ СЛАВЯНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

МЕДИЦИНСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Т.О. Мусабеева, А.И. Хамзина

ЭПИЛЕПСИЯ

Учебное пособие

Допущено Министерством образования и науки
Кыргызской Республики в качестве учебного пособия
для студентов высших учебных заведений

Бишкек 2017

УДК 616.853(075.8)
ББК 56.12
М 91

Рецензенты:

А.М. Мурзалиев, д-р мед. наук, профессор, академик НАН КР,
Т.А. Нелюбова, канд. мед. наук, доцент

Рекомендовано к изданию Ученым советом ГОУВПО КРСУ

Мусабекова Т.О., Хамзина А.И.

М 91 ЭПИЛЕПСИЯ: учеб. пособие. Бишкек: Изд-во КРСУ, 2017.
232 с.

ISBN 978-9967-19-452-6

Обобщены последние данные в области эпилептологии, вопросы терминологии, классификации, этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения эпилептических синдромов. Предназначено для студентов медицинских вузов, врачей послевузовского и дополнительного профессионального образования, также смежных специальностей.

М 4108110000-17

ISBN 978-9967-19-452-6

УДК 616.853(075.8)

ББК 56.12

© ГОУВПО КРСУ, 2017

© Мусабекова Т.О.,

Хамзина А.И., 2017

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	6
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	7
I. ИСТОРИЯ ЭПИЛЕПТОЛОГИИ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЭПИЛЕПСИИ	8
1.1. История эпилептологии.....	8
1.2. Эпидемиология эпилепсии	9
1.3. Вопросы стигматизации и социальные аспекты эпилепсии	11
II. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЭПИЛЕПСИИ	13
2.1. Этиология эпилепсии	13
2.2. Современные представления о патогенезе эпилепсии и эпилептических приступов.....	15
2.3. Связь эпилепсии с вегетативной нервной системой. Особенности показателей КИГ у детей с разными формами эпилепсии.....	22
III. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДЕФИНИЦИИ И КЛАССИФИКАЦИИ ЭПИЛЕПСИИ	33
3.1. Определение эпилепсии	33
3.2. Классификация эпилепсии.....	34
IV. ДИАГНОСТИКА ЭПИЛЕПСИИ.....	52
4.1. Основные этапы диагностики эпилепсии. Характеристика отдельных эпилептических приступов.....	52
4.2. Инструментальные методы исследования.....	63
4.3. Дифференциальная диагностика эпилепсии и пароксизмальных состояний неэпилептической природы	70
V. ЭПИЛЕПСИЯ И ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ.....	78
5.1. Детская абсансная эпилепсия	78
5.2. Юношеская абсансная эпилепсия	79

5.3. Эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами	80
5.4. Юношеская миоклоническая эпилепсия	81
5.5. Доброкачественная детская парциальная эпилепсия с центрально-височными пиками (роландическая эпилепсия).....	82
5.6. Идиопатическая парциальная эпилепсия с затылочными пароксизмами	84
5.7. Синдром Веста	87
5.8. Синдром Леннокса – Гасто	89
5.9. Эпилептическая энцефалопатия с продолжающейся спайк-волновой активностью в течение сна	91
5.10. Симптоматическая височная эпилепсия.....	94
5.11. Симптоматическая лобная эпилепсия.....	96
5.12. Epilepsia partialis continua.....	98
5.13. Эпилепсия и беременность	102
5.14. Посттравматическая эпилепсия.....	106
5.15. Эпилепсия при опухолях головного мозга	107
VI. ФЕБРИЛЬНЫЕ ПРИСТУПЫ	108
6.1. Фебрильные приступы, определение, этиология и патогенез.....	108
6.2. Связь фебрильных приступов и эпилепсии.....	114
6.3. Основные принципы диагностики и лечения детей с фебрильными приступами	117
6.4. Особенности клиники и показателей кардиоинтервалограммы у детей с фебрильными приступами	120
VII. ЛЕЧЕНИЕ ЭПИЛЕПСИИ.....	128
7.1. Общие принципы лечения эпилепсии	128
7.2. Понятие фармакорезистентной эпилепсии.....	138
7.3. Учащение приступов при приеме ПЭП	139
7.4. Проблема замены оригинальных ПЭП на генерики.....	142
7.5. Терапевтический лекарственный мониторинг	145
7.6. Кетогенная диета.....	146

7.7. Нейрохирургические и стимуляционные методы лечения эпилепсии	147
7.8. Эпилептический статус: определение и основные принципы лечения	149
VIII. РЕДКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ (СОБСТВЕННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ).....	163
8.1. Дебют синдрома MELAS с простых фебрильных судорог	163
8.2. Клинический случай Epilepsia partialis continua	166
8.3. Клинический случай синдрома FIRES.....	176
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	187
ЛИТЕРАТУРА.....	203

Предисловие

Эпилепсия – одно из наиболее значимых в медицинском, психологическом и социальном аспекте неврологических заболеваний. Согласно концептуальному определению Всемирной противоэпилептической лиги, эпилепсия – заболевание мозга, характеризующееся постоянной предрасположенностью к генерации приступов и их нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями (Epilepsia, 2005).

Высокая медицинская и социальная значимость эпилепсии обусловлена распространенностью заболевания, только в Европе этим недугом страдает около 6 млн человек, включая стигматизацию этих больных. В 1997 г. по инициативе ВОЗ, Всемирной противоэпилептической лиги, Всемирного бюро против эпилепсии развернута глобальная компания «Эпилепсия – из тени», направленная на улучшение понимания болезни, ведения и лечения больных, предотвращения заболевания.

Совершенствование ведения больных эпилепсией невозможно без объединения усилий неврологов, психиатров, педиатров, специалистов в области генетики, нейрофизиологии, биохимии, фармакологии, нейровизуализации, нейрохирургии и социальных дисциплин.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ILAE – International League Against Epilepsy (Международная противоэпилептическая лига)

ВПСП – возбуждающий постсинаптический потенциал

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГТКП – генерализованный тонико-клонический приступ

ДАЭ – детская абсансная эпилепсия

ДЦП – детский церебральный паралич

КИГ – кардиоинтервалограмма

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПДС – пароксизмальный деполяризационный сдвиг

ПЭП – противоэпилептический препарат

ФП – фебрильный приступ

ЭП – эпилептические приступы

ЭС – эпилептический статус

ЭЭГ – электроэнцефалография

ЮМЭ – юношеская миоклоническая эпилепсия

I. ИСТОРИЯ ЭПИЛЕПТОЛОГИИ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЭПИЛЕПСИИ

1.1. История эпилептологии

Самое раннее упоминание о генерализованном тонико-клоническом приступе было обнаружено более 3 000 лет назад в Месопотамии и связывалось с влиянием бога луны (Geller M.J., 1993). Эпилептические припадки были описаны и в других древних культурах, в том числе Китае, Египте и Индии. В древнеегипетском папирусе описывается эпилептический приступ у человека, имеющего в анамнезе травму головы (Longrigg, 2000; Pirkner, 1929; Eadie & Bladin, 2001). Непосредственно сам термин «эпилепсия» (epilepsis, epilepsia) впервые встречается в трудах Гиппократов, где он описывает болезнь мозга, проявляющуюся припадками. Известно, что Гиппократ написал первую книгу об эпилепсии почти 2 500 лет назад. Он отверг идеи относительно божественной этиологии эпилепсии и пришел к выводу, что причиной является чрезмерная флегматичность, которая приводит к ненормальной консистенции мозга. Но учения Гиппократов были забыты, и в период Средневековья божественная этиология стала вновь доминировать в представлениях об эпилептических припадках. Джон Хаулингс Джексон, вне всякого сомнения, является отцом современной эпилептологии. Его клинические наблюдения с 1861 по 1870 г. были подтверждены в экспериментальных отчетах Эдуарда Хитзига и Дэвида Ферье (Fritsch & Hitzig, 1870). В 1929 г. Бергер обнаружил, что электрические сигналы мозга могут быть записаны при помощи наложения электродов на кожу головы и в последующем электроэнцефалография (ЭЭГ) стала применяться для изучения и классификации эпилептических припадков.

Становление эпилептологии в России связано с именами А.Я. Кожевникова и В.М. Бехтерева. Впервые в 1894 г. А.Я. Кожевников выступил на заседании Московского общества не-

вропатологов и психиатров с докладом «Особая форма кортикальной эпилепсии» (*epilepsia corticalis sive partialis continua*) и подтвердил выдвинутое Джексоном положение о том, что эпилептический припадок отражает события, происходящие в сером веществе головного мозга, а именно в мозговой коре. В 1910 г. В.М. Бехтеревым на III съезде отечественных психиатров в Петербурге была учреждена «Русская лига для борьбы с эпилепсией», структура и задачи которой соответствовали Международной лиге по борьбе с эпилепсией, созданной 30 августа 1909 г. в Будапеште. Академик В.М. Бехтерев внес большой вклад в изучение эпилепсии, он впервые дал научное обоснование патогенеза и заложил основы комплексного подхода к диагностике и лечению данного заболевания. В исследованиях, проведенных под его руководством, была установлена важная роль сосудистого фактора и двигательной зоны мозговой коры в реализации судорожного припадка, подчеркивалось значение трудовой терапии, режима питания, труда и отдыха для больных эпилепсией, необходимость индивидуального подхода в лечении.

1.2. Эпидемиология эпилепсии

Эпилепсия занимает третье место среди органических болезней мозга и является одним из наиболее распространенных заболеваний в детском и подростковом возрасте (Никанорова М.Ю., Темин П.А. и др., 1999). Тем не менее понимание эпидемиологии эпилепсии до сих пор недостаточно, так как основной методологической проблемой в эпидемиологических исследованиях является точность диагноза. Кроме того, большинство больных эпилепсией не имеют активных клинических проявлений в начале заболевания, либо с момента установления диагноза эпилепсия находится в периоде ремиссии. Так, по данным Cockerell O.C., Johnson A.L., Sander J.W.S (1997), в результате проводимых в течение девяти лет исследований в Великобритании у 86 % пациентов наблюдалась ремиссия длительностью, как минимум, три года. Также немалую роль играет желание пациентов скрыть свой диагноз от окружающих и от врачей из опасения потери работы,

постановки на учет в психоневрологический диспансер, особенно в случае редких приступов.

Европейская комиссия Всемирной противэпилептической лиги (подкомиссия по европейским руководствам) при опубликовании результатов специального исследования помощи больным эпилепсией в разных странах Европы отметила, что, несмотря на различия, обусловленные социальными, географическими и другими особенностями стран, диапазон и характер проблемы заболеваемости одинаков (Malmgren K., Flink R., Guekht A.B et al., 2003). Так, общая заболеваемость эпилепсией в развитых странах составляет до 70 случаев на 100 000 населения в год (Christensen J., 2007; Ven E.K. et al., 2008). Существует небольшое число исследований из стран с низким уровнем дохода, которые показывают более высокую заболеваемость эпилепсией 100–190 случаев на 100 000 населения в год (Lavados J. et al., 1992). Согласно данным Rochester Epidemiology Project, ежегодная заболеваемость эпилепсией составляет 52,3 случая на 100 000 человек (Zarrelli M.M., Beghi E., Rocca W.A., Hauser W.A., 1999). Заболеваемость эпилепсией среди детей составляет в различных возрастных популяциях от 39 до 60 случаев на 100 000 населения в год (Hauser W.A., Haerer A.F., 2013).

Заболеваемость эпилепсией также зависит от демографических факторов, таких как возраст, пол, раса, социоэкономический статус. Согласно данным Hauser W.A. (2013), рост заболеваемости эпилепсией в развитых странах отмечается в старших возрастных группах, в то время как в развивающихся странах пик приходится на юношеский и зрелый периоды жизни. По данным Sander J.W., 20–30 % больных страдают эпилепсией пожизненно. Кроме того, эпилепсия чаще наблюдается у мужчин, что, вероятно, связано с большей травматизацией и более частой подверженностью производственной вредности и алкоголизму. Согласно данным ВОЗ, более 75 % пациентов с эпилепсией в мире не получают адекватного лечения, в то время как 60–70 % из этого числа больных, вероятно, могли бы вести нормальный образ жизни в случае назначения им адекватной противэпилептической терапии (Epilepsy Decision Base 4, 2000).

1.3. Вопросы стигматизации и социальные аспекты эпилепсии

Если основными вопросами для врачей являются вопросы этиологии, феноменологии, прогноза и лечения эпилепсии, то для пациентов с эпилепсией и их родителей, напротив, основными являются социальные аспекты заболевания (Sutton, Beran, 1981). Страх перед пациентами с эпилепсией сохранялся на протяжении многих веков. Так, в Греции и Риме была распространена точка зрения, что эпилепсия является заразной болезнью, и больной эпилепсией жил в обстановке стыда, презрения и горя. В X–XI вв. считалось, что эпилепсия обусловлена мистическими причинами, и для обозначения заболевания использовался термин «падучий дьявол», а затем «падучая болезнь». Отчасти отголоски подобных предрассудков живы и поныне. Больные эпилепсией до сих пор испытывают на себе бремя социальной стигматизации (стигма – «ярлык», «клеймо»), что особенно характерно в тех странах, где в обществе и в медицинской среде не распространены современные знания об эпилепсии. Hermann and Whitman (1990) в своей работе указали на наличие трех механизмов воздействия эпилепсии на пациента:

- психосоциальные изменения: страх судорог, ощущение стигматизации, дискриминация, степень достоверности диагноза, уровень социальной поддержки;
- нейроэпилептические причины: возраст начала припадков и длительность течения эпилепсии, тип и тяжесть судорог;
- медицинские причины: тип применяемых противоэпилептических препаратов и их количество.

Влияние эпилепсии на социальную активность пациента отличается большим разнообразием. В своей повседневной жизни данная категория больных регулярно испытывает сложности, связанные с их заболеванием: проблемы в семейной жизни, снижение социальных и персональных амбиций, повышение уровня тревожности и депрессии, низкое самомнение по сравнению со здоровыми людьми. Пациенты с эпилепсией реже вступают в бра-

ки, имеют сложности в формировании круга общения, чаще являются безработными. Принципиально значимыми социальными аспектами при эпилепсии также являются влияние заболевания на образование, трудоустройство, вождение автомобиля, страхование, качество жизни и, наконец, определенная «социальная стигма». Нередко, чтобы избежать социальной стигматизации, пациенты скрывают свой диагноз, чтобы получить желаемую работу или права на вождение, возможность заниматься спортом или другими видами деятельности. Между тем часть пациентов с диагнозом эпилепсия ничем не отличаются от здоровых людей, кроме того что у них иногда возникают эпилептические приступы. Среди выдающихся личностей эпилепсией страдали ученые и философы (Аристотель, Сократ, Пифагор, Наполеон), великие правители, политические деятели (Александр Македонский, древнеримский император Цезарь, Иван Грозный, Петр I), художники, музыканты и писатели (Ван Гог, Николо Паганини, Жанна Д'Арк, Льюис Кэрролл, Эдгар По, Чарльз Диккенс, Ф.М. Достоевский, Флобер) и многие другие.

Диагноз «эпилепсия» не должен служить препятствием для получения образования и успешной реализации в выбранной профессиональной сфере. Как и любой другой человек, больной эпилепсией сможет выбрать сферу деятельности, в которой он сможет реализовать свои способности наилучшим образом и стать полноценным членом общества. Пациенты с эпилепсией нуждаются как в медицинской, так и социальной поддержке (Wiebe S., Bellhouse D.R., Fallahay C., Eliasziw M., 1999).

II. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЭПИЛЕПСИИ

2.1. Этиология эпилепсии

Этиология эпилепсии является основным фактором, определяющим прогноз заболевания. В современной классификации этиологические факторы подразделяются на генетические, структурные, метаболические, иммунные, инфекционные и неизвестной причины. Тем не менее существует ряд факторов, которые усложняют выделение причины эпилепсии, и о них часто забывают. Данные факторы всегда будут оказывать влияние на любые попытки классифицировать эпилептические синдромы (ЭС) в зависимости от причины. В этиологии эпилепсии участвуют как генетические, так и приобретенные факторы, кроме того, выделяется отдельное влияние провоцирующих факторов.

Согласно Н. Jackson (Taylor, 1930), в основе возникновения приступов лежит эпилептогенез, который течет независимо от причины заболевания, и в случае генетических форм эпилепсий становится более понятным механизм возникновения приступов и самого заболевания на молекулярном уровне, но в большинстве случаев симптоматических форм эпилепсий механизм эпилептогенеза до сих пор во многом остается неясным. Кроме того, выявление причины заболевания зависит от уровня технологии исследования. Так, до появления магнитно-резонансной томографии (МРТ) в большинстве случаев корковая дисплазия и склероз гиппокампа не могли быть идентифицированы. Так же обстояли дела и в отношении генетических методов исследования (Simon D. Shorvon, 2011).

Основные этиологические факторы развития эпилепсии представлены в таблице 1 (Халаш П., 2009).

Таблица 1 – Основные этиологические факторы эпилепсии

Генетические отклонения	Этиологические факторы эпилепсии
Дисгенетические аномалии	Ассоциированные как с генетическими нарушениями, так и с ранним онтогенетическим повреждением головного мозга
Инфекции	Менингит (вирусный, бактериальный, грибковый и паразитарный). Энцефалит (наиболее часто вирус простого герпеса, различные арбовирусы и определенные хронические энцефалиты). Абсцессы (бактериальной, грибковой или паразитарной этиологии)
Черепно-мозговые травмы	Ранения твердой мозговой оболочки, внутричерепные гематомы, генетическая предрасположенность. Для развития эпилепсии необходим «процесс созревания». Дебют эпилепсии посттравматического генеза наиболее часто наблюдается в срок до двух лет. Риск эпилепсии в 12 раз выше, чем в общей популяции, где он составляет 0,5–1,0 %. Факторами, увеличивающими риск возникновения приступов, являются структурные повреждения, глиозные рубцы, геморрагические осложнения
Цереброваскулярные заболевания	Постинсультные приступы: ранние возникают в 3–9 % случаев, поздние – в 3–5 % случаев и чаще наблюдаются после ишемических инсультов
Опухоли	При медленно растущих доброкачественных опухолях чаще возникают эпилептические приступы. Кортикальные дисгенезии и гиппокампальные аномалии во многом сходны с дисгенетическими опухолями, такими как дисэмбриопластические: нейроэпителиома и ганглиома
Гиппокампальный склероз	Представлен в основном атрофией и глиозом (характеризуется повышением интенсивности сигнала в режимах FLAIR и T2) и может быть выявлен при мезиальной височной эпилепсии
Каверномы	Сосудистые мальформации с генетической предрасположенностью к развитию эпилепсии. Наиболее часто встречается в виде многоочагового поражения

Метаболические нарушения и токсическая зависимость	Главным образом, они вызывают острые симптоматические приступы. Наиболее важными являются заболевания с нарушением метаболизма глюкозы и кальция. Также определенную роль играют гормональные нарушения
--	---

2.2. Современные представления о патогенезе эпилепсии и эпилептических приступов

Выделяют три категории изменений в головном мозге, которые могут быть основой эпилептогенеза (Spenser S. et al., 1998). Первая категория характеризуется врожденным нарушением развития коры головного мозга (дисгенезия), синаптической дезорганизацией, нейрональной гипервозбудимостью. Вторая категория включает приобретенные нарушения развития головного мозга, синаптическую реорганизацию и нейрональную гиперчувствительность. Третья категория характеризуется последствиями экзогенного поражения, нарушениями в системе «капилляр – нейрокит – глиокит» с развитием фокальной ишемии, превалированием возбуждения или дефицитом ингибирования.

Достаточно глубоко изучен патогенез отдельных форм приступов. Так, электроэнцефалографическим признаком фокальных форм приступов в интериктальный период является регистрация комплекса «острая – медленная волна», возникающего в результате появления в корковом нейроне пароксизмального деполяризационного сдвига (ПДС) мембранного потенциала. ПДС характеризуется длительной кальций-зависимой деполяризацией, что обуславливает появление большого количества натрий-опосредованных потенциалов действия в фазу деполяризации, затем следует гиперполяризация, когда мембранный потенциал находится за пределами базового потенциала покоя и кальций-зависимые калиевые каналы включаются после фазы гиперполяризации. В момент, когда несколько нейронов приобретают способность к спонтанному ПДС и становятся гиперчувствительными к разрядам других нейронов, на ЭЭГ регистрируется комплекс

«острая – медленная волна». Интериктальные острые волны регистрируются с помощью скальповой ЭЭГ только в случае появления ПДС нейронов коры головного мозга объемом до 6 см² (Thomas R. Henry 2012, David Y., 2016). Так, экспериментальные и теоретические работы на многих моделях показывают, что наличие следующих факторов является достаточным для появления эпилептического разряда:

- возбуждающие (обычно пирамидные) нейроны должны образовывать соединения в виде синаптической сети;
- синапсы должны быть достаточно прочными;
- количество нейронов должно быть достаточно велико.

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) является основным тормозным нейромедиатором в головном мозге, она связывается, главным образом, с двумя основными видами рецепторов: ГАМК-А и ГАМК-В. Выпуск ГАМК из нейронов подавляет постсинаптическую передачу нейрона с помощью двух механизмов: 1) прямое ингибирование постсинаптического потенциала медиатором через ГАМК-А-рецепторы, оказывающие влияние на ионный поток хлоридов; 2) косвенное ингибирование освобождения возбуждающих нейротрансмиттеров с активацией калиевых каналов через рецепторы ГАМК-В. Влияние потока хлорида на мембранный потенциал нейрона возрастает по мере того, как нейрон становится более деполяризованным путем суммирования возбуждающих постсинаптических потенциалов (ВПСП).

Изменения или мутации в различных хлористых или калиевых каналах или субъединицах молекул, которые регулируют их функции, могут повлиять на судорожный порог или склонность к рецидиву судорог. Так, действие глутамата в постсинаптической мембране нейрона опосредуют три основных рецептора: N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDA), альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол пропионовой кислоты (AMPA) каината и метаботропный. Они соединены с помощью различных механизмов с несколькими деполяризующими каналами. Все каналы в нервной системе подлежат модуляции путем фосфорилирования и, возможно, связаны с изменением трехмерной конформа-

ции белка в канале. Каждый канал имеет многомерную структуру с несколькими субъединицами различных типов. Хлоридные каналы не являются исключением и имеют пентамерную структуру.

Гетерогенность электрофизиологических реакций различных ГАМК-А-рецепторов является результатом различных комбинаций субъединиц. У млекопитающих выделены 6 альфа-субъединиц, кроме того, 3 бета- и гамма-субъединицы существуют для ГАМК-рецепторного комплекса. Полный ГАМК-рецепторный комплекс формируется из 1 гамма-, 2 альфа- и 2 бета-субъединиц (рисунок 1). Количество возможных комбинаций известных субъединиц почти 1 000, но на практике лишь около 20 из этих комбинаций были обнаружены в головном мозге здоровых млекопитающих. Некоторые формы эпилепсии могут включать мутации или отсутствие экспрессии различных сложных субъединиц ГАМК-А-рецепторов, молекул, которые регулируют их сборку, или молекул, которые модулируют свои электрические свойства. Изменения в распределении субъединицы ГАМК-А-рецепторного комплекса были продемонстрированы на нескольких животных моделях с фокальной эпилепсией. Рецепторы ГАМК-В соединяются с калиевыми каналами, образуя ток, который имеет относительно большую продолжительность действия по сравнению с током хлоридов, вызванных активацией ГАМК-А-рецепторов. Учитывая, что молекулярная структура комплекса рецептора ГАМК-В состоит из двух субъединиц с семью трансмембранными доменами, то чаще рецепторы расположены в пресинаптической части нейрона (рисунок 2). Уязвимость интернейронов к гипоксии коррелирует с относительным присутствием кальций-связывающих белков, а их гибель приводит к изменению ингибирующего контроля над локальной нейронной сетью (Thomas R. Henry, 2012).

Глутамат является главным возбуждающим нейромедиатором в головном мозге. Высвобождение глутамата вызывает ВПСП в постсинаптической зоне, активируя глутаматэргические рецепторы AMPA, NMDA и метаботропные рецепторы. Метаботропные рецепторы изменяют клеточную возбудимость. Рецептор AMPA открывает каналы, которые в первую очередь обеспечива-

ют прохождение одновалентных катионов (натрий и калий), в то время как тип NMDA связан с каналами, которые обеспечивают прохождение двухвалентных катионов – кальций (рисунок 3).

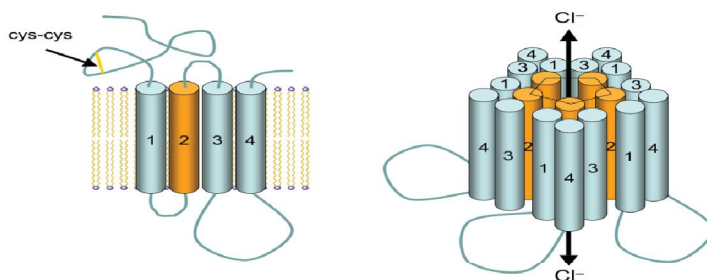


Рисунок 1 – Схема строения субъединицы ГАМК-А-рецептора:
слева – топология субъединицы (Vormann J., 2000)

Большой внеклеточный N-концевой домен несет характерный цистеиновый мостик (Cys-Cys), который присутствует во всех пентамерных ионных каналах, и места связывания агонистов и модуляторов. Трансmemбранные домены показаны в виде цилиндров (1–4) с доменом TM2, выстилающим ионный канал (оранжевый). Крупнейшая внутриклеточная петля (между доменами TM3 и TM4) несет места связывания многочисленных внутриклеточных модуляторов и сегменты, участвующие в стабилизации и фиксации рецептора в клеточной мембране. В процентах показаны относительные пропорции молекулы субъединицы рецептора, которые находятся по разные стороны плазматической мембраны и внутри нее. Справа – четвертичная структура рецептора. Пентамерный комплекс субъединиц формирует нативный ГАМК-А-рецептор, при этом домены TM2 каждой субъединицы расположены так, что формируют ионный канал, по которому проходят анионы Cl^- и HCO_3^- после активации рецептора агонистом (ГАМК).

Кальций является катализатором для многих внутриклеточных реакций, которые приводят к изменениям в экспрессии генов и фосфорилированию. Наследственное предрасположение к быстрой или продолженной активации NMDA-каналов у пациентов с эпилепсией изменяет судорожный порог. Электрические поля, создаваемые синхронной активацией пирамидными нейро-

нами в ламинарных структурах, таких как гиппокамп, могут дополнительно повышать возбудимость соседних нейронов путем несинаптического взаимодействия. Изменения во внеклеточных концентрациях ионов калия и кальция являются еще одним возможным несинаптическим взаимодействием, что повышает сцепление нейронов из-за постоянного увеличения функциональной доступности щелевых контактов. Данный факт может быть механизмом, который предрасполагает к судорогам или развитию эпилептического статуса.

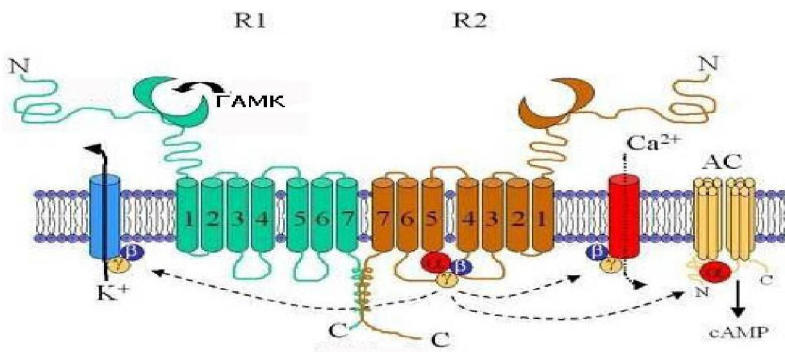


Рисунок 2 – ГАМК-В-рецептор
[https://ru.wikipedia.org/wiki/рецептор ГАМК-В](https://ru.wikipedia.org/wiki/рецептор_ГАМК-В)

Функциональные ГАМК-В-рецепторы существуют в виде димера, расположенного в плазматической мембране. Субъединица R1 связывает агонист ГАМК, субъединица R2 активирует три пути передачи сигнала (пунктирные линии) через комплексы G-белков ($G\beta\gamma$). $G\alpha$ активирует аденилатциклазу, приводя к увеличению концентрации аденозинмонофосфата (цАМФ); $G\beta\gamma$ взаимодействует с кальциевыми каналами, уменьшая поступление ионов кальция в клетку; $G\beta\gamma$ активирует калиевые каналы, увеличивая количество ионов K^+ , выходящих из клетки.

Исследования пациентов с резистентной фокальной эпилепсией выявили наличие отклонений в лимбической системе – в гиппокампе. Так, склероз гиппокампа, который в основном представлен глиозом и гибелью нейронов, в первую очередь влияет на область CA1 пирамидных клеток, способствуя прораста-

нию аксонов гранулярных клеток гиппокампа зубчатой области в молекулярный слой, находящийся выше слоя гранулярных клеток. Вследствие этого явления формируются возвратные возбуждающие коллатерали, которые увеличивают возбуждение в нейронах зубчатой области.

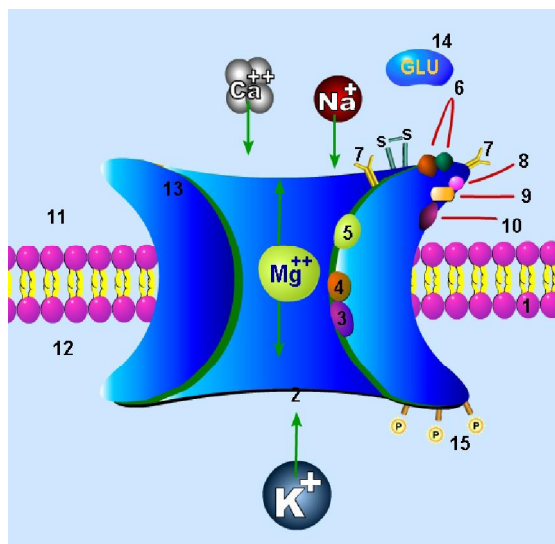


Рисунок 3 – Схема **NMDA-рецептора** (Antonius M. VanDongen, 2008):

- 1 – клеточная мембрана; 2 – канал, блокируемый магнием Mg^{2+} (3);
- 3 – сайт блокировки Mg^{2+} ; 4 – сайт связывания галлюциногенов;
- 5 – сайт связывания цинка Zn^{2+} ; 6 – сайт связывания агонистов (глутамат) и/или антагонистов (APV); 7 – сайты гликозилирования; 8 – сайты связывания протонов; 9 – сайты связывания глицина; 10 – сайт связывания полиаминов; 11 – внеклеточное пространство; 12 – внутриклеточное пространство; 13 – комплексная (сложная) субъединица

Относительно патогенеза генерализованных форм эпилепсии М. Avoli и Р. Gloer (1994) утверждают, что в основе их развития лежит сверхвысокая возбудимость таламокортикальной системы, которая при идиопатических генерализованных эпилепсиях генетически детерминирована и обусловлена диффузной нестабильностью мембран нейронов с нарушением поддержания нор-

мального градиента концентрации ионов Na^+ , K^+ , Cl^- , то есть каналопатиями.

Таламокортикальное взаимодействие включает в себя нормальные колебательные ритмы с периодами относительного увеличения возбуждения и периодами относительного увеличения торможения на уровне пирамидных нейронов неокортекса фронтальной коры, нейронов ретикулярных и релейных ядер таламуса. Нейроны таламуса, оказывающие тормозящее воздействие, содержат ГАМК в качестве основного медиатора и регулируют активацию каналов Т-кальция (низкопороговые кальциевые каналы). Каналы Т-кальция имеют три функциональных состояния: открытые, закрытые и инактивированные. Кальций проникает в клетки, когда Т-кальциевые каналы открыты. Сразу после закрытия канал не может быть открыт снова до тех пор, пока не достигнет состояния инактивации, синхронное открытие большого числа каналов Т-кальция происходит каждые 100 миллисекунд, создавая колебания, наблюдаемые при записях ЭЭГ от коры головного мозга.

Рецепторы, взаимодействующие с тормозным нейромедиатором ГАМК, делятся на два вида. ГАМК-А-рецепторы гетерогенны и связаны с Cl^- -каналами. Расположенные в ретикулярных таламических ядрах ГАМК-А-рецепторы при возбуждении снижают возможность генерации таламических вспышек. Возможно, что повреждение альфа₁ и альфа₄ субъединиц ГАМК-А-рецепторов с воздействием на релейные таламические ядра играет роль в патогенезе развития абсансов. ГАМК-В-рецепторы также гетерогенны и играют важную роль в синаптической передаче. Они могут обеспечивать продолженную гиперполяризацию таламических нейронов и способствуют формированию вспышек. В патогенезе первично-генерализованной эпилепсии придается роль нарушению баланса ГАМК и глутамата, а также взаимодействию глутаматергических и серотонинергических механизмов (Thomas R. Henry, 2012; American epilepsy society, 2004).

2.3. Связь эпилепсии с вегетативной нервной системой. Особенности показателей КИГ у детей с разными формами эпилепсии

Известно, что синдром вегетативной дистонии является облигатным явлением при эпилепсии, и в связи с этим возникает вопрос о причинно-следственных отношениях между ними, особенно интересна проблема данного соотношения при рассмотрении мезиальной (лимбической) эпилепсии, где и эпилепсия, и вегетативная дистония могут рассматриваться как следствие поражения лимбической системы (Карлов В.А., 2012). При синдроме внезапной смерти при эпилепсии основное значение придается возникающему в связи с эпилептическим припадком усилению влияния вагуса на сердечный ритм с развитием асистолии (Serafini A., Gelisse Ph., Reana V. et al., 2011). Так, при изучении хронической дисфункции автономной нервной системы у больных с длительной эпилепсией как фактора риска икталной асистолии и внезапной смерти К. Jansen и L. Lagae (2010) высказали мнение, что вариабельность сердечного ритма может служить биомаркером дисфункции автономной нервной системы. В связи с этим привлекают к себе внимание случаи успешной имплантации водителя сердечного ритма, проведенные в качестве меры профилактики угрожающей асистолии в связи с припадками (Morrice J.K., 1956; Lathers, C.M., Schraeder, P.L., 1982; Rocamora R., Kurthen M., Lichtfett L. et al., 2003).

Феномен необъяснимой внезапной смерти у лиц с эпилепсией, на долю которого приходится до 15 % смертности в этой группе, Schraeder, P.L., Lathers (1989) объясняли результатом обратимых нарушений вегетативного гомеостаза в результате эпилептогенеза и рекомендовали проведение суточного холтер-ЭКГ у больных эпилепсией неизвестной этиологии с ЭЭГ и у пациентов с необъяснимой сердечной аритмией. Drake Jr., Andrews M.E., Castleberry J.M., (1998) предложили использовать исследование симпатической кожной реакции и КИГ в амбулаторных условиях у больных эпилепсией для выявления риска внезапной смерти. Известно, что снижение уровня катехоламинов приводит

к недостаточности церебральных катехоламинергических систем, участвующих в противоэпилептической защите, что также может усиливать эпилептогенез, включаясь в порочный круг: чем больше припадков, тем ниже уровень катехоламинов и тем выше судорожная готовность (Карлов В.А., 2012).

Было выявлено снижение превалирования парасимпатических влияний у взрослых с резистентными формами эпилепсий и у детей с фокальными приступами (Chroni E., Sirrou V., Trachani E., Sakellaropoulos G.C., Polychronopoulos P., 2008; Tomson T., Ericson M., Ihrman C., Lindblad L.E., 1998; Evrengul H., Tanriverdi H., Dursunoglu D. et al., 2005). В одной из гипотез данные изменения состояния вегетативной нервной системы объясняются наличием повреждения головного мозга при симптоматической эпилепсии, следовательно, одновременным повреждением центральных вегетативных центров. По данным исследований Hilz M.J (2002), у пациентов с височной эпилепсией после проведения хирургического лечения отмечалось уменьшение показателей систолического АД, спектральных показателей кардиоинтервалограммы – LF (Low Frequency), что, возможно, было связано с исключением влияния эпилептических разрядов на центральные вегетативные центры.

Следует отметить, что противоэпилептические препараты оказывают влияние на показатели variability сердечного ритма, особенно карбамазепин (Hallioglu O., Okuyaz S., Mert E., Makharoblidze K., 2008). Томсон и др. (1998) определили, что карбамазепин имеет тенденцию к снижению variability сердечного ритма с укорочением интервала QT при применении в терапевтических дозах и увеличению атриовентрикулярной проводимости с последующей тяжелой брадикардией (Ide et al., 2007; Johnson et al., 1997; Kumada et al., 2005; Labrecque et al., 1992; Ladefoged et al., 1982; Parihar et al., 1996; Takayanagi et al., 1998). Резкое прекращение приема карбамазепина приводит к повышению вегетативной симпатической функции у пациентов с эпилепсией (Hennessy et al., 2001). Вальпроаты, влияя на ГАМК-эргическую систему и на NMDA-рецепторы, увеличивают

уровень норадреналина в гиппокампе и стволе мозга, что подавляет эпилептиформную активность (Weinshenker, 2008).

Согласно другой гипотезе, именно частые и повторяющиеся эпилептические разряды и эпилептические приступы приводят к дисфункции автономной нервной системы. Последняя гипотеза подтверждается данными исследований, где показано отсутствие изменения параметров кардиоинтервалограммы у пациентов с недавно диагностированной эпилепсией без начала лечения, как и при фокальной эпилепсии с клинической ремиссией на фоне приема противосудорожных препаратов, в то время как при резистентных формах эпилепсии наблюдается вегетативная дисфункция (Schraeder P.L., Lathers C.M., 1989; Mukherjee S., Tripathi M., Chandra P.S. et al., 2009). В других исследованиях также было выявлено снижение вариабельности сердечного ритма (Persson et al., 2007; Tomson et al., 1998). Но большинство исследований вариабельности сердечного ритма при эпилепсии было сделано в межприступном периоде (Assaf et al., 2008; Toth et al., 2010).

Дисфункции в симпатической и парасимпатической системах в группе пациентов, страдающих эпилепсией, в постиктальном периоде более выражены, чем в межприступном периоде, и отмечается улучшение показателей симпатической нервной системы после трех месяцев антиэпилептической терапии (Buiet Miingen, M. Said Berilgen, Adalet Arikanoglu, 2010). Ben-Menachem и др. (1995) при исследовании пациентов с резистентной эпилепсией, получающих стимуляцию блуждающего нерва, обнаружили увеличение гамма-аминомасляной кислоты и уменьшение аспартата в спинномозговой жидкости. При длительной стимуляции блуждающего нерва у крыс отмечается повышение активности серотонина и норадреналина в нейронах дорсального ядра шва и голубого пятна (Naritoku D.K., Terry W.J., Helfert R.H., 1995). При исследовании показателей КИГ на фоне проведения интермиттирующей стимуляции блуждающего нерва детям с резистентными формами эпилепсии Jannsen K. Vanderput (2011) выявил в период перед лечением снижение симпатической активности во время второй стадии сна, а после стимуляции отмечалось увеличение данных показателей.

Стадия завершения формирования вегетативной нервной системы у здорового ребенка начинается с годовалого возраста и продолжается до конца первого десятилетия жизни. Сразу после рождения наблюдается функциональная незрелость парасимпатического звена ВНС. В возрасте 1–5 лет происходит усиление как симпатических, так и парасимпатических влияний на сердечный ритм, однако сохраняется относительное превалирование симпатической активности. К 10 годам и старше парасимпатические влияния на сердечный ритм становятся доминирующими, несмотря на то что в этот период еще наблюдается некоторое повышение активности симпатического отдела ВНС. Таким образом, в подростковом возрасте и в период наступления половой зрелости организма формируется иной, нежели в детском возрасте, тип регуляции СР, характеризующийся преобладанием парасимпатического звена ВНС на фоне достаточно выраженного тонуса симпатической иннервации сердца (Баевский Р.М., 2001; Вейн А.М., 1991).

Целью нашего исследования предполагалось изучение особенностей клинического течения и показателей КИГ у детей с разными формами эпилепсии (собственный материал).

Материалы и методы: на базе клиники МЕДИ города Бишкека было обследовано 58 детей с эпилепсией в возрасте от 1 до 14 лет, из них 25 девочек и 33 мальчика. Распределение исследуемых соответственно течению заболевания на три группы было проведено с целью сравнения показателей кардиоинтервалограммы (КИГ).

В первую группу были отнесены 29 детей, страдающих разными формами эпилепсии, у которых наблюдались приступы на фоне лечения или это была впервые диагностированная эпилепсия. У 19 из них была фокальная эпилепсия: у пятерых – роландическая, у троих – синдром Панайотопулоса; у остальных – другие формы; 10 детей – с генерализованными формами эпилепсии: в двух случаях была диагностирована юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ), у двоих детей – детская абсансная эпилепсия (ДАЭ), у шестерых – эпилепсия с изолированными генерализованными тонико-клоническими судорогами (ГТКП).

Во вторую группу были включены 19 детей, страдающих резистентными формами эпилепсии: с синдромом Леннокса – Гасто –

трое детей, с синдром Веста – пятеро, ESES – двое, с синдром Драве – один ребенок, остальные восемь детей – с фокальными формами эпилепсии.

В третью группу выделены 10 детей с эпилепсией в фазе ремиссии: с ДАЭ – четверо детей, с фокальными формами эпилепсии – шестеро.

Учитывая особенность становления ВНС, анализ показателей КИГ был проведен также согласно возрастным группам (таблица 2).

Таблица 2 – Распределение детей по возрасту

Возраст	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Всего
Дети преддошкольного возраста (1–3 года)	12	6	4	22
Дети дошкольного возраста (4–6 лет)	7	6	3	16
Дети школьного возраста (7–15 лет)	10	7	3	20

Обследование пациентов состояло из сбора и анализа клинико-anamnestических данных заболевания и жизни, исследования неврологического статуса, данных проведенного видео-ЭЭГ-мониторинга (ВЭМ), КИГ, МРТ головного мозга.

ВЭМ проводилось всем детям на 19-канальном компьютерном электроэнцефалографе КТ88-2400 фирмы «CONTEC», с наложением чашечковых электродов по системе 10–20 %, использованием специального геля Тен-20 с предварительной обработкой кожи головы медицинским спиртом, скоростью записи 30 мм/с, амплитудой 5 мм/50µв, с использованием фильтров Lo Filter 1 Гц, Hi Filter 35 Гц. Запись КИГ проводилась в соответствии с международным стандартом продолжительности коротких записей в течение 6 мин. При анализе КИГ использовались: а) показатели временного анализа: частота пульса (ЧП), 1/мин; среднее квадратическое отклонение (СКО), мс; коэффициент вариации (CV), %; б) показатели спектрального анализа: Total, мс²; HF (High Frequency), мс²; LF (Low Frequency), мс²; VLF (Very Low

Frequency), мс^2 ; HFnorm, %; LFnorm, %; LF/HF; в) показатели КИГ по Р.М. Баевскому: амплитуда моды (АМо), %; показатель адекватности процессов регуляции (ПАПР), у.е.; индекс напряжения регуляторных систем (ИН), у.е.

При анализе акушерско-педиатрического анамнеза были выявлены изменения в 46 % случаев: беременность протекала на фоне железодефицитной анемии – 9 % случаев, перенесенная ОРВИ во время беременности – 13, угроза прерывания беременности – 6, токсикоз – 68, маловодие – 2, фетоплацентарная недостаточность – 3, гестоз – 4, кефалогематома – 2, обвитие пуповины – 7, неонатальная желтуха новорожденных – 15, гипоксически-ишемическая энцефалопатия – 36, задержка ПМР – 12, наличие ЧМТ в анамнезе – 3 % случаев.

При проведении анализа данных неврологического статуса выявлено наличие рассеянной микроочаговой неврологической симптоматики в 13 % случаев, моторной неловкости – 7, признаков задержки речевого развития и дизартрии – 20, алалии – 7, признаков задержки умственного развития – 17, ДЦП – в 7 % случаев. Также проводился анализ магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у 43 детей с эпилепсией. МРТ проводили на аппарате Hitachi Echelon OVAL 1,5 Тесла в центре лучевой диагностики ЮРФА. Была выявлена умеренно выраженная наружная гидроцефалия у четверых детей, наличие арахноидальных кист – у шестерых, умеренно-выраженная смешанная гидроцефалия – у двоих, асимметрия желудочков – у двоих, синдром двойной коры – у одного пациента, узловой гетеротопии серого вещества затылочной доли – у одного, очаговые диффузные поражения лобных долей или затылочных долей с кистозной дегенерацией – у четверых, перивентрикулярной лейкомаляцией – у четверых, агенезии или гипогенезии мозолистого тела – у пяти детей, отсутствие изменений – в 54 случаях.

Отдельно были проанализированы: характер имеющихся приступов, возраст начала заболевания, влияние течение заболевания на ПМР. Эпилепсия с эпилептическим статусом сна (ESES) наблюдалась у двоих детей, характеризовалась наличием атипич-

ных абсансов, миоклонических приступов, вторично-генерализованных тонико-клонических приступов, отмечалась в дебюте в 7 месяцев и в 1,5 года и сопровождалась задержкой ПМР. Так, у одного из детей была моторная неловкость, астазия и абазия, алалия с нормальными результатами МРТ головного мозга – идиопатический вариант ESES, у другого ребенка отмечался детский церебральный паралич (ДЦП) с центральным тетрапарезом и задержкой ПМР – симптоматический вариант.

С синдромом Веста наблюдалось пятеро детей с дебютом в виде флексорных, экстензорных спазмов в возрасте от 5 месяцев до 2 лет, в одном из случаев отмечалась легкая задержка ПМР, во всех остальных случаях – задержка ПМР. Один ребенок наблюдался с синдромом Леннокса – Гасто с дебютом атипичных абсансов и быстрым присоединением тонических приступов в 6 лет с нормальным психомоторным развитием до начала заболевания.

Фебрильные приступы (ФП) были выявлены в дебюте у 14 детей с эпилепсией, что составило 24 % случаев среди всех пациентов: два случая при ДАЭ и ЮМЭ, фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами детства с простыми ФП в анамнезе (ФЭДСИМ-ДЭПД) диагностирована в четырех случаях: у одного ребенка на фоне ДЦП гемиплегической формы с ЗПР, у двух детей при фокальной симптоматической затылочной эпилепсии с легкими когнитивными нарушениями и дизартрией или грубой ЗПР, а также у одного ребенка с врожденным пороком головного мозга – синдром двойной коры с грубой ЗПР. Сложные ФП наблюдались в дебюте у двух детей со следующими эпилептическими синдромами: при синдроме Драве отмечались продолжительные (более 20 мин) сложные ФП с альтернирующими гемиконвульсиями, у одного ребенка – с фокальной эпилепсией, находящейся в ремиссии, в анамнезе наблюдался синдром FIRES и отмечались ФП в начале заболевания в виде генерализованных клонико-тонических приступов, повторяющиеся три и более раз за сутки на фоне фебрильной температуры. Сложные ФП с фокальным компонентом в виде адверсии головы и глаз в сторону

или наличия гемиконвульсий отмечались в трех случаях у детей с симптоматической фокальной эпилепсией на фоне ДЦП.

У детей с эпилепсией на ЭЭГ выявлялась типичная для эпилептического синдрома эпилептиформная активность.

Результаты показателей КИГ были обработаны методом вариационной статистики с использованием компьютерной программы STATISTIKA 7.0 и SPSS 15.0. У детей первой группы показатели следующие: Total – 341–9891 мс², LFnorm – 16–90 %, HFnorm – 9–83 %, LF – 97–2349 мс², HF – 17–6486 мс², VLF – 187–3821 мс², LF/HF – 0,16–9,4, CV – 3,8–13,6 %, СКО – 0,19–0,6 мс, АМо – 19–69 %, ПАПР – 23–53 у.е., ИН – 11–656 у.е., ЧП – 65–146 уд./мин. Во второй группе: Total – 134–6537 мс², LFnorm – 16–88 %, HFnorm – 8–47 %, LF – 97–1824 мс², HF – 13–5240 мс², VLF – 43–3190 мс², LF/HF – 0,19–7,8, CV – 2,8–17,2 %, СКО – 0,019–0,119 мс, АМо – 25–96 %, ПАПР – 44–213 у.е., ИН – 38–692 у.е., ЧП – 85–141 уд./мин. В третьей группе: Total 179–5957 мс², LFnorm – 43–84 %, HFnorm – 11–83 %, LF – 93–1004 мс², HF – 25–1231 мс², VLF – 47–830 мс², LF/HF – 0,6–5,3, CV – 2,4–10,9 %, СКО – 0,019–0,07 мс, АМо – 29–82 %, ПАПР – 44–165 у.е., ИН – 58–787 у.е., ЧП – 81–124 уд./мин. В таблице 3 отражены показатели КИГ трех групп детей в возрасте от 1 до 3 лет, в таблице 4 – показатели КИГ детей в возрасте от 4 до 6 лет, в таблице 5 – 7–14 лет.

У детей в возрасте от 1 до 3 лет не было выявлено отличий между группами по показателям временного анализа, но у большей части 1-й и 2-й групп отмечалось уменьшение показателей СКО, связанное с усилением симпатической регуляции, которая подавляет активность автономного контура во всех группах, и увеличение показателей СКО и АМо у детей второй группы с резистентной формой эпилепсии, указывающее на усиление влияния парасимпатической регуляции, по показателю VLF отмечалось умеренное, а временами и значительное снижение активности симпатического подкоркового центра. Наличие снижения доли спектра HF в третьей группе указывает на смещение вегетативного баланса в сторону снижения преобладания симпатического отдела, о чем также свидетельствует снижение показателей LF/HF и, соответственно, указывает на сдвиг в сторону нормотонии.

Таблица 3 – Показатели КИГ трех групп детей с эпилепсией в возрасте от 1 до 3 лет

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
ЧП	122 ± 11	118 ± 13	121 ± 3
СКО	0,029 ± 0,019	0,042 ± 0,023	0,025 ± 0,016
CV	6,51 ± 3,18	7,54 ± 3,07	5,15 ± 0,82
Total	857 ± 462	1888 ± 1523	494 ± 167
HF	88 ± 35	356 ± 198	73 ± 50
LF	275 ± 168	43 ± 29	164 ± 48
VLF	993 ± 435	1335 ± 1119	256 ± 169
HFnorm	27 ± 13	23 ± 11	30 ± 14
LFnorm	77 ± 13	281 ± 118	69 ± 12
LF/HF	4,6 ± 2	4,02 ± 2	2,9 ± 1,9
АМо	55,9 ± 11	53,6 ± 28	68,1 ± 11
ПАПР	117 ± 22,07	105 ± 66,39	133 ± 78,15
ИН	332 ± 169	204 ± 146	408 ± 98

Таблица 4 – Показатели КИГ трех групп детей с эпилепсией в возрасте от 4 до 6 лет

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
ЧП	97 ± 9	105 ± 15	91 ± 13
СКО	0,046 ± 0,02	0,044 ± 0,03	0,03 ± 0,02
CV	7,2 ± 3,31	8,8 ± 3,12	4,7 ± 3,2
Total	2775 ± 2093	2445 ± 1863	743 ± 569
HF	507 ± 420	1375 ± 1120	95 ± 68
LF	773 ± 593	476 ± 238	130 ± 87
VLF	1215 ± 987	596 ± 289	348 ± 296
HFnorm	39 ± 18	35 ± 23	40 ± 29
LFnorm	65 ± 13	64 ± 33	59 ± 28
LF/HF	2,2 ± 1,12	3,7 ± 2,17	2,3 ± 1,9
АМо	50 ± 18	45,6 ± 9	57,3 ± 27
ПАПР	82 ± 33,34	76 ± 19,29	87 ± 46
ИН	175 ± 98	165 ± 32	244 ± 126

Таблица 5 – Показатели КИГ трех групп детей с эпилепсией в возрасте от 7 до 14 лет

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
ЧП	82 ± 12	94 ± 9	92 ± 6
СКО	0,11 ± 0,18	0,04 ± 0,01	0,053 ± 0,01
CV	7,21 ± 2,02	6,14 ± 2,17	7,48 ± 3,6
Total	3881 ± 2241	1981 ± 1362	2965 ± 1536
HF	1683 ± 1510	746 ± 552	788 ± 438
LF	945 ± 676	729 ± 640	749 ± 474
VLF	1255 ± 1012	605 ± 361	1662 ± 1218
HFnorm	49 ± 2	44 ± 13	43 ± 20
LFnorm	82 ± 49	55 ± 14	563 ± 20
LF/HF	1,42 ± 1,06	1,52 ± 1,05	1,85 ± 1,051
АМо	39,3 ± 14,9	47,6 ± 18	39,7 ± 12,1
ПАПР	56 ± 26,07	75 ± 35,29	58 ± 21,3
ИН	110 ± 82	170 ± 142	93 ± 47

Во всех группах отмечалось постоянное напряжение регуляторных систем по показателю ИН с максимальными их значениями у детей до 3 лет с относительно нормальными показателями в третьей группе после 6-летнего возраста. Проверка выборки перечисленных выше показателей свидетельствует об отсутствии в основной части показателей нормального распределения, в связи с этим для проведения статистических исследований были использованы непараметрические методы, которые не показали статистически значимых различий по показателям U-теста, Калмогорова – Смирнова между группами.

Обсуждение и заключение: все представленные ЭС характеризуются взаимосвязью клинических, электрических и анатомических критериев и различаются по реакции на антиэпилептическую терапию, что не отличается от литературных данных. Так, синдром Леннокса – Гасто и синдром Драве относятся к наиболее резистентным формам эпилепсии, и в анамнезе у исследованных детей не удалось добиться ремиссии. Фокальные формы эпилепсии были представлены во всех группах, что свидетельствует о различном варианте течения заболевания; наличие не-

скольких случаев ДАЭ в группе ремиссии, как и в литературных источниках, свидетельствует о благоприятном прогнозе заболевания. Относительно возраст-зависимых форм эпилепсий, таких как синдром Панайотопулоса и роландическая эпилепсия, наличие их лишь в первой группе связано с тем фактом, что данные синдромы были впервые диагностированы на этапе проводимого исследования и в анамнезе на фоне приема противосудорожных препаратов была достигнута ремиссия. При использовании непараметрических методов статистического анализа не было выявлено статистически значимых различий по показателям U-теста, Калмогорова – Смирнова между группами, что, возможно, связано не только с количеством детей с разными возрастными группами, но и с разнородностью представленных в группах форм эпилепсии. При последующем детальном сравнительном анализе показателей КИГ была выявлена тенденция к повышению симпатической регуляции у детей с первой группой эпилепсии, не достигших ремиссии, а при резистентных формах эпилепсии отмечалось усиление влияния парасимпатической регуляции и умеренное, а временами и значительное снижение активности симпатического подкоркового центра. Учитывая литературные данные, VLF характеризует влияние высших вегетативных центров на сердечно-сосудистый подкорковый центр, отражает состояние нейро-гуморального и метаболического уровней регуляции. Изменения, выявленные при анализе КИГ у детей первых двух групп, указывают на предельное напряжение систем гомеостаза. Таким образом, проведение коротких записей КИГ может быть доступным средством оценки функции вегетативной нервной системы при эпилепсии в амбулаторных условиях, а также может использоваться для наблюдения за течением заболевания, определения прогноза и тактики лечения.

III. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДЕФИНИЦИИ И КЛАССИФИКАЦИИ ЭПИЛЕПСИИ

3.1. Определение эпилепсии

На сегодняшний день эпилепсию не рассматривают как единое заболевание с различными приступами, а подразделяют на отдельные формы – эпилептические синдромы. В свою очередь, эпилептические синдромы характеризуются устойчивой взаимосвязью клинических, электрических и анатомических критериев, а также различаются по реакции на антиэпилептическую терапию и прогнозу (Мухин К.Ю., 2008). Согласно определению Международной противоэпилептической лиги (ILAE, 2005), эпилептический приступ – это преходящие клинические проявления патологической избыточной или синхронной нейронной активности головного мозга, а эпилепсия – это расстройство головного мозга, характеризующееся стойкой предрасположенностью к эпилептическим приступам, а также нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями данного состояния. Это определение эпилепсии предусматривает развитие хотя бы одного эпилептического приступа.

На практике под этим понимают наличие двух неспровоцированных эпилептических приступов с интервалом более 24 ч. ILAE (2014) приняла рекомендации рабочей группы, меняющие практическое определение эпилепсии у пациентов без двух неспровоцированных приступов и предложила считать эпилепсией заболевание головного мозга, отвечающее следующим критериям: 1) не менее двух неспровоцированных (или рефлекторных) эпилептических приступов с интервалом более 24 ч; 2) один неспровоцированный (или рефлекторный) приступ и вероятность повторения приступов, близкая к общему риску рецидива ($\geq 60\%$) после двух спонтанных приступов в последующие 10 лет; 3) диагноз эпилептического синдрома.

Термин «спровоцированный приступ» можно считать синонимом понятий «реактивный приступ» и «острый симптоматический приступ». Не следует путать причину и провоцирующие факторы, поскольку некоторые состояния (причины) могут создавать длительную предпосылку к эпилептическим припадкам. Например, опухоль головного мозга, в отличие от инсульта, может быть причиной повторных судорожных приступов. Рецидивирующие рефлекторные эпилептические приступы (например, в ответ на вспышки света) являются спровоцированными припадками, которые относят к эпилепсии. Хотя приступы индуцированы определенным фактором, тенденция к их повторению при воздействии этого фактора соответствует концептуальной дефиниции эпилепсии, поскольку имеется патологическая предрасположенность к таким припадкам.

Судорожный приступ, возникший на фоне лихорадки или алкогольной абстиненции (примеры спровоцированных приступов), не относится к эпилепсии. Понятие «неспровоцированный» предполагает отсутствие временного или обратимого фактора, вызывающего припадок в указанный момент времени. Тем не менее рабочая группа ИАЕ отмечает неточность деления спровоцированных и неспровоцированных приступов, но откладывает дискуссию по этому вопросу на будущее. У лиц с зависящим от возраста эпилептическим синдромом при достижении более старшего возраста и при отсутствии эпилептических приступов в последние 10 лет не лечившихся противосудорожными препаратами последние 5 лет, констатируют разрешение эпилепсии. «Разрешение» не идентично «ремиссии» или «излечению» (Epilepsia, 2014).

3.2. Классификация эпилепсии

Первая стандартизированная международная классификация приступов была рассмотрена в 1981 году в Японии и продолжает использоваться большинством неврологов и сегодня (Epilepsia, 1981).

Классификация эпилептических приступов (Киото, 1981)

I. Парциальные приступы

A. Простые парциальные приступы

- Моторные – фокальные моторные без марша, с маршем (моторные джексоновские), версивные, постуральные, фонаторные (вокализация или остановка речи)
- Сенсорные – соматосенсорные без марша, с маршем (сенсорные джексоновские), зрительные, слуховые, обонятельные, вкусовые, вестибулярные
- Вегетативные
- С нарушением психических функций – дисфатические, дисмнестические, когнитивные (с нарушением мышления), аффективные, иллюзорные, галлюцинаторные

B. Сложные парциальные приступы (с нарушением сознания)

- Начало с простых парциальных приступов
- Сразу сложные парциальные приступы – автоматизмы, височные (лобные) псевдоабсансы (только с нарушением сознания)

V. Парциальные приступы со вторичной генерализацией

- Начало с простых парциальных приступов
- Начало со сложных парциальных приступов
- Начало с простых парциальных приступов с переходом в сложные

II. Генерализованные приступы

A. Абсансы

- Типичные – только с утратой сознания (простые), с легким клоническим компонентом, с атоническим компонентом, с тоническим компонентом, с автоматизмами, с автономными симптомами (сложные)
- Атипичные

B. Миоклонические

V. Тонико-клонические

Г. Тонические

Д. Клонические

Е. Атонические

III. Неклассифицированные приступы

Не могут быть классифицированы вследствие неполной информации, или же приступы не соответствуют описанным выше категориям.

IV. Длительные приступы (эпилептический статус)

- Парциальные
- Генерализованные

Парциальными приступами называли эпилептические приступы (ЭП), возникающие вследствие чрезмерных нейронных разрядов из эпилептогенного очага, когда в патологический процесс вовлекается одно или несколько областей одного полушария головного мозга. Считалось, что простые парциальные приступы протекают на фоне ясного или измененного сознания, а сложные – с утратой сознания, вторично генерализованные приступы генерализуются из простых или сложных парциальных приступов. При генерализованных приступах считалось, что начальные клинические и электрофизиологические проявления свидетельствуют о вовлечении в патологический процесс обоих полушарий мозга, соответственно ЭП возникают вследствие изначально генерализованных чрезмерных нейронных разрядов.

Учитывая данную терминологию, в 1989 г. в Нью-Дели была принята первая международная классификация эпилепсий и эпилептических синдромов. В ее основу было положено два основных принципа, согласно которым все эпилепсии и эпилептические синдромы подразделялись по этиологии на идиопатические, симптоматические и криптогенные, а по характеру приступов – на парциальные (фокальные) и генерализованные. Также учитывался возраст дебюта заболевания, основной тип приступов и прогноз (доброкачественные и тяжелые формы). Под симптоматическими формами эпилепсии подразумевались эпилептические синдромы с известным этиологическим фактором. Под криптогенными (от греческого *criptos* – скрытый) – синдромы с неуточненной, неясной этиологией. Отдельно выделяли идиопатические формы эпилепсии (от греческих слов *idios* – собственный и *patos* – болезненный), которые означали, что данная форма эпилепсии обусловлена нарушением функции собственно головного мозга.

Международная классификация эпилепсий и эпилептических синдромов (Нью-Дели, 1989)

I. Локализационно-обусловленные (фокальные, парциальные) эпилепсии и эпилептические синдромы

1.1. Идиопатические (с возраст-зависимым началом)

- 1.1.1. Доброкачественная детская эпилепсия с центрально-височными пиками
- 1.1.2. Детская эпилепсия с затылочными пароксизмами
- 1.1.3. Первичная эпилепсия при чтении

1.2. Симптоматические

- 1.2.1. Хроническая прогрессирующая постоянная парциальная эпилепсия детского возраста (синдром Кожевникова)
- 1.2.2. Синдромы, характеризующиеся припадками, вызываемыми специфическими провоцирующими факторами (включают парциальные припадки вследствие внезапного возбуждения или эмоционального воздействия)
- 1.2.3. Эпилепсия височной доли
- 1.2.4. Эпилепсия лобной доли
- 1.2.5. Эпилепсия теменной доли
- 1.2.6. Эпилепсия затылочной доли

1.3. Криптогенные

II. Генерализованные эпилепсии и синдромы

2.1. Идиопатические (с возраст-зависимым началом)

- 2.1.1. Доброкачественные семейные судороги новорожденных
- 2.1.2. Доброкачественные судороги новорожденных
- 2.1.3. Доброкачественная миоклоническая эпилепсия раннего возраста
- 2.1.4. Детская абсанс-эпилепсия (пикнолепсия)
- 2.1.5. Ювенильная абсанс-эпилепсия
- 2.1.6. Ювенильная миоклоническая эпилепсия (импульсивный малый припадок)
- 2.1.7. Эпилепсия с большими припадками при пробуждении
- 2.1.8. Другие генерализованные эпилепсии (не указанные выше)
- 2.1.9. Эпилепсии с припадками, вызванными специфическими видами провокации (рефлекторные припадки)

2.2. Криптогенные или симптоматические

2.2.1. Синдром Веста (инфантильные спазмы)

2.2.2. Синдром Леннокса – Гасто

2.2.3. Эпилепсия с миоклоническими абсансами

2.2.4. Эпилепсия с миоклонически-астатическими припадками

2.3. Симптоматические

2.3.1. Неспецифической этиологии

2.3.1.1. Ранняя миоклоническая энцефалопатия

2.3.1.2. Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия с подавлением биоэлектрической активности на ЭЭГ

2.3.1.3. Другие симптоматические генерализованные эпилепсии

2.3.2. Специфические синдромы (включают заболевания, при которых припадки являются ранним и основным проявлением болезни)

III. Эпилепсии и эпилептические синдромы, где определение их фокальной или генерализованной природы затруднено

3.1. С генерализованными и фокальными припадками

3.1.1. Судороги новорожденных

3.1.2. Тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества

3.1.3. Эпилепсия с непрерывными пик-волнами в медленной фазе сна

3.1.4. Приобретенная эпилептическая афазия (синдром Ландау – Клеффнера)

3.1.5. Другие формы, не указанные выше

3.2. Без четких признаков генерализованности или фокальности

IV. Специальные синдромы

4.1. Припадки, связанные с определенной ситуацией

4.1.1. Фебрильные судороги

4.1.2. Изолированные единичные припадки или изолированный эпилептический статус

4.1.3. Припадки, имеющие место только при наличии острой метаболической или токсической ситуации

За последние два десятилетия детальные исследования анатомических субстратов приступной (иктальной) семиотики, проведенные в хирургических центрах эпилепсии, показали наличие различия между механизмами возникновения лимбических и неокортикальных припадков, которые могут протекать как с изменением сознания, так и без. Следовательно, разделение парциальных приступов на «простые» или «сложные» в значительной степени теряет точность. Термин «парциальные» подразумевает, скорее, часть приступа или часть синдрома, нежели начало приступа или синдрома в части одной гемисферы.

В 2001 г. Международная комиссия по классификации и терминологии выпустила проект новой классификации эпилептических приступов и эпилептических синдромов. Данная классификация была основана на классических представлениях о фокальных и генерализованных формах эпилепсии. Фокальные приступы и фокальные эпилептические синдромы диагностируются в том случае, если характер пароксизмов, данные ЭЭГ и методы нейровизуализации подтверждают локальный генез эпилептических приступов. При фокальных пароксизмах создана концепция коркового «эпилептогенного очага», играющего роль «водителя ритма». Гиперсинхронный разряд из эпилептогенного очага вовлекает большое количество нейронов серого вещества и распространяется на определенные участки головного мозга. При генерализованных формах эпилепсии приступы должны быть генерализованы с самого начала, что подтверждается и данными ЭЭГ. Однако необходимо подчеркнуть, что термин «фокальная» не отражает малый размер эпилептогенной области или четко очерченный фокус нейрональной патологии; фокальные приступы, как и фокальные синдромы, в основном связаны с диффузными, иногда широко распространенными областями церебральной дисфункции (Epilepsia, 2001).

Классификации эпилептических приступов (ИЛАЕ, 2001)

1. Самокупирующиеся приступы

А. Генерализованные

- Тонико-клонические (включая варианты начала с клонической или миоклонической фазы)
- Клонические (с легким тоническим компонентом или без него)
- Типичные абсансы
- Атипичные абсансы
- Миоклонические абсансы
- Тонические
- Эпилептические спазмы
- Эпилептический миоклонус
- Миоклонус век (с абсансами или без них)
- Миоклонически-атонические (миатонические)
- Негативный миоклонус
- Атонические
- Рефлекторные генерализованные

Б. Фокальные

- Фокальные сенсорные (с простыми симптомами, связанными с раздражением затылочной или теменной доли или со сложными симптомами, связанными с раздражением височно-теменно-затылочной коры)
- Фокальные моторные: клонические, асимметричные тонические (связанные с раздражением дополнительной моторной зоны), с типичными автоматизмами, с гиперкинетическими автоматизмами, с фокальным негативным миоклонусом, ингибиторные
- Геластические
- Гемиклонические
- Вторично-генерализованные
- Рефлекторные фокальные

2. Продолжающиеся приступы

А. Генерализованный эпилептический статус

- Статус генерализованных тонико-клонических приступов

- Статус клонических приступов
- Статус абсансов
- Статус тонических приступов
- Статус миоклонических приступов

Б. Фокальный эпилептический статус

- Кожевниковская эпилепсия
- Продолженная аура
- Статус лимбических приступов (психомоторный статус)
- Гемиконвульсивный статус с гемипарезом

3. Провоцирующие факторы при рефрактерных приступах

- Визуальные: мигающий свет, цвет, узор и др.
- Мышление
- Музыка
- Еда
- Праксис
- Чтение
- Соматосенсорные
- Проприоцептивные
- Горячая вода
- Испуг

Классификация эпилептических синдромов (ИЛАЕ, 2001)

1. Идиопатические фокальные эпилепсии младенчества и детства

- Доброкачественные младенческие приступы (несемейные)
- Доброкачественная эпилепсия детства с центрально-височными спайками (роландическая)
- Доброкачественная затылочная эпилепсия детства с ранним дебютом (тип Панайотопулоса)
- Доброкачественная затылочная эпилепсия детства с поздним дебютом (тип Гасто)

2. Семейные (аутосомно-доминантные) фокальные эпилепсии

- Доброкачественные семейные приступы новорожденных
- Доброкачественные семейные приступы младенчества
- Аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия

- Семейная височная эпилепсия
- Семейная фокальная эпилепсия с переменным фокусом*

3. Симптоматические (или вероятно симптоматические) фокальные эпилепсии

- Лимбические эпилепсии
- Мезиальная височная эпилепсия с гиппокампальным склерозом
- Мезиальная височная эпилепсия, обусловленная специфической этиологией
- Другие формы определенной локализации и этиологии
- Неокортикальные эпилепсии
- Синдром Расмуссена
- Гемиконвульсивно-гемиплегический синдром
- Мигрирующие парциальные приступы раннего младенчества*
- Другие формы определенной локализации и этиологии

4. Идиопатические генерализованные эпилепсии

- Доброкачественная миоклоническая эпилепсия младенчества
- Эпилепсия с миоклонически-астатическими приступами
- Детская абсансная эпилепсия
- Эпилепсия с миоклоническими абсансами
- Идиопатические генерализованные эпилепсии с переменным фенотипом
- Юношеская абсансная эпилепсия
- Юношеская миоклоническая эпилепсия
- Эпилепсия с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами
- Генерализованная эпилепсия с фебрильными приступами плюс*

5. Рефлекторные эпилепсии

- Идиопатическая фотосенситивная затылочная эпилепсия
- Другие формы эпилепсии с приступами, возникающими

Знаком * помечены синдромы, находящиеся в процессе разработки.

вследствие зрительной стимуляции

- Первичная эпилепсия чтения
- Стартл эпилепсия

6. Эпилептические энцефалопатии (при которых эпилептиформная активность на ЭЭГ может приводить к прогрессированию неврологических нарушений)

- Ранняя миоклоническая энцефалопатия
- Синдром Отахара
- Синдром Веста
- Синдром Драве
- Миоклонический статус при непрогрессирующих энцефалопатиях*
- Синдром Леннокса – Гасто
- Синдром Ландау – Клеффнера
- Эпилепсия с продолженной пик-волновой активностью во время медленного сна

7. Прогрессирующие миоклонус-эпилепсии

- Специфические заболевания (типа болезней Лафора, Унферрихта – Лундборга, нейронального цероидного липофуциноза и др.)

8. Приступы, для обозначения которых дефиниция «эпилепсия» необязательна

- Доброкачественные приступы новорожденных
- Фебрильные приступы
- Рефлекторные приступы
- Приступы, связанные с отменой алкоголя
- Приступы, вызванные лекарственными препаратами или другими химическими агентами
- Приступы, возникающие сразу после или в раннем периоде черепно-мозговой травмы
- Единичные приступы или единичные серии приступов
- Редко повторяемые приступы (олигоэпилепсия)

В последней классификации термины «парциальные приступы» и «парциальные эпилепсии» заменены на «фокальные приступы» и «фокальные эпилепсии», также произведена замена дефиниции «криптогенные формы» на «вероятно симптоматические формы». В определении синдромов рекомендована замена слова «судороги» на «приступы», так как понятие «приступы» значительно шире «судорог» и далеко не все приступы проявляются именно судорогами. Упразднено подразделение фокальных приступов на простые и сложные. Разработана концепция детских эпилептических энцефалопатий, отражающая наличие выраженных когнитивных, поведенческих или двигательных нарушений, возникающих у детей вследствие частых эпилептических приступов и/или продолженных, обычно диффузных икctalных эпилептилептиформных разрядов на ЭЭГ (Guerrini et al., 2002). Подробно рассмотрены рефлекторные приступы и рефлекторные формы эпилепсии. Впервые указано, что в отношении многих доброкачественных и самокупирующихся эпилептических синдромов термин «эпилепсия» следует заменять на «приступы» (не «алкогольная эпилепсия», а «приступы, связанные с отменой алкоголя»). Описано много новых форм эпилепсии, как четко установленных, так и находящихся в процессе разработки (К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин, М.Б. Миронов, 2008; Власов П.Н., 2001). В основу проекта новой классификации эпилептических приступов ILAE (2006) были положены следующие критерии (Jerom E.J., 2006):

- патофизиологические механизмы: электрофизиологические характеристики приступов, работа нейронных сетей, нейромедиаторы;
- нейрональные субстраты;
- ответ на прием ПЭП;
- модели икctalной ЭЭГ;
- модели распространения активности и постикctalные особенности;
- синдромы, связанные с типом приступов.

**Проект новой классификации
эпилептических приступов (ИЛАЕ, 2006)**

I. Самокупирующиеся приступы

1. Генерализованные в дебюте

A. Приступы с тоническими и/или клоническими проявлениями:

- 1) тонико-клонические
- 2) клонические
- 3) тонические

B. Абсансы:

- 1) типичные
- 2) атипичные
- 3) миоклонические

C. Миоклонические типы приступов:

- 1) миоклонические
- 2) миоклонически-астатические
- 3) миоклония век

D. Эпилептические спазмы

E. Атонические

2. Фокальные в дебюте (парциальные)

A. Локальные:

1. Неокортикальные

a) без локального распространения

- фокальные клонические
- фокальные миоклонические
- ингибиторные моторные
- фокальные сенсорные с элементарными симптомами
- афазические

b) с локальным распространением

- джексоновский марш
- фокальные (асимметричные) тонические приступы
- фокальные сенсорные приступы со сложными симптомами

2. Гиппокампальные и парагиппокампальные

- V. С ипсилатеральным распространением:
1. На неокортикальные области (включая гемиклонические приступы)
 2. На лимбические области (включая геластические приступы)
- C. С контралатеральным распространением:
1. На неокортикальные области (гиперкинетические приступы)
 2. На лимбические области (дискогнитивные, психомоторные)

D. Вторично-генерализованные:

1. Тонико-клонические
2. Абсансы (под вопросом)
3. Эпилептические спазмы (под вопросом)

3. *Неонатальные приступы*

II. Продолжающиеся приступы (эпилептический статус)

1. *Epilepsia partialis continua*
 - а) при синдроме Расмуссена (Кожевникова – Расмуссена)
 - в) при фокальных поражениях
 - с) при врожденных нарушениях метаболизма
2. Эпилептический статус дополнительной моторной зоны (SMA)
3. *Aura continua*
4. Дискогнитивный фокальный (психомоторный, комплексный парциальный) эпилептический статус
 - а) мезиальный височный
 - в) неокортикальный
5. Тонико-клонический эпилептический статус
6. Эпилептический статус абсансов
 - а) статус типичных или атипичных абсансов
 - в) статус миоклонических абсансов
7. Миоклонический эпилептический статус
8. Тонический эпилептический статус

В течение последующих лет принималась попытка использовать в классификации новые данные нейровизуализации и ге-

нетики. Так, в классификации приступов 2010 г. выделено три группы: генерализованные, фокальные приступы и отдельно эпилептические спазмы. А приступ, который не может быть четко распознан, должен временно быть отнесен к неклассифицируемому. Выделены электроклинические синдромы и прочие эпилепсии согласно возрасту манифестации (Berg A.T. et al., 2010).

**Классификация электроклинических синдромов
и эпилепсии согласно возрасту манифестации
(Berg A.T. et al., 2010)**

I. Неонатальный период

1. Доброкачественная семейная неонатальная эпилепсия
2. Ранняя миоклоническая энцефалопатия
3. Синдром Отохары

II. Младенческий возраст

1. Эпилепсия младенчества с мигрирующими фокальными приступами
2. Синдром Веста
3. Миоклоническая эпилепсия младенчества
4. Доброкачественная инфантильная эпилепсия
5. Доброкачественная семейная инфантильная эпилепсия
6. Синдром Драве
7. Миоклоническая энцефалопатия при непрогрессивных нарушениях

III. Детство

1. Фебрильные приступы плюс
2. Синдром Панайотопулоса
3. Эпилепсия с миоклоническими-атоническими приступами
4. Доброкачественная эпилепсия с центротемпоральными спайками
5. Аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия
6. Затылочная эпилепсия с поздней манифестацией в детстве (тип Gastaut)
7. Эпилепсия с миоклоническими абсансами
8. Синдром Леннокса – Гасто

9. Эпилептическая энцефалопатия с продолжающейся спайк-волновой активностью в течение сна
10. Синдром Ландау – Клеффнера
11. Детская абсансная эпилепсия

IV. Юношеский взрослый возраст

1. Ювенильная абсансная эпилепсия
2. Ювенильная миоклоническая эпилепсия
3. Эпилепсия только с генерализованными тонико-клоническими приступами
4. Прогрессирующие миоклонические эпилепсии
5. Аутосомно-доминантная эпилепсия с аудиторными особенностями
6. Прочие семейные височные эпилепсии

V. Менее специфическая взаимосвязь с возрастом

1. Семейная фокальная эпилепсия с переменными фокусами (от периода детства до взрослого возраста)
2. Рефлекс эпилепсии

Согласно последним изменениям в классификации 2010 г., термины «фокальный» и «генерализованный» применимы только к приступам, а термины «идиопатический» и «симптоматический» более не используются. Синдромы подразделяются вместо последних терминов на генетические или вероятно генетические, структурные, метаболические и неизвестной причины (Berg A.T. et al., 2010). В 2013 г. для окончательной доработки и утверждения позиционных документов, отражающих позицию ILAE по темам, которые предполагают принятие общего языка или набора определений (например, определение эпилепсии, классификация), были сделаны следующие шаги: изготовление документа группой экспертов, отобранных ILAE, с последующим его размещением на веб-сайте ILAE с целью привлечения комментариев и критики со стороны всех заинтересованных сторон и назначение отдельной группы экспертов для обзора и включения замечаний. Данный процесс происходил параллельно с экспертной оценкой, проводимой журналом, в который документы отправлялись для публикации (<http://www.ilae.org/Visitors/Documents/Guideline->

PublPolicy-2013Aug.pdf). В результате проделанной работы была принята и опубликована новая классификация в марте 2017 г. в журнале «Epilepsia». По сравнению с классификацией приступов 1981 г. в новой классификации произошли следующие изменения в терминологии приступов:

а) изменение термина «парциальный» на «фокальный» приступ;

б) определенные типы приступов могут быть фокальными, генерализованными или неуточненными;

с) приступы с неизвестным началом могут иметь признаки, которые все же могут помочь классифицировать приступ;

д) уровень сознания/осознания пациента в момент приступа (awareness) используется в классификации фокальных приступов (пациент в сознании, сознание нарушено);

е) термины «дискогнитивные», «простые парциальные», «сложные парциальные», «психические» и «вторично генерализованные» были устранены;

ф) новые типы фокальных приступов включают: автоматизм, вегетативный, поведенческие (behaviour arrest), когнитивный, эмоциональный, гиперкинетический, сенсорный и фокальный с эволюцией в билатеральные тонико-клонические приступы (вместо термина «вторично генерализованный»);

г) атонические, клонические, эпилептические спазмы, миоклонические и тонические судороги могут быть как фокальными, так и генерализованными;

h) выделены новые генерализованные типы приступов: абсансы с миоклонусом век, миоклонические абсансы, миоклонические тонико-клонические, миоклонически-атонические приступы и эпилептические спазмы.

Новая классификация эпилепсии 2017 г. представляет собой многоуровневую структуру, предназначенную для классификации эпилепсии в разных клинических условиях, обусловленных широким разнообразием ресурсов по всему миру. Первый уровень диагностики основан на типе приступа (фокальный, генерализованный, неизвестный). Фокальные приступы могут быть

как с сохраненным сознанием, так и с нарушенным, что нужно обязательно указывать. Кроме того, фокальные приступы подразделяются на моторные (автоматизмы, клонические, тонические, атонические, эпилептические спазмы, гиперкинетические, миоклонические) и немоторные (автономные, поведенческие, когнитивные, эмоциональные, сенсорные). Генерализованные приступы в свою очередь подразделяются на моторные (тонико-клонические, тонические, клонические, миоклонические, миоклонико-тонико-клонические, миоклонико-атонические, атонические, эпилептические спазмы) и немоторные-абсансы (типичные, атипичные, миклонические, с миоклонусом век). Приступы с неизвестным началом делятся на моторные (тонико-клонические, эпилептические спазмы) и немоторные приступы (поведенческие). Второй уровень основан на типе эпилепсии: фокальный, генерализованный, сочетанный (генерализованный и фокальный) и неизвестный тип. Для диагностики генерализованной эпилепсии необходимо наличие генерализованного типа приступа и типичной интериктальной генерализованной пик-волновой активности на ЭЭГ. В случае наличия ГТКП и нормальной ЭЭГ для диагностики генерализованной эпилепсии должны быть представлены вспомогательные симптомы, такие как миоклонические приступы или соответствующий семейный анамнез. Фокальная эпилепсия включает в себя фокальные и мультифокальные нарушения на ЭЭГ, а также судороги с участием одного полушария. Сочетанные генерализованные и фокальные эпилепсии выставляются на основании клиники приступов, подтвержденных данными ЭЭГ. Иктальные ЭЭГ полезны, но не важны. Интериктальная ЭЭГ может иметь как генерализованные, так и фокальные эпилептиформные разряды. Термин «неизвестный» используется при невозможности определить, является ли тип эпилепсии фокальным или генерализованным, потому что информации недостаточно. Третий уровень предполагает выделение конкретного эпилептического синдрома. Каждый эпилептический синдром включает определенные типы приступов, особенности интериктальной и иктальной ЭЭГ и результаты нейровизуализации,

часто имеет зависящие от возраста признаки, такие как возраст дебюта и ремиссия (когда это применимо), триггеры судорог, суточные вариации и иногда прогноз, может описывать умственные и психиатрические дисфункции. Синдром часто имеет определенные этиологические, прогностические критерии и особенности лечения. Важно отметить, что эпилептический синдром не имеет однозначной корреляции с этиологическим диагнозом. Существует множество хорошо известных синдромов, таких как детская абсанс-эпилепсия, синдром Веста и синдром Драве. Термин «доброкачественная» эпилепсия заменяется терминами «самокупирующаяся» и «отвечающая на фармакотерапию» (от англ. *pharmacoresponsive*). «Самокупирующийся» относится к вероятному спонтанному разрешению синдрома. Термины «энцефалопатия развития» и «эпилептическая энцефалопатия» могут быть применены полностью и частично, когда это будет необходимо.

Отдельно рассматривается этиология заболевания, где эпилепсия разделена на шесть этиологических категорий: структурная, генетическая, инфекционная, метаболическая, иммунная, неизвестный этиологический фактор. К уточнению этиологического диагноза нужно стремиться на любом уровне диагностики, так как результат может внести существенные изменения в лечение (http://www.ilae.org/Visitors/Centre/Definition_Class.cfm).

IV. ДИАГНОСТИКА ЭПИЛЕПСИИ

4.1. Основные этапы диагностики эпилепсии.

Характеристика отдельных эпилептических приступов

В настоящее время выделяют пять основных этапов в диагностике эпилепсии (К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин, М.Б. Мионов, 2008):

1. Описание пароксизмального события (возможно, по данным анамнеза или видеосъемки).
2. Классификация приступа (анамнез, клиника, ЭЭГ, видео-ЭЭГ-мониторинг).
3. Диагностика формы эпилепсии (анамнез, клиника, ЭЭГ, видео-ЭЭГ-мониторинг, нейровизуализация).
4. Установление этиологии эпилепсии (МРТ, кариотипирование, биохимические исследования, биопсия мышц и пр.).
5. Диагностика сопутствующих заболеваний и установление степени инвалидизации.

Определение вида эпилептического приступа имеет большое значение в постановке диагноза и лечении. На первом этапе диагностики в наше время достаточно информативной стала видеосъемка, к тому же данная процедура стала возможной при развитии новых технологий. Родственники пациентов без труда могут зафиксировать приступ на видео, используя свои телефоны, что значительно облегчает задачу врача в определении типа приступа. Ниже описаны отдельные виды эпилептических приступов.

Генерализованный тонико-клонический приступ характеризуется потерей сознания с распространенным мышечным напряжением и переходом в клонические подергивания продолжительностью до 2–3 мин. На иктальном ЭЭГ тоническая фаза характеризуется нарастанием диффузного быстрого ритма частотой 20–40 Гц, который постепенно замедляется до 10 Гц, во время клонической фазы данный ритм постепенно заменяется генерализованной полипик-волновой активностью, в постприступном

периоде доминирует медленно-волновая активность. Выделяют следующие фазы генерализованного тонико-клонического приступа (ГТКП):

Фаза продромальных симптомов ГТКП:

- не является аурой;
- может наблюдаться за несколько часов и даже дней до приступа: головная боль, изменение настроения, беспокойство, раздражительность, сонливость, снижение внимания, нарушение сна, изменение аппетита, миоклонии, головокружение и др.

Претонико-клоническая фаза ГТКП:

- часто отмечаются отдельные миоклонии или короткие клонические сокращения (даже при вторичной генерализации);
- может быть поворот головы и глаз в сторону, который не всегда имеет локализационное значение.

Тонико-клоническая фаза ГТКП:

- напряжение аксиальных мышц и отведение глазных яблок вверх;
- тоническое напряжение распространяется на конечности: поднимание, отведение рук и их сгибание, затем приведение и наружная ротация ног;
- период тонического разгибания с насильственным выдохом (крик), в этот момент закрывается рот и могут быть травмы языка;
- постепенно симметричные подергивания конечностей с промежуточным периодом «вибрации» – тремор с частотой 8 Гц, затем его замедление – клонии. Каждое сокращение приводит к короткой атонии, постепенно периоды атонии становятся длительнее, а сокращения реже, и к концу приступа клонии становятся частотой 1 Гц;
- артериальное давление и ЧСС могут удваиваться, избыточное потоотделение.

Ранняя постприступная фаза:

- возобновление дыхания;

- расширение зрачков;
- тоническое сокращение жевательных мышц и конечностей;
- в начале тонического сокращения непроизвольное мочеиспускание.

Постприступная фаза восстановительная:

- постепенное пробуждение со спутанностью сознания и автоматическим поведением;
- мышечная слабость, головная боль;
- нормализация цвета кожных покровов, отдельные петехии.

Осложнения ГТКП:

- оральная травма: повреждение языка, губ или щеки;
- ссадины, петехии (в том числе в склеры);
- черепно-мозговая травма – переломы костей черепа, ушибы головного мозга, эпи- и субдуральные гематомы;
- компрессионные переломы позвонков (чаще между Th3–Th8 и тораколюмбальным отделом);
- аспирационная пневмония – за счет трахеобронхиального секрета, слюны, а также регургитации желудочного содержимого;
- отек легких – редко, купируется ингаляциями кислорода;
- синдром внезапной смерти.

Клонические приступы характеризуются регулярными, повторяющимися мышечными сокращениями (синоним – ритмический миоклонус), которые вовлекают одни и те же группы мышц, с частотой примерно 2–3 в секунду, носят продолженный характер. Иктальная ЭЭГ: каждый раз при клонических конвульсиях возникает разряд спайка или полиспайков с медленной волной или сочетание быстрых ритмов и медленных волн (рисунки 4–6).

Тонические приступы характеризуются относительно длительным (от нескольких секунд до нескольких минут) усиленным мышечным сокращением. В иктальной ЭЭГ регистрируется быстрая активность (> 9–10 Гц) с постепенным снижением частоты и нарастанием амплитуды, также может регистрироваться иктальное уплощение фоновой ритмики (электродекремент).

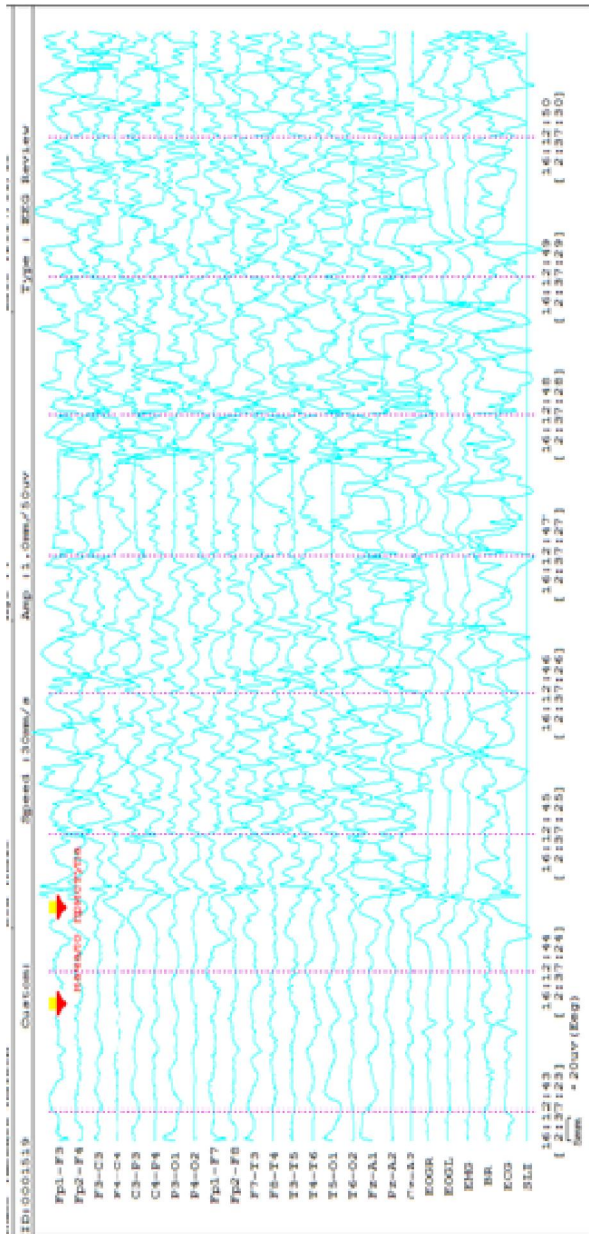


Рисунок 4 – Клонический приступ:

на ЭЭГ резко регистрируется появление диффузной активности частотой 11–13 Гц на фоне пик-волновых комплексов бифронтально частотой 4 Гц, которая быстро сменяется ритмичной диффузной активностью 8–7–6 Гц на фоне наложения пиков

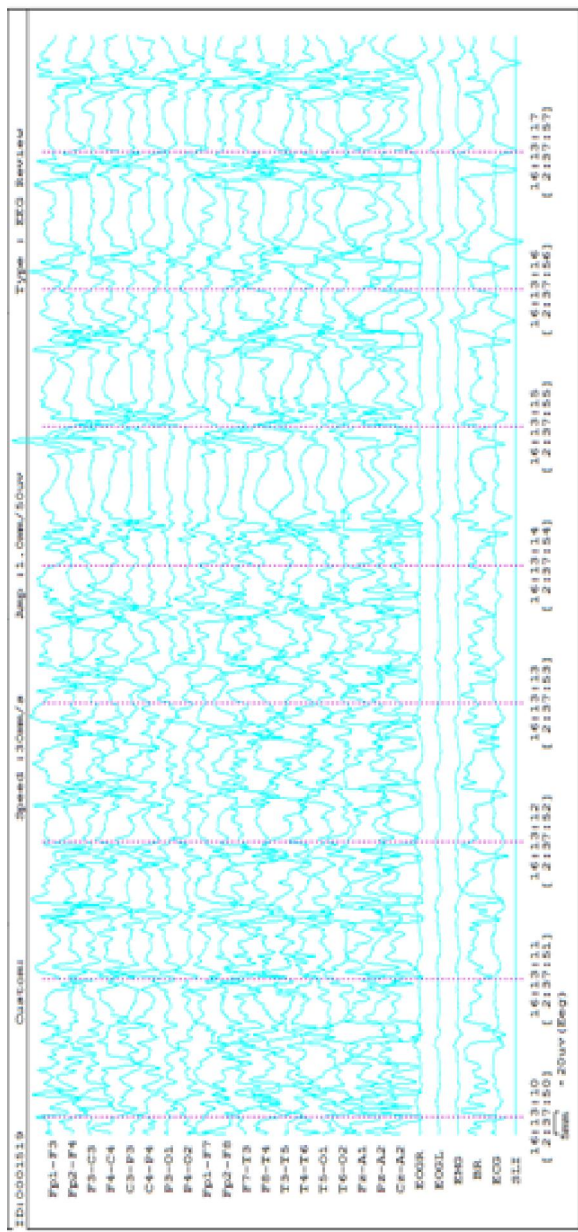


Рисунок 5 – Продолжение клонического приступа:
диффузная пик/полипик-волновая активность 6–5–4–3–2,5–2 Гц

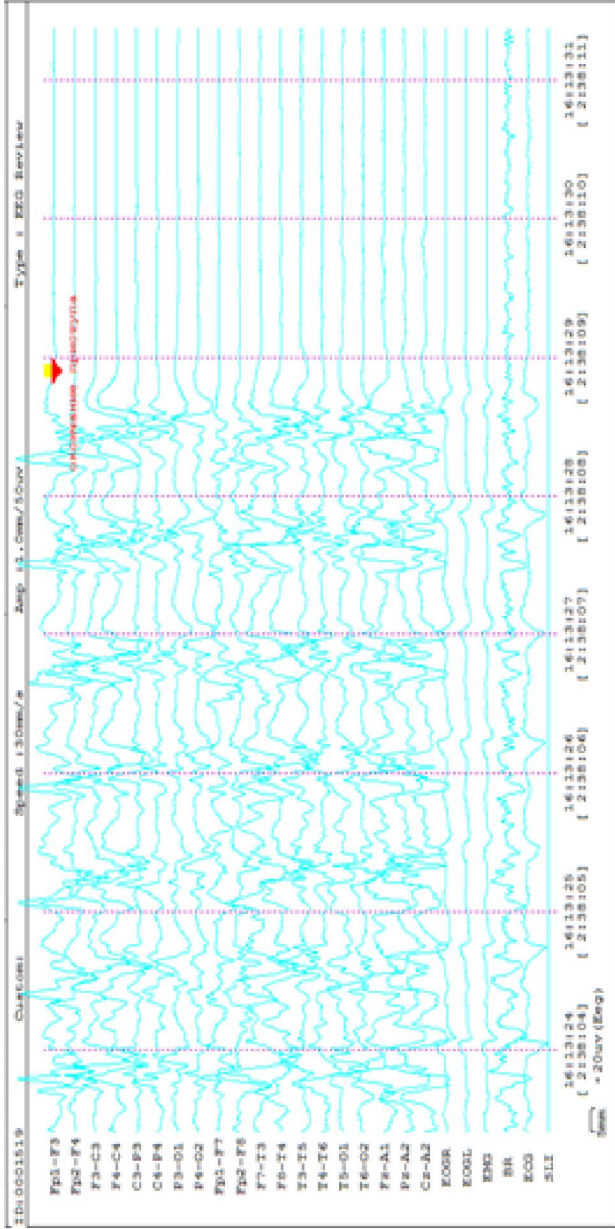


Рисунок 6 — Окончание клонического приступа: диффузная пик/полипик волновая активность 2–1 Гц резко обрывается диффузным уплощением биоэлектрической активности головного мозга в конце приступа

Абсансы – это разновидность генерализованных приступов, характеризующаяся высокой частотой и короткой продолжительностью пароксизмов с выключением сознания и наличием на ЭЭГ специфического паттерна – генерализованной пик-волновой активности с частотой 3 Гц (рисунок 7).

Выделяют простые и сложные абсансы. *Простые абсансы* характеризуются прекращением всякой деятельности, застыванием, замиранием пациентов, фиксированным «отсутствующим» взглядом, растерянным гипомимичным выражением лица. *Сложные абсансы* подразделяются на несколько типов: с миоклоническим, тоническим, атоническим, вегетативным компонентом, а также с автоматизмами и фокальными феноменами. Абсансы с миоклоническим компонентом проявляются миоклонией век, периоральным миоклонусом (ритмическое вытягивание губ, наподобие золотой рыбки), периназальным миоклонусом (ритмическое подергивание крыльев носа). У ряда больных во время приступа отмечается однократное вздрагивание или несколько коротких слабых подергиваний мышц плечевого пояса и/или рук. Абсансы с тоническим компонентом проявляются отклонением головы, а иногда и туловища, кзади (ретропульсивные абсансы), тоническим отведением глазных яблок вверх или в сторону. Иногда во время приступа наблюдается легкое тоническое напряжение (чаще асимметричное) мышц верхних конечностей. Абсансы с атоническим компонентом проявляются внезапной потерей мышечного тонуса в мышцах рук (выпадение предметов), шеи (пассивный кивок), ног (атонически-астатические приступы). Абсансы с вегетативным компонентом проявляются недержанием мочи в момент приступа, мидриазом, изменением цвета кожных покровов лица и шеи с появлением уртикарной сыпи на коже данных областей. Абсансы с фокальным компонентом характеризуются появлением легкого унилатерального напряжения мышц руки или лица, иногда с единичными миоклоническими подергиваниями, поворотом головы и глаз в сторону. Наиболее часто в структуре абсансов возникают автоматизмы жестов, а также фаринго-оральные и речевые. При возникновении статуса абсансов

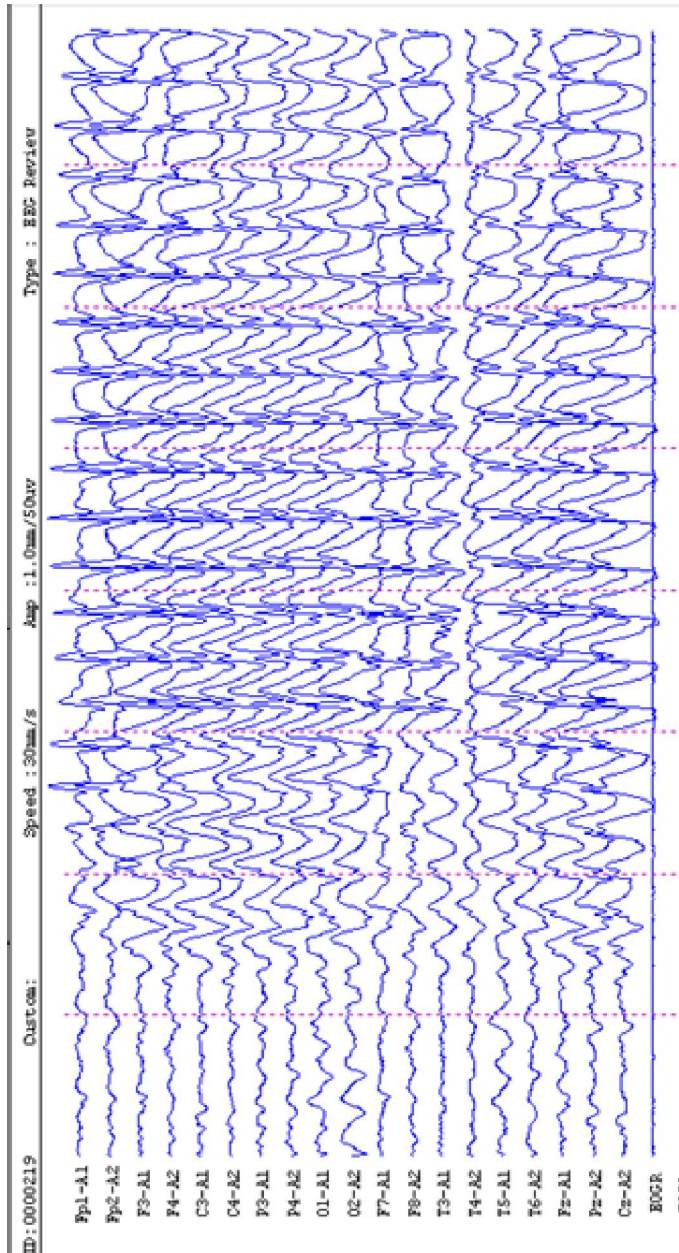


Рисунок 7 – Генерализованная пик-волновая активность 3 Гц

отмечается различной степени нарушение сознания – от легкой сонливости до ступора и летаргии, которое может продолжаться от одного часа до нескольких суток.

Миоклонические приступы характеризуются молниеносными подергиваниями различных групп мышц; они чаще двусторонние, симметричные, единичные или множественные, меняющиеся по амплитуде. Локализуются, главным образом, в плечевом поясе и руках, преимущественно в разгибательных группах мышц. Во время приступов больные роняют предметы из рук или отбрасывают их далеко в сторону. Сознание во время приступов обычно сохранено. В икталной ЭЭГ регистрируется полипик-медленная волна, пик-медленная волна или острая-медленная волна.

Миоклонические-астатические приступы, или миоклонические-атонические приступы, являются вариантом генерализованных миоклонических приступов, при которых после сокращения (миоклонии) сразу возникает атония. Очевидным образом миоклония коррелирует с генерализованным спайком, а атония – с медленной волной. Во время некоторых приступов может возникать серия спайков с последующей медленной волной, частотой разрядов примерно 3 Гц, длящихся в целом не более одной секунды. Такой тип приступа приводит к падениям (рисунок 8).

Миоклония век является формой эпилептических приступов, которые проявляются миоклоническими подергиваниями век и могут сопровождаться короткими абсансами. Они вызываются в основном закрыванием глаз и ярким светом, ритмичной фотостимуляцией. У миоклонии век с абсансами есть два компонента. Начальным и наиболее заметным из них являются миоклонии век, которые возникают в основном в первую секунду разряда ЭЭГ и состоят из повторяющихся, часто ритмичных, быстрых (4–6 Гц) слабо или умеренно выраженных миоклонических подергиваний век. Они могут переходить (или нет) во второй компонент, который представлен невыраженным нарушением сознания (абсанс). В зависимости от этого выделяют миоклонии век с абсансами и без. Приступ начинается и заканчивается внезапно, длится от 3

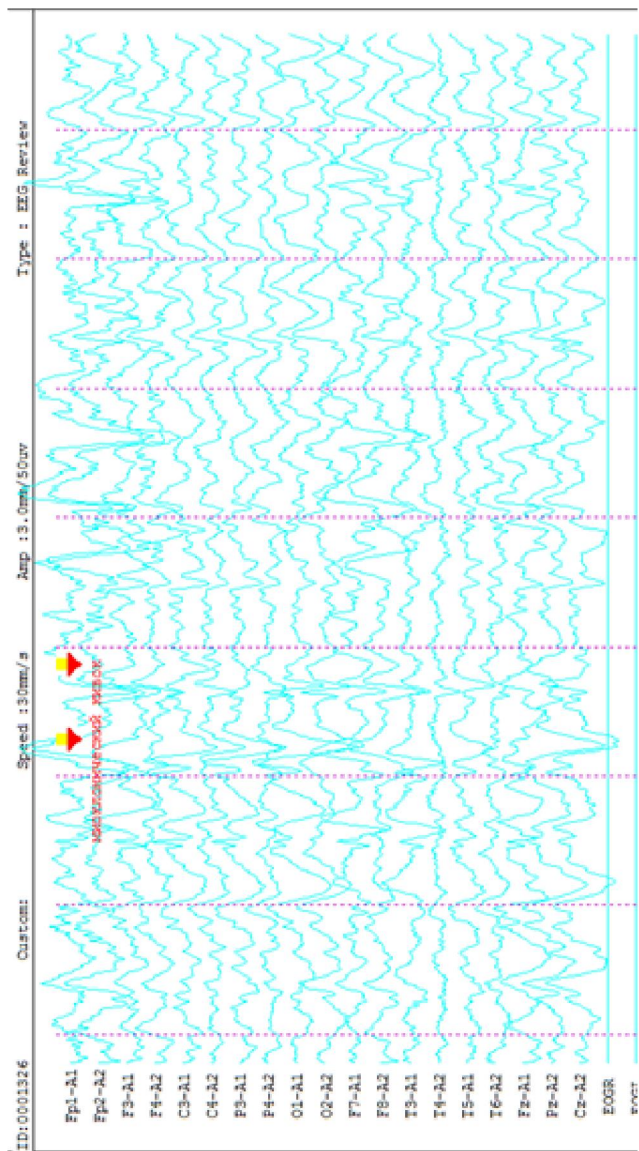


Рисунок 8 – Миоклонически-астатический приступ.
 3-летний ребенок с синдромом Дузе во время бодрствования:
 при миоклонических кивках регистрируются разряды полипик-медленноволновой активности

до 5 сек. В иктальной ЭЭГ отмечаются генерализованные разряды преимущественно полиспайков или полиспайк-волн частотой от 3 до 6 Гц (обычно менее 4 Гц) и длительностью от 3 до 6 сек (типично около 3 сек).

Эпилептические спазмы – это аксиальные движения, имеющие длительность, большую, чем миоклонус, но короче, чем атонические приступы. Имеют тенденцию возникать кластерами. Как правило, они являются клиническим проявлением синдрома Веста. Спазмы длятся менее секунды, могут быть флексорными, экстензорными или смешанными, затрагивают в основном проксимальную и туловищную мускулатуру. Могут иметь место так называемые лимитированные или abortивные формы: гримасы, кивание головой.

Атонические приступы проявляются в виде внезапного снижения постурального мышечного тонуса (без предшествующего тонического напряжения или миоклоний). Могут возникать затруднения при разграничении с атоническим компонентом атипичных абсансов, негативным миоклонусом.

Гиппокампальные и парагиппокампальные приступы, исходящие из гиппокампа, отражают локальное распространение иктальной активности на соседние области – амигдалу, инсулу, гипоталамус и другие лимбические структуры. Могут сопровождаться вегетативными нарушениями (типичны эпигастральные восходящие ощущения), чувством страха, дисмнезией, фокальными вкусовыми или обонятельными симптомами.

Гемиклонические приступы встречаются в раннем возрасте, до завершения миелинизации мозолистого тела, и необязательно имеют локализационное значение. Они могут отражать альтернирующее вовлечение обоих полушарий, как при синдроме Драве или ишемической энцефалопатии, или же вовлечение только одного полушария при фокальных нарушениях.

Геластические приступы – приступы смеха, которые носят неестественный характер, повторяющиеся, стереотипные, без внешних провоцирующих факторов, сочетаются с другими эпилептическими проявлениями, иктальными и интериктальными

ми эпилептиформными разрядами на ЭЭГ. Следует дифференцировать смех как моторный компонент от ощущения радости, веселья. Наиболее характерны данные приступы для гамартумы гипоталамуса, могут встречаться также при фокальных лобных или височных поражениях. В некоторых случаях описываются приступы плача, которые иначе называют дакритическими. Если геластические приступы являются проявлением гамартумы гипоталамуса, то наиболее часто они начинаются в возрасте до 5 лет. Если геластические приступы ассоциированы с лобно- или височнодолевыми фокусами, то они начинаются после 5 лет. Межприступная и приступная ЭЭГ неспецифична: могут отмечаться и фокальные спайки, и генерализованные спайк-волновые разряды, указывая на вовлечение в процесс лобных и височных долей обоих полушарий, а также субкортикальных структур.

Гиперкинетические приступы (иногда называют гипермоторными) вовлекают преимущественно проксимальные отделы конечностей или аксиальные мышцы, вызывая нерегулярные последовательные баллистические движения, такие как педалирование, тазовые движения, раскачивание, иногда с вокализацией, часто с сохранным сознанием, характерны для фокальной лобной эпилепсии.

Дискогнитивные, психомоторные приступы проявляются изменением сознания в сочетании с автоматизмами или без них (психомоторные). Этот термин не является идентичным «комплексным парциальным приступам», которые, по определению 1981 г., сопровождаются нарушением сознания, но необязательно вовлекают лимбические структуры. Здесь же подразумевается обязательное участие лимбических структур, сразу в дебюте или при распространении иктальной активности из другой области инициации.

4.2. Инструментальные методы исследования

Электроэнцефалография (ЭЭГ) представляет собой метод исследования функционального состояния головного мозга путем регистрации его биоэлектрической активности. Электроэнцефа-

лограмма представляет собой графическое изображение сложного колебательного электрического процесса, который регистрируется при помощи электроэнцефалографа при размещении его электродов на мозге или поверхности скальпа. ЭЭГ, снимаемая непосредственно с поверхности коры головного мозга, называется электрокортикография. ЭЭГ в основном регистрирует импульсы, которые возникают во время синаптических возбуждений дендритов пирамидных нейронов в коре головного мозга.

Различия электрических потенциалов обусловлены суммированием постсинаптических ступенчатых потенциалов от пирамидальных клеток, которые создают электрические диполи между телами нейронов и дендритами. Только крупные популяции активных нейронов могут генерировать электрическую активность и быть зарегистрированы при помощи скальповой ЭЭГ. Слабые электрические сигналы, регистрируемые с помощью скальповых электродов, усиливаются, а затем отображаются на бумаге или хранятся в памяти компьютера.

Электрическая активность головного мозга начинает регистрироваться уже с 17–23 недели внутриутробного развития плода. Предполагается, что средняя плотность нейронов при рождении составляет 104 на 1 мм². Нейроны соединены друг с другом нейронными сетями посредством синапсов, у взрослого человека имеется около 500 трлн синапсов. Количество синапсов на одном нейроне увеличивается с возрастом, однако число нейронов у пожилых уменьшается, как и общее число синапсов (М. Terplan, 2002).

Классификация основных ритмов головного мозга:

- Бета-ритм (> 13 Гц),
- Альфа-ритм (8–13 Гц),
- Тета-ритм (4–8 Гц),
- Дельта-ритм (0,5–4 Гц).

Наиболее известным и хорошо изученным ритмом человеческого мозга является альфа-ритм, который максимально выражен в затылочной области головного мозга в состоянии расслабленного бодрствования с закрытыми глазами. Точное происхождение альфа-ритма до сих пор неизвестно, предполагают связь с сумми-

рованными дендритными потенциалами. В состоянии бодрствования с открытыми глазами у взрослого доминируют бета-волны. Сон делится на два основных типа: медленноволновой сон (NREM) и фаза с быстрыми движениями глаз (REM). NREM-сон делится на I, II, III, IV стадии. Последние две стадии соответствуют глубокому сну, где доминируют медленные дельта-волны.

По словам Р. Бикфорда (1987), ЭЭГ у человека используются для:

- диагностики комы и смерти мозга;
- определения области повреждения в результате ЧМТ, инсульта, опухоли и др.;
- теста афферентных путей (по вызванным потенциалам);
- контроля основных ритмов;
- контроля глубины анестезии;
- диагностики эпилепсии;
- определения эффективности приема ПЭП при эпилепсии;
- контроля хирургического лечения эпилепсии;
- особенностей развития человеческого мозга;
- тест-препаратов для выявления судорожных эффектов;
- диагностики нарушения сна.

Выделяют следующие виды *скальповой ЭЭГ*: рутинная ЭЭГ, холтер-ЭЭГ, полисомнография, видео-ЭЭГ-мониторинг. Рутинная ЭЭГ представляет собой 30-минутное исследование биоэлектрической активности головного мозга и отличается большой пропускной способностью, дешевизной исследования, но относительной информативностью метода в связи со стандартной рутинной длительностью исследования, временной приуроченности к рабочему графику клиники, невозможностью оценки клинико-электроэнцефалографического коррелята. Холтеровское ЭЭГ представляет собой длительную запись ЭЭГ с возможностью нахождения пациента вне места исследования. Полисомнография – это продолженное исследование сна с подключением полиграфических каналов (мио-, кардио- и окулограммы, а также рекурсии дыхания). Видео-ЭЭГ-мониторинг (ВЭМ) – это синхронная регистрация записи биоэлектрической активности

головного мозга и видеоизображения пациента. При проведении ВЭМ можно выяснить, имеют ли пароксизмальные состояния эпилептическую природу, определить характер приступов согласно классификации, определить форму эпилепсии, определить эффективность терапии в динамике. При наличии у пациента одновременно псевдоэпилептических приступов наряду с эпилептическими приступами показан длительный ВЭМ (например, в зарубежных эпилептологических клиниках продолжительность видео-ЭЭГ-мониторинга может составлять две недели).

Следует подчеркнуть значение записи ЭЭГ не только во время бодрствования, но и во сне, когда чаще регистрируются эпилептические разряды. Тем не менее нельзя забывать, что поверхностные электроды не регистрируют эпилептические разряды, возникающие в глубинных отделах височных и лобных долей головного мозга. Поэтому в неясных диагностических случаях может быть показано проведение ЭЭГ-исследования с применением субдуральных и внутримозговых электродов.

Магнитоэнцефалография (МЭГ) представляет собой метод исследования, позволяющий измерять и визуализировать магнитные поля, возникающие вследствие электрической активности мозга. Для детекции полей используются высокоточные сверхпроводниковые квантовые интерферометры, или СКВИД-датчики (Superconducting quantum Interference device). Данный метод позволяет с высокой точностью локализовать эпилептический очаг патологической нейронной активности с точностью до 5 мм, что дает возможность осуществлять предоперационную диагностику.

Преимущество МЭГ над скальповой ЭЭГ – отсутствие искажения сигнала от костей и оболочек. Однако ограничения включают коэффициент помех из-за высокой амплитуды магнитных сигналов, продуцирующихся электрической активностью головного мозга, в соответствии с дистанцией идет быстрый спад магнитного сигнала, неудобный записывающий аппарат ограничивает активность пациента и, следовательно, возможность длительных записей. Исследования показывают, что МЭГ имеет большую точность в определении очага по сравнению со скальповой ЭЭГ.

Методы нейровизуализации (нейросонография, КТ, МРТ, функциональная МРТ, ПЭТ, СПЕКТ) позволяют получить изображение структуры либо определить функциональное состояние головного мозга.

При эпилепсии используются также методы молекулярно-генетического консультирования. При таких частых хромосомопатиях, как трисомия 21, эпилепсия отмечается довольно редко, в то время как при более редких синдромах, например синдроме Миллер – Дикера, наоборот, часто. Необходимо проводить дифференциальный диагноз с хромосомопатиями, когда очевидная этиология эпилепсии не выявлена и отмечается задержка психомоторного, или умственного, развития. Наследственные болезни обмена, сочетающиеся с эпилепсией, в зависимости от возраста дебюта заболевания представлены в таблице 6 (по Wolf и соавт., 2005), генно-картированные эпилептические синдромы – в таблице 7.

Таблица 6 – Наследственные болезни обмена, сочетающиеся с эпилепсией, в зависимости от возраста дебюта заболевания

Возраст дебюта	Наследственные болезни обмена с эпилепсией
Неонатальный	Гипогликемия, пиридоксин-зависимые приступы, некетогенная гиперглицинемия, органические ацидурии, нарушение цикла мочево́й кислоты (гипераммонемия), неонатальная адренолейкодистрофия, синдром Целльвегера, приступы, зависящие от фолиевой кислоты, дефицит синтеза голокарбоксилазы, дефицит кофактора молибдена, дефицит сульфат оксидазы
Младенческий	Гипогликемия, нарушение транспорта глюкозы (GLUT1 недостаточность), недостаточность креатина, биотинидазная недостаточность, аминокислотопатии, органические ацидурии, наследственные нарушения гликозилирования, пиридоксин-зависимые приступы, инфантильная форма нейронального цероидного липофусциноза (NCL 1)

Ранний детский	Поздняя инфантильная форма нейронального цероидного липофусциноза (NCL 2), митохондриальные заболевания (включая болезнь Альперса), лизосомальные болезни накопления
Школьный	Митохондриальные заболевания, ювенильная форма нейронального цероидного липофусциноза (NCL 3), прогрессирующие формы эпилепсии с миоклонусом

Таблица 7 – Генно-картированные эпилептические синдромы

Эпилептический синдром	Ген	Локус
Эпилепсия с генерализованными тонико-клоническими судорогами при пробуждении	CLCN2, EGMA, ECA3	3q26-qter
Доброкачественные семейные неонатальные судороги, 2-го типа	KCNQ3, EBN2, BFNC2	8q24
Доброкачественные семейные неонатальные судороги, 1-го типа	KCNQ2, EBN1	20q13.3
Детская абсансная эпилепсия	ECA1	8q24
Детская абсансная эпилепсия	GABRG2, GEFSP3, CAE2, ECA2	5q31.1–q33.1
Детская абсансная эпилепсия	CLCN2, EGMA, ECA3	3q26–qter
Эпилепсия у женщин с умственной отсталостью	EFMR	Xq22
Генерализованная идиопатическая эпилепсия	CACNB4	2q22–q23
Генерализованная идиопатическая эпилепсия	EGI	8q24
Генерализованная эпилепсия с фебрильными приступами плюс	GABRG2, GEFSP3, CAE2, ECA2	5q31.1–q33.1
Генерализованная эпилепсия с фебрильными приступами плюс 2-го типа	SCN1A, GEFSP2	2q24

Ювенильная абсансная эпилепсия	CLCN2, EGMA, ECA3	3q26–qter
Ювенильная абсансная эпилепсия	EJM1	6p
Ювенильная абсансная эпилепсия	EJM2, JME	15q14
Ювенильная абсансная эпилепсия	CACNB4	2q22–q23
Ювенильная абсансная эпилепсия	CLCN2, EGMA, ECA3	3q26–qter
Ювенильная абсансная эпилепсия 2-го типа	GABRA1	5q34–q35
Ювенильная миоклоническая эпилепсия Лафора	EPM2A, MELF, EPM2	6q24
Ювенильная миоклоническая эпилепсия Лафора	NHLRC, EPM2B	6p22.3
Доброкачественная семейная миоклоническая эпилепсия у взрослых	MEBA, BAFME, FAME	8q24
Ночная лобная эпилепсия	CHRN2, EFNL3	1q21
Ночная лобная эпилепсия 2-го типа	ENFL2	15q24
Парциальная эпилепсия со слуховыми симптомами (аутосомно-доминантная височная эпилепсия)	LG11, EPT	10q24
Эпилепсия с парциальными периферическими спайками	EPPS	4p15
Семейная парциальная эпилепсия с переменным фокусом	FPEVF	22q11–q12
Прогрессирующая миоклонус- эпилепсия	CSTB, STFB, EPM1	21q22.3
Пиридоксин-зависимая эпилепсия	EPD, PDE	5q31.2–q31.3

4.3. Дифференциальная диагностика эпилепсии и пароксизмальных состояний неэпилептической природы

Следующие пароксизмальные состояния неэпилептической природы имеют сходные черты с эпилептическими приступами:

1. *Аноксические приступы, или синкопы*, возникают в результате брадикардии с частотой сердечных сокращений меньше 40 уд./мин или тахикардии с ЧСС более 150 уд./мин, также могут наблюдаться при асистолии, при систолическом давлении менее 50 мм рт. ст. или при снижении концентрации O_2 в яремной вене меньше 20 мм рт. ст. (таблица 8).

2. *Рефлекторные аноксические приступы* дебютируют в возрасте от 3 месяцев до 14 лет, продолжаются до 40 с и являются результатом временной асистолии рефлекторного происхождения в ответ на незначительный удар головой, реже могут начинаться с крика, который быстро прерывается снижением сознания и мышечного тонуса.

3. *Аффективно-респираторные приступы* возникают у детей первых четырех лет жизни на фоне отрицательных эмоциональных стимулов и проявляются возникновением экспираторного апноэ – громкий, продолженный крик, который вызывает остановку дыхания на выдохе, что приводит к цианозу и потере сознания.

4. *Вазовагальные синкопы* проявляются внезапным снижением мышечного тонуса, обмяканием с утратой сознания, что связано с системным падением артериального давления.

5. *Кардиогенные синкопы* проявляются внезапной потерей сознания с короткими тоническими или тонико-клоническими судорогами и возникают при пороках сердца, а также при частичном аортальном стенозе, слабости синусового узла, синдроме удлиненного интервала QT и др.

6. *Неэпилептические движения глаз у детей*. Пароксизмальные пролонгированные эпизоды тонических отведений глаз вверх у детей чаще наблюдаются в возрасте от 4 до 10 месяцев и возникают при попытке посмотреть вниз с быстрым возвратом в исходное положение, при этом горизонтальное движение глаз

не нарушено. По этиологии выделяют идиопатический и симптоматический варианты (мальформация вены Галена, пинеалома мезенцефальной области и др.).

7. *Гиперэксплексия* (синонимы – усиленный рефлекс испуга, болезнь испуга, болезнь Кока) – редкое генетически детерминированное заболевание, основным проявлением которого является усиленный рефлекс испуга в сочетании со значительным повышением мышечного тонуса в ответ на неожиданные слуховые, соматосенсорные и зрительные стимулы. Чаще всего уже в течение первых суток жизни у младенцев возникают спонтанные апноэ и связанные с ними трудности вскармливания, может также наблюдаться усиленный рефлекс испуга в сочетании со значительным повышением мышечного тонуса, которое проходит во время сна. Например, неожиданное постукивание по кончику носа или по лбу младенца, хлопок или другой шум вызывает симметричное вздрагивание всех четырех конечностей с последующим мышечным напряжением и апноэ. Сознание в момент атаки не нарушается, но возникает дискоординация деятельности орофарингиальной мускулатуры и возможна аспирация, пассивное сгибание головы и ног ребенка прерывает атаку (Vigevano et al., 1989). Рефлекс испуга у детей более старшего возраста, а также сильные эмоции провоцируют сначала мышечное напряжение с последующей потерей мышечного тонуса, в результате чего ребенок падает и может получить травмы.

8. *Синдром Сандифера* – тоническое напряжение в мышцах верхних конечностей и шеи с наклоном головы, которое обусловлено гастроэзофагальным рефлюксом у детей первых лет жизни.

9. *Пароксизмальные дискинезии* – состояния, характеризующиеся внезапными атаками патологической непроизвольной двигательной активности (т. е. сопровождающиеся приступами гиперкинезов) в мышцах конечностей, туловища, лица, шеи.

10. *Псевдоэпилептические приступы и другие психиатрические расстройства* могут возникнуть в любом возрасте, но наиболее часто возникают у молодых взрослых и подростков, чаще женского пола. Могут проявляться в виде внезапной тревоги,

эпизодов страха, состояния дереализации, деперсонализации, панических атак, галлюцинаций при шизофрении или токсикоманиях, а также в виде приступов, похожих на генерализованные тонико-клонические и тонические приступы, реже на фокальные, которые обычно не возникают во сне и редко развиваются, когда пациент остается один. Чаще всего это одно- или двустороннее напряжение мышц конечностей и тремор в них, одновременно могут наблюдаться движения конечностями, головой и тазом, возможен генерализованный тремор всего тела, напоминающий озноб. Перед приступом может беспокоить головокружение, необычные ощущения, одно- или двустороннее онемение тела. Основные различительные признаки эпилептического приступа от псевдоэпилептического представлены в таблице 9 (Зенков Л.Р., 2003).

11. *Пароксизмальные атаки, вызванные приемом препаратов.* Например, при приеме нейролептиков может отмечаться спастическая кривошея, дистонические движения языка при глотании, тризм, окулогирные кризы, блефароспазм, эпизоды продолжительной фиксации взгляда.

12. *Синдром Мюнхгаузена *by proxy** представляет собой редкую тяжелую и трудную в диагностике форму плохого обращения с ребенком, для которой характерны фабрикация, аггравация или индукция симптомов болезни (Сахлхолдт Л., Альвинг Й., 1997). Клинические проявления синдрома разнообразны, наиболее частыми являются гастроэнтерологические, неврологические, инфекционные, дерматологические и кардиопульмональные симптомы, которые не находят медицинского объяснения. Все симптомы болезни возникают только в присутствии матери или других заинтересованных лиц. Например, приступы описываются только со слов родителей, больше никто их не видел и при неоднократном проведении видео-ЭЭГ-мониторинга приступы опять не фиксируются, и возникают, по словам матери, сразу после диагностической процедуры.

13. *Неэпилептические пароксизмальные нарушения сна у детей* характеризуются наступающими нежелательными поведенческими феноменами во время сна. Парасомнии достаточно

вариабельны в клинических проявлениях, но всегда сопровождаются вегетативными реакциями и изменением скелетной мускулатуры. Каждая из парасомний может возникнуть у совершенно здорового в других отношениях ребенка. Большинство детских парасомний уменьшаются по частоте и интенсивности по мере созревания нервной системы, и пациенты с парасомниями обычно не имеют жалоб на инсомнию или выраженную дневную сонливость. Однако, когда парасомнии возникают часто, они могут приводить к прерыванию процесса сна и уменьшать восстанавливающее действие сна, следствием чего могут являться чувство усталости и дневная сонливость, а также явления гиперактивности (таблица 10).

Таблица 8 – Дифференциальная диагностика эпилепсии с синкопальными состояниями и конверсионными приступами (Мухин К.Ю., 2001)

Признак, патологическое состояние	Эпилепсия	Синкопальные состояния	Конверсионные состояния
Возраст пациентов	Любой	Чаще подростковый	Не характерны для детей раннего возраста
Положение тела при начале приступа	Любое	Вертикальное	Любое
Предчувствие приступа	Аура	Липотимия	Не специфично
Кинематика приступа	Стереотипные, синхронные движения	Обмякание; возможны отдельные клонические подергивания	Хаотичные вычурные асинхронные движения; опистотонус
Наличие автоматизмов	Характерно	Не бывает	Не бывает
Сознание при приступе	Выключено, изменено или сохранено	Всегда выключено	Сохранено, в редких случаях изменено

Уринация во время приступа	Характерно	Крайне редко	Крайне редко
Время возникновения приступов	Любое	В бодрствовании	Обычно в бодрствовании
Провокация приступов	Гипервентиляция, фотостимуляция	Духота, страх, длительное вертикальное положение	Психогенные факторы
Интеллект	Нередко снижен	Нормален	Нормален
ЭЭГ	Эпиактивность	Норма	Норма

Таблица 9 – Дифференциальная диагностика эпилептического приступа от псевдоэпилептического (Зенков Л.Р., 2003)

Признак	Псевдоэпилептические приступы	Эпилептические припадки
Провоцирующий фактор	Как правило	Может быть
Начало	Постепенное в течение минут	Внезапное
Частота	Очень высокая	Зависит от тяжести процесса
Продолжительность	Минуты и десятки минут	Обычно не больше 1 мин
Аура	Дрожь, дурнота, шок	Характерная для локализации фокуса
Сознание	Может быть изменено, но не утрачено	Как правило, утрачено
Судороги	Асимметричные, аритмичные, не соответствуют топической нейрофизиологии	Ритмичные, симметричные, при фокальности соответствуют топической нейрофизиологии

Движения	Дикие, колющие, беспорядочные рывки, разбрасывающие, вращения, раскачивающиеся с признаками произвольности	Ритмичные, симметричные, тонические судорожно-клонические, миоклонические, непровольные
Дрожь всего тела	Характерна	Необычна
Глаза	Закрываются, при пассивном открывании стоят по линии прямого зрака, плавающие движения координированы	Открыты, заведены за надбровные дуги, плавающие движения дискоординированы
Реакция зрачков на свет	Сохранена	Отсутствует, ослаблена
Вокализация	Эмоциональная речевая, более осмысленная, агрессивная, ненормативная	Автоматизмы, неартикулированные крики, персеверирющие обрывки речи
Неврологическая органическая симптоматика	Нет	Есть
Травматизм	Редко, незначительный	Нередко, иногда тяжелый
Упускание мочи	Иногда	Нередко
Вегетативное сопровождение	Нетипично	Всегда
Эмоциональное поведение	Обычно	Не типично
После припадка	Симптоматики нет	Парезы, сопор, кома, неодолимый сон
Биохимические изменения	Нет	Есть
ЭЭГ во время приступа	Нарушений нет	Паттерн эпилептического припадка, связанная с припадком десинхронизация

ЭЭГ после припадка	Нарушений нет	Эпилептиформная активность, δ
Межприступная ЭЭГ	Обычно норма, могут быть изменения	Патологическая и эпилептиформная активность

Таблица 10 – Дифференциальная диагностика расстройств пробуждения от фокальных эпилептических приступов (Глухова Л.Ю., 2005)

Признак	Расстройства пробуждения	Фокальная эпилепсия
Время возникновения приступов во сне	Стереотипно, через 1–3 часа после засыпания	Вскоре после засыпания, непосредственно перед пробуждением или в течение ночи
Длительность приступа	От 2 до 20 мин (в среднем около 7 мин)	От 3 с до 4 мин (в среднем около 1 мин)
Частота приступов во сне	Однократно за ночь	Высокая частота, возможно серийно
Амнезия приступов	Характерна (составляет 86 %)	Примерно лишь в половине случаев (составляет 43 %)
Пробуждение перед приступом	Исключено	Может быть (составляет 33 %)
Восстановление сознания после приступа	Редко (составляет 18 %)	Характерно (составляет 83 %)
Приступы в дневной сон	Редко (составляет 11%)	Часто (составляет 73%)
Региональная эпилептиформная активность (по данным ночного ЭЭГ мониторинга)	Исключено	В 1/3 всех случаев

<p>Данные видео- ЭЭГ-мониторинга</p>	<p>Приступы редко регистрируются во время обследования. Возникают исключительно в III–IV стадии ФМС; характеризуются появлением в начале приступа короткой билатерально-синхронной вспышкой тета-волн с последующим персистированием диффузных дельта-колебаний</p>	<p>Приступы часто регистрируются во время обследования. Возникают в I–II стадии ФМС. В момент приступа обычно регистрируется региональная быстрая активность, ритмичные медленные колебания или эпилептиформные паттерны</p>
--	---	--

V. ЭПИЛЕПСИЯ И ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

5.1. Детская абсансная эпилепсия

Детская абсансная эпилепсия (ДАЭ) относится к идиопатическим формам, то есть к тем, при которых нет другой причины эпилепсии, кроме наследственной предрасположенности. В OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) зарегистрировано шесть мутаций, отвечающих за предрасположенность к ДАЭ. Не все гены идентифицированы (только GABRG2 и GABRG3), в остальных случаях определены регионы-кандидаты, в которых предположительно локализованы гены и которые обозначаются как ECA1, 4 и 6.

Указаны связи ДАЭ с тонико-клоническими приступами и спайками частотой 3–4 Гц и комплексами «мультиспайк – медленная волна» на ЭЭГ с хромосомой 8q24. Также есть доказательства генетически обусловленных абсансных приступов на хромосоме 5. Согласно исследованиям в Китае получены доказательства связи SACNG3 и кластера гена рецептора ГАМК на 15q и определены мутации SACNA1H.

Дебют абсансов наблюдается в возрасте от 2 до 9 лет, возрастной пик манифестации приходится на 4–6 лет с преобладанием по полу девочек. Продолжительность абсансов составляет от 2–3 до 30 с, отмечается высокая частота до десятков и сотен приступов в сутки. Статус абсансов отмечается в 10 % случаев и проявляется резким их учащением, наблюдается амимия, слюнотечение, двигательная заторможенность (ступор). Продолжительность статуса составляет от нескольких часов до нескольких суток. Генерализованные тонико-клонические приступы (ГТКП) констатируются у 1/3 больных ДАЭ. К факторам, провоцирующим учащение абсансов, относятся гипервентиляция, депривация сна, фотостимуляция, напряженная умственная деятельность или, наоборот, расслабленное, пассивное состояние.

Наиболее типичный ЭЭГ-паттерн – генерализованная пик-волновая активность частотой 2,5–5 в секунду (обычно 3 Гц). Средняя продолжительность течения абсансов при ДАЭ составляет 6,6 лет, то есть абсансы даже без лечения исчезают в возрасте 10–14 лет. Исчезновение абсансов не всегда означает выздоровление от эпилепсии, так как в пубертате возможно возникновение ГТКП. В 6 % всех случаев ДАЭ абсансы сохраняются и у взрослых: они становятся редкими, иногда возникают на фоне провоцирующих факторов (недосыпание, менструация), и клинические их проявления менее выражены (Loiseau P., Panayiotopoulos C.P., Hirssch E., 2005). Лечение: депакин, конвулекс 30–50 мг/кг/сут., суксилеп 15 мг/кг/сут., комбинация вальпроатов и суксилепа, или вальпроатов и ламотриджина (ламиктал). Средняя суточная доза ламиктала при сочетании с вальпроатами составляет 2,0–5,0 мг/кг/сут в два приема. Применение карбамазепина (финлепсин, тегретол, тимонил) категорически противопоказано при всех формах абсансной эпилепсии ввиду высокой вероятности учащения приступов. Отмена антиэпилептических препаратов возможна через 1,5–2 года после прекращения эпилептических приступов. Условием отмены АЭП является также нормализация ЭЭГ. Отмена препарата проводится постепенно с целью профилактики возникновения рецидивов. Если в пубертатном возрасте возникают неоднократные ГТКП, то это служит поводом к повторному назначению АЭП.

5.2. Юношеская абсансная эпилепсия

Предположительно генетическая причина и специфическая мутация у большинства пациентов с ЮАЭ до сих пор не известна. Отмечена связь натриевых каналов с геном CACNB4. Различные мутации были обнаружены также в генах ГАМК-рецепторов (лиганд-ионные каналы), в частности в GABRA1 ген 7 (Danhofer P., Brázdil M., Ošlejšková H., Kuba R., 2014). Missens мутации C259Y, I174V связывают с геном EFHC1 (Martin Gallagher, 2013).

Дебют абсансов или ГТКП приходится на возраст от 9 лет до 21 года, дебют заболевания с ГТКП составляет 40 % случаев.

Гипервентиляция провоцирует возникновение абсансов не более чем у 10 % больных, а ГТКП у 20 % больных провоцируются депривацией сна. Основным ЭЭГ-паттерном является генерализованная пик-волновая активность с частотой 3 Гц и более (4–5 Гц). При лечении применяется вальпроевая кислота 30–50 мг/кг/сут., при отсутствии эффекта используется комбинация вальпроатов с сукцинимидами или ламикталом, кеппрой. Противопоказано применение карбамазепина, фенитоина, вигабатрина, тиагабина, габапентина и прегабалина, которые могут увеличивать частоту абсансов и миоклоний, способствуют развитию статуса абсансов.

5.3. Эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами

Дебют заболевания наблюдается от 1 до 30 лет. Клинически ГТКП проявляются внезапным выключением сознания с падением пациентов, судорогами, заведением глазных яблок, расширением зрачков. Сначала наступает короткая тоническая фаза, переходящая в более длительную клоническую с последующим постприступным оглушением. Продолжительность ГТКП составляет от 30 с до 10 мин (в среднем 3 мин). Частота приступов невысока – от одного раза в год до одного раза в месяц. Наиболее значимый провоцирующий фактор – депривация сна и внезапное насильственное пробуждение. Возможно учащение приступов в перименструальном периоде. ЭЭГ: генерализованная пик-волновая активность с частотой от 3 Гц и выше, нередко с амплитудной асимметрией или бифронтальным преобладанием, могут выявляться различные региональные паттерны. При лечении используются вальпроаты, топомакс, карбамазепин, ламиктал. Больным следует избегать недосыпания и насильственного раннего пробуждения. Отмена АЭП допускается через 3–4 года после последнего припадка. В целом прогноз при этой форме эпилепсии благоприятный, ремиссии удается достичь в 93 % случаев.

5.4. Юношеская миоклоническая эпилепсия

Специфические мутации в различных генах были идентифицированы со сложным режимом наследования. Так, мутации в генах, кодирующих ионные каналы, были связаны с юношеской миоклонической эпилепсией (ЮМЭ), включая бета-4 кальциевого канала с субъединицей *CACNB4*, субъединицей рецептора ГАМК (*GABRA1*), связанного с аутосомно-доминантным наследованием. Также описаны missens мутации гена *myoclonin* (*EFHC1*) в месте EJM1 на бp12-p11, генная дисфункция в локусах EJM2, EJM3. Участки хромосом, содержащие гены субъединиц нейрональных никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, исследовались в 35 родословных на предмет связи с ЮМЭ. Субъединица α -7 нейронального никотинового ацетилхолинового рецептора картирована в гене *CHRNA7*. Большинство восприимчивых к ЮМЭ локусов картировано на хромосоме 15q.

Дебют ЮМЭ варьирует от 7 лет до 21 года, заболевание может начаться в более раннем возрасте с абсансов или ГТКП, с последующим присоединением миоклонических приступов в пубертатном периоде. Миоклонические приступы возникают или учащаются в утренние часы, после пробуждения пациента. В 90 % случаев они сочетаются с ГТКП пробуждения и в 40 % – с абсансами. Основными провоцирующими приступы факторами являются депривация сна и внезапное насильственное пробуждение. Примерно 1/3 больных обнаруживают фотосенситивность. ЭЭГ: генерализованная быстрая от 4 Гц и выше полипик-волновая активность в виде коротких вспышек, реже пик-волновая активность 3 Гц.

При лечении очень важно соблюдение режима сна и бодрствования, необходимо избегать недосыпания и факторов фотостимуляции в быту, из препаратов применяют кеппру 2000–3000 мг/сут., вальпроаты до 40–60 мг/кг/сут., депакин + суксилеп (при резистентных абсансах); депакин + ламиктал или клоназепам (при резистентных миоклонических приступах и выраженной фотосенситивности). Противопоказано применение карбамазепина, фенитоина, вигабатрина, тиагабина, габапентина и прегаба-

лина, которые могут увеличивать частоту абсансов и миоклоний, способствуют развитию статуса абсансов. Сложность лечения этого вида эпилепсии заключается в высокой частоте рецидивов, даже при длительной медикаментозной ремиссии снижение дозы препарата может приводить к возобновлению приступов, поэтому обязательным требованием для уменьшения дозы антиконвульсанта является проведение видео-ЭЭГ-мониторинга. И лишь при условии, что в течение 24 ч не выявлено ни одного разряда эпилептиформной активности при наличии провоцирующих факторов, принимается решение о постепенном снижении дозы препаратов, как правило, через четыре года ремиссии.

5.5. Доброкачественная детская парциальная эпилепсия с центрально-височными пиками (роландическая эпилепсия)

Наследственная отягощенность по эпилепсии прослеживается в 17–59 % случаев (Blom et al., 1972; Blom, Heijbel, 1982). Существует гипотеза о мультифакторном наследовании роландической эпилепсии (РЭ), так как только у небольшой части детей, имеющих на ЭЭГ роландические спайки, в дальнейшем развивается РЭ (Heijbel J., 1989). В 1982 г. О. Eeg-Olofsson и соавт. обнаружили, что у родителей, сибсов и других родственников детей, больных РЭ, низкая встречаемость гаплотипа A1B8 антигенов лейкоцитарной гистосовместимости. Тем не менее остается неясной роль экзогенных, средовых факторов в развитии роландической эпилепсии.

Дебют приступов варьирует в возрастном интервале от 2 до 14 лет. Наблюдаются фокальные (моторные, сенсорные, вегетативные) и вторично-генерализованные приступы. Характерно начало приступа с ощущения покалывания, онемения с одной стороны в области глотки, языка, десны, затем появляются моторные феномены: односторонние тонические, клонические или тонико-клонические судороги мышц лица, губы, языка, глотки, гортани; фаринго-оральные приступы, часто сочетающиеся с анартрией и гиперсаливацией. При этом во сне больные изда-

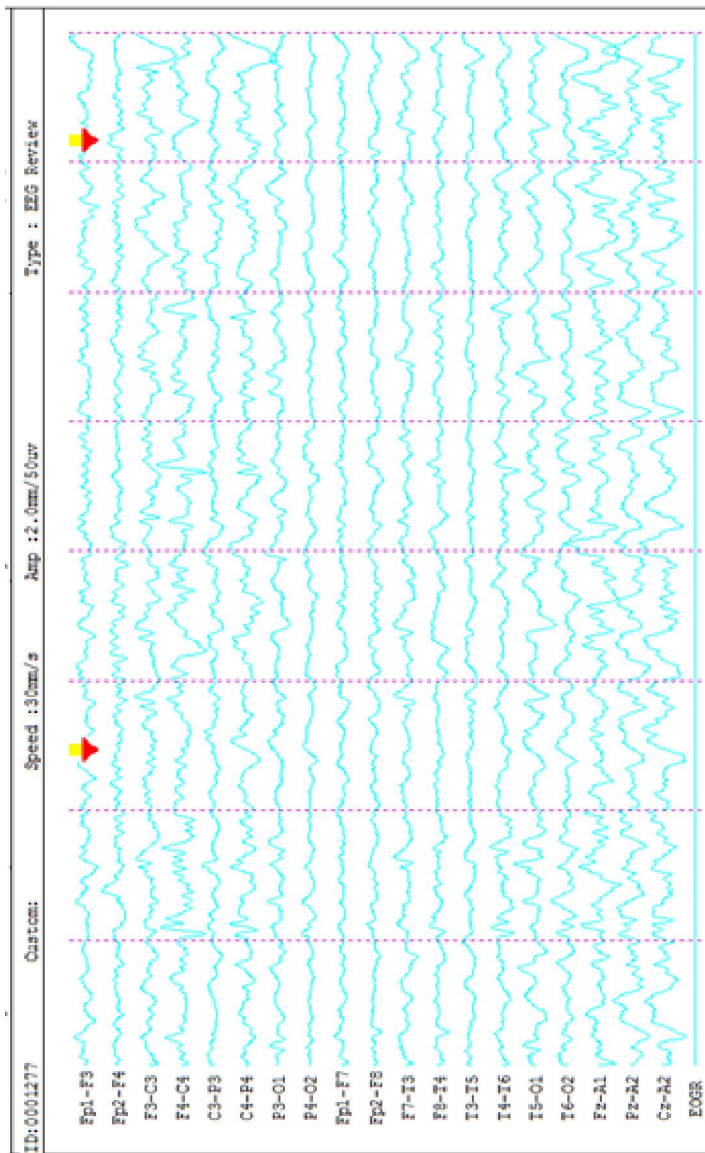


Рисунок 9 – Роландическая эпилепсия:
у ребенка 4 лет во время сна часто регистрируются комплексы «острая – медленная волна»
по центральным и центрально-височным отделам асинхронно с обеих сторон

ют своеобразные горловые звуки типа «бульканья», «хрюканья», «полоскания горла». У 20 % пациентов судороги могут распространяться с мышц лица на гомолатеральную руку (брахиофациальные приступы) и примерно в 8 % случаев вовлекают ногу. По мере развития заболевания приступы могут менять сторонность.

Вторично-генерализованные приступы отмечаются у 20–25 % больных. Продолжительность фокальных приступов небольшая: от нескольких секунд до 2–3 мин, частота в среднем 2–4 раза в год. Наиболее типичны ночные приступы, возникающие преимущественно при засыпании и пробуждении. Лишь у 15–20 % больных приступы наблюдаются как во сне, так и в состоянии бодрствования (Мухин К.Ю., 2004). На ЭЭГ в межприступном периоде при обязательно сохранной основной активности регистрируются «роландические» пик-волновые комплексы в центральной и височной области, также могут наблюдаться как унилатерально (обычно контрлатерально гемифациальным приступам), так и билатерально независимо (рисунок 9). Типичной является нестойкость ЭЭГ-паттернов, их вариабельность от одной записи к другой. Учитывая возможность самостоятельного купирования приступов в подростковом возрасте можно не применять противосудорожные препараты, либо назначают вальпроаты, кеппру, ламиктал, осполот, с осторожностью применяют карбамазепин. Особенностью РЭ является хороший прогноз заболевания (Dreifuss F.E., 1994). По данным P. Loisea и соавт., после 13 лет приступы РЭ исчезли у 93,5 % из 168 обследованных больных, а после 16 лет – у 98,8 %.

5.6. Идиопатическая парциальная эпилепсия с затылочными пароксизмами

Наследственность по эпилепсии, согласно разным исследованиям, может быть отягощена в 7–30 % случаев в первой линии родства (Panayiotopoulos C.P., 2002). Среди родственников высокая частота встречаемости фебрильных приступов. Есть сообщения о наличии роландической или затылочной эпилепсии у sibсов пациентов (Ferrie C.D., Beaumanoir A., Guerrini R. et al.,

1997). Фебрильные приступы у пациентов встречаются в 4,4–17 % случаев (Lada C., Skiadas K., Theodorou V., Covanis A., 2003).

Заболевание начинается в возрасте 2–12 лет с двумя пиками дебюта – около 3 лет (синдром Панайотопулоса) и 9 лет (синдром Гасто). Характерны простые зрительные галлюцинации, фотопсии, зрительные иллюзии (макро-, микропсии). Возможно появление преходящего амавроза и гомонимной квадрантной гемианопсии. Во время приступа нередко наблюдается версивный компонент с насильственным поворотом глаз и головы. Типично возникновение приступов во сне, особенно при пробуждении пациентов. Приступы нередко сопровождаются мигренозными симптомами: головной болью и рвотой. Первые приступы у детей раннего возраста наиболее тяжелые и продолжительные (до нескольких часов и даже суток) и представляют собой необычное сочетание вегетативных симптомов (наиболее часто это тошнота, позывы к рвоте и собственно рвота, мидриаз или миоз, нарушения со стороны дыхательной (нерегулярное дыхание, апноэ) и сердечно-сосудистой (тахикардия) систем, кашель, недержание мочи и/или кала, изменение двигательных функций кишечника, повышение температуры как в начале приступа, так и после него), изменений поведения, девиации глаз в сторону и других более привычных проявлений эпилептического приступа. На ЭЭГ определяется появление высокоамплитудной пик-волновой активности в одном из затылочных отведений или биокципитально независимо, чуть реже – в лобных и еще реже – в височных отделах, в 17 % всех случаев спайки регистрируются в вертексных отведениях. Характерно исчезновение эпилептической активности при записи ЭЭГ с открытыми глазами (рисунок 10). Синдром Панайотопулоса считается прогностически благоприятным состоянием, длительность существования эпилептических приступов небольшая и в среднем составляет 1–2 года. При лечении формы Гасто используются: карбамазепин 20 мг/кг/сут., вальпроаты – 30–50 мг/кг/сут. и др.

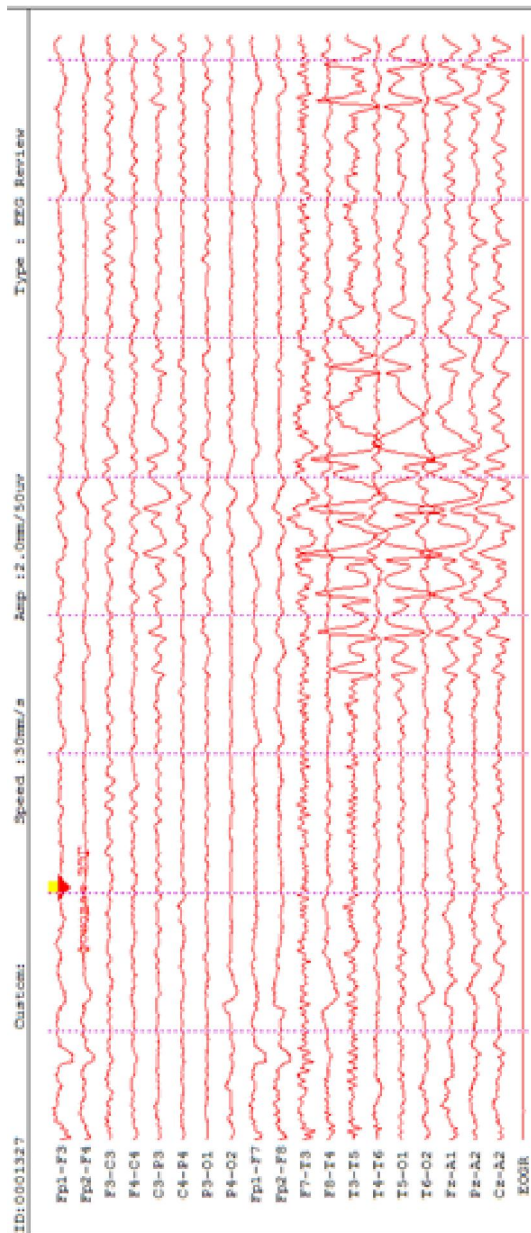


Рисунок 10 – Идиопатической эпилепсией с затылочными пароксизмами: у ребенка 6 лет во время бодрствования при закрывании глаз начинают регистрироваться продолженные комплексы «острая – медленная волна» по типу ДЭПД по левым теменно-затылочным и задне-височным отделам (феномен скотосенситивности)

5.7. Синдром Веста

Синдром Веста – возраст-зависимый полиэтиологический эпилептический синдром, относящийся к группе младенческих эпилептических энцефалопатий и характеризующийся следующими критериями:

1. Особым типом эпилептических приступов – инфантильными спазмами, представляющими массивные миоклонические и/или тонические, про- и/или ретропульсивные, симметричные и/или асимметричные, серийные и/или изолированные спазмы аксиальной и конечностной мускулатуры.

2. Изменениями на электроэнцефалограмме в виде гипсаритмии.

3. Задержкой психомоторного развития.

Дебют заболевания приходится на возраст от 3 до 12 месяцев, с пиком в 5 месяцев. Частота синдрома составляет 3–5 случаев на 10 000 детей и чаще встречается у мальчиков. Инфантильные спазмы представляют собой внезапные короткие сокращения мышц торса и конечностей, которые длятся дольше, чем миоклонические припадки (более 100 мс) и короче, чем тонические судороги (менее 2 с). Характерно серийное течение инфантильных спазмов с группированием в «кластерные атаки» – до 100 и более приступов в одну серию и до 10–20 серий в сутки с учащением после пробуждения пациентов. Возможно, особенно на фоне терапии, появление «стертых» приступов: они ограничиваются внезапным толчкообразным движением головы по типу «кивков», «клевков», легким пожатием плеч, мимолетным изменением мимики или заведением глаз со взглядом, устремленным в одну точку.

Среди этиологических факторов выделяют мальформации головного мозга, туберозный склероз, наследственные дефекты метаболизма, хромосомные аномалии, гипоксически-ишемической энцефалопатии и др. Характерна задержка психического и моторного развития, наличие центральных парезов или параличей, косоглазие, микроцефалия. ЭЭГ основной паттерн – гипсаритмия (рисунок 11). Классическая гипсаритмия характеризуется непрерывной высокоамплитудной ритмичной медленноволно-

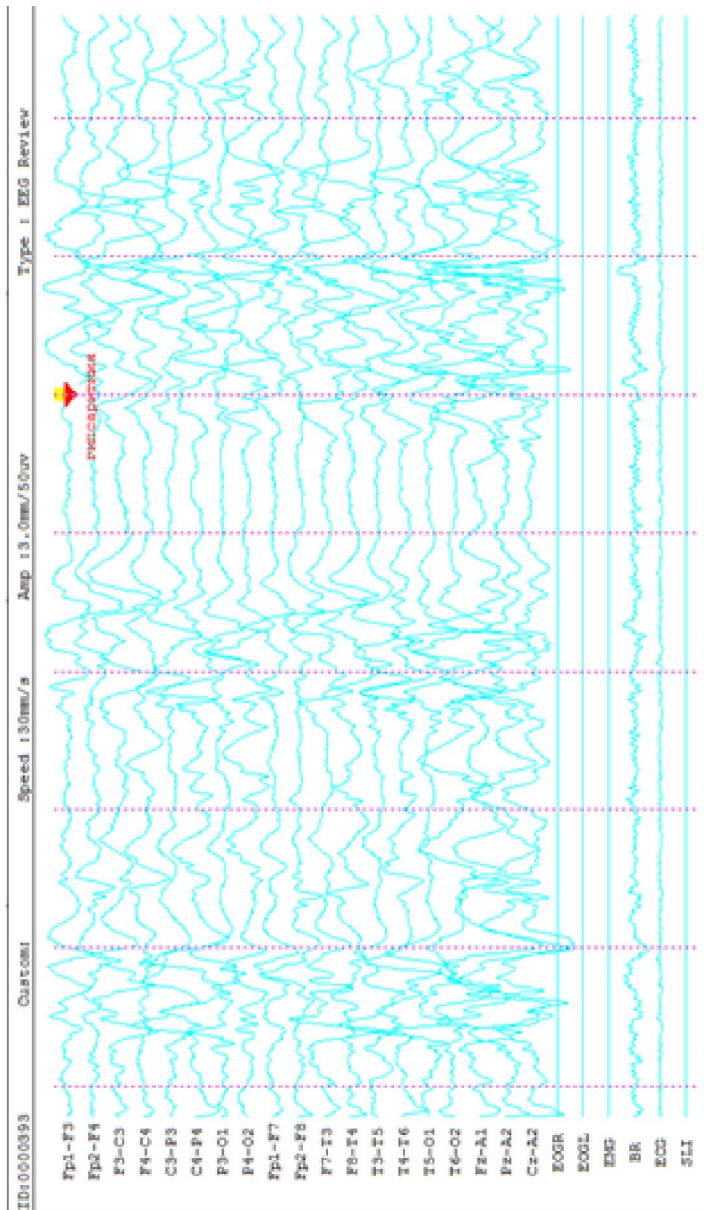


Рисунок 11 – Гипсаритмия

вой активностью с многочисленными спайками или острыми волнами без существенной синхронизации между гемисферами или различными отделами в пределах одной гемисферы; возможна амплитудная асимметрия паттернов, также выделяют различные варианты модифицированной гипсаритмии.

В лечении используют сабрил с постепенным наращиванием дозы, начиная обычно с 50 мг/кг/сут., разделив на два приема и увеличивая до 100–150–200 мг/кг/сут. каждые 3–7 дней, депакин или конвулекс в дозе 30–100 мг/кг/сут. в три приема, топамакс по 5–12,5 мг/кг/сут. Также применяется Синактен-депо, преднизолон, метипред, дексаметазон, витамин В₆ в высоких дозах (до 100 мг/сут.).

5.8. Синдром Леннокса – Гасто

Синдром Леннокса – Гасто (СЛГ) – эпилептическая энцефалопатия детского возраста, характеризующаяся полиморфизмом приступов, специфическими изменениями ЭЭГ и резистентностью к терапии. Частота СЛГ составляет 3–5 % среди всех эпилептических синдромов у детей и подростков; болеют чаще мальчики. Заболевание дебютирует преимущественно в возрасте 2–8 лет. Наиболее точные, сжатые и простые критерии СЛГ представлены А. Beaumanoir и Ch. Dravet (1992):

1) эпилептические приступы: аксиальные тонические, атонические и атипичные абсансы;

2) нарушения на ЭЭГ: разряды диффузных медленных пик-волновых комплексов в бодрствовании (petitmal variant), пробеги быстрых ритмичных волн, медленных полиспайков, а также генерализованная быстрая активность с частотой около 10 Гц во сне;

3) неврологический статус: задержка психического развития в сочетании с нарушениями поведения.

Для СЛГ характерна триада приступов: пароксизмы падений (атонические и миоклонически-астатические); тонические приступы и атипичные абсансы. Тонические приступы бывают аксиальными, проксимальными или тотальными; симметричными либо четко латерализованными. Приступы включают в себя внезапное сгибание шеи и туловища, подъем рук в состоянии

полуфлексии или разгибания, разгибание ног, сокращение лицевой мускулатуры, вращательные движения глазных яблок, апноэ, гиперемия лица. Они могут возникать как в дневное время, так и ночью (особенно часто). Атипичные абсансы также характерны для СЛГ. В неврологическом статусе отмечаются проявления пирамидной недостаточности, координаторные нарушения. Характерно снижение интеллекта, не достигающее, однако, тяжелой степени. Интеллектуальный дефицит констатируется с раннего возраста, предшествуя заболеванию, или развивается сразу после появления приступов. ЭЭГ-нерегулярная диффузная медленная пик-волновая активность с частотой 1,5–2,5 Гц – в период бодрствования и быстрые ритмические разряды с частотой около 10 Гц – во время сна. При нейровизуализации могут иметь место различные структурные нарушения в коре головного мозга, включая пороки развития: гипоплазия мозолистого тела, гемимегалэнцефалия, кортикальные дисплазии и пр.

В лечении следует избегать препаратов, подавляющих когнитивные функции (барбитураты). В лечении применяются вальпроаты, топомакс, петнидан, бензодиазепины, фелбамат, руфинамид и др. Лечение начинается с производных вальпроевой кислоты, постепенно увеличивая их до максимально переносимой дозы (70–100 мг/кг/сут. и выше). Карбамазепин эффективен при тонических приступах – 15–30 мг/кг/сут., но может учащать абсансы и миоклонические пароксизмы. Ряд больных реагирует на увеличение дозы карбамазепина парадоксальным учащением приступов. Бензодиазепины оказывают эффект при всех типах приступов, однако этот эффект временный. В группе бензодиазепинов применяются клоназепам, клобазам (фризиум) и нитразепам (радедорм). При атипичных абсансах назначается вторым препаратом суксилеп (политерапия). В США широко используется комбинация вальпроатов с фелбаматом (Талокса). Прогноз при СЛГ тяжелый. Стойкий контроль над приступами достигается лишь у 5–15 % больных. Прогностически благоприятными признаками являются преобладание миоклонических приступов и отсутствие грубых структурных изменений в головном мозге,

к негативным относят доминирование тонических приступов и грубый интеллектуальный дефицит.

5.9. Эпилептическая энцефалопатия с продолжающейся спайк-волновой активностью в течение сна

Среди основных причин развития эпилепсии с электрическим эпилептическим статусом медленного сна выделяют ранние по срокам развития повреждения головного мозга и генетические причины. Так, описаны случаи с локальной или диффузной атрофией коры, порэнцефалией, различными кортикальными мальформациями, перинатальными поражениями сосудистого происхождения. Среди генетических факторов описаны вариации повторов копий генов и мутации, имеющие различную локализацию (дупликация Xp11.22-p11.23, микроделеция 8q12.2q13 и др.). J. Lemke и соавт. в 2013 г. обнаружили мутацию в гене GRIN2A, который кодирует NR2A-субъединицу NMDA-рецепторов (Беловусова Е.Д., Ермаков А.Ю., 2014).

Дебют заболевания приходится на возраст от 8 месяцев до 12 лет (пик дебюта эпилепсии – от 4 до 5 лет), преобладают по полу мальчики. ЭЭГ-паттерн непрерывных спайк-волн медленного сна развивается, как правило, через 1–2 года после начала приступов. Под электрическим эпилептическим статусом сна (Electric Status Epilepticus in Sleep – ESES) понимают электрографический феномен, когда регистрируемые генерализованные или диффузные комплексы «пик – волна» занимают не менее 85 % времени записи сна. Термин ESES предпочтительнее использовать для обозначения чисто электрографического феномена у ряда больных с различными формами эпилепсии. Ранее считалось, что феномен ESES встречается нечасто и является патогномичным ЭЭГ-паттерном только для синдрома Ландау – Клеффнера (эпилепсия-афазия) и синдрома Патри. В течение последнего времени это утверждение в значительной мере пересмотрено, так как расширение практики ЭЭГ-мониторинга сна показало, что этот феномен встречается при значительно большем круге эпилептических расстройств.

Кроме синдромов Патри и Ландау – Клеффнера, в литературе имеют место описания других форм эпилепсий у детей, которые могут протекать со статусом сна: роландическая эпилепсия, синдром Леннокса – Гасто, атипичная доброкачественная парциальная эпилепсия (синдром псевдоЛеннокса), миоклонически-астатическая эпилепсия Дузе, приобретенный эпилептиформный оперкулярный синдром, доброкачественная затылочная эпилепсия.

Выделяют три стадии в эволюции заболевания. На первой стадии чаще возникают приступы во время сна в 40 % случаев в виде гемиконвульсий длительностью более 30 мин (гемиклонический эпилептический статус). Также могут отмечаться фокальные гемифасциальные приступы, абсансы и ГТКП. На первой стадии на ЭЭГ регистрируются полиспайки, пик-медленные волны, разряды спайк-медленных волн, острых – медленных волн. Вторая стадия обычно начинается спустя один или два года после дебюта первого приступа. На ЭЭГ начинает регистрироваться диффузная пик-волновая активность (ESES), что сочетается с увеличением частоты приступов и нарастанием нейропсихологических нарушений (рисунок 12). Продолжительность персистенции ESES на ЭЭГ может отмечаться от нескольких месяцев до 6–7 лет. Приступы становятся разнообразными и наблюдаются как фокальные гемифасциальные, гемиклонические, ГТКП, так и атипичные и типичные абсансы, негативный миоклонус и атонические припадки. Нехарактерно наличие тонических приступов. Отмечается гиперактивность, расторможенность, агрессивность, невнимательность, что приводит к снижению когнитивных функций. Отмечается нарушение речевого развития в виде развития афазии или алалии, среди двигательных нарушений часто отмечается атаксия, гемипарез и диспраксия. Может развиваться оральная апраксия, когда выражено слюнотечение, дизартрия, речь становится невнятной. Для третьей стадии характерно купирование эпилептиформной активности на ЭЭГ, что обычно наблюдается спустя 2–7 лет после начала заболевания. Приступы купируются, отмечается постепенная нормализация ЭЭГ, что сочетается с улучшением когнитивных функций.

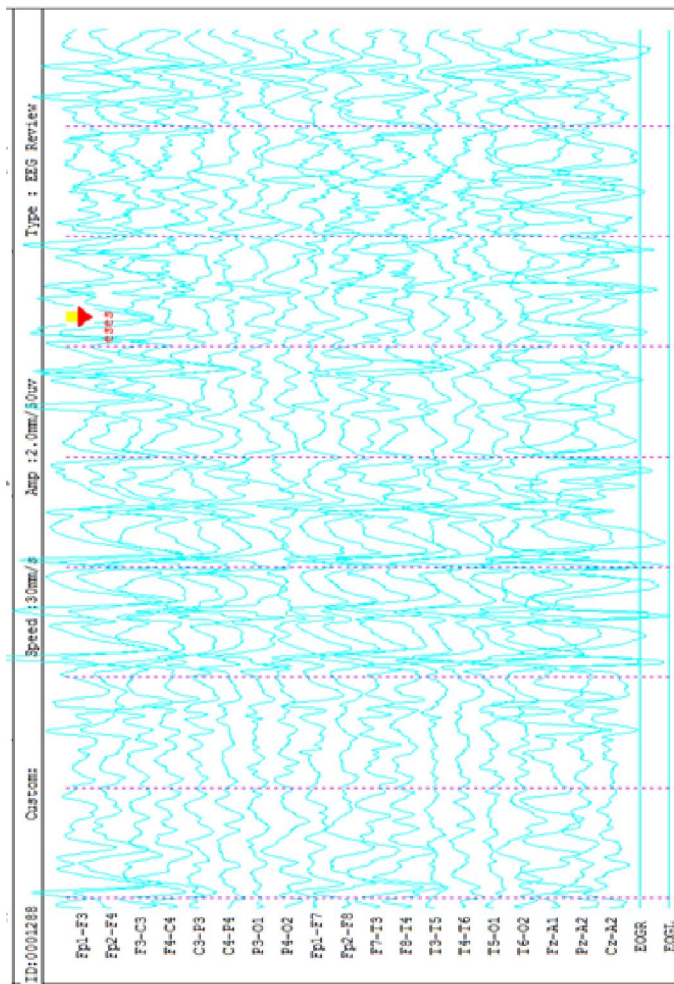


Рисунок 12 – ESES: ребенок 7 лет, во время медленно-волнового сна регистрируются диффузные комплексы «пик – волна», «острая – медленная волна» на протяжении всей записи сна

Основная цель при лечении – ликвидация или значительное уменьшение эпилептиформной активности на ЭЭГ. Используются вальпроаты, этосуксимид, сультам, бензодиазепиновые препараты (клобазам), гормональная терапия, кетогенная диета, внутривенное введение высоких доз иммуноглобулинов, нейрохирургическое вмешательство. Противопоказано назначение карбамазепина, окскарбазепина и фениитоина. Несмотря на проводимое лечение, эпилептические приступы прекращаются в возрасте от 10 до 15 лет. Спонтанная эволюция нейропсихологических нарушений происходит после 10 лет. Большинство пациентов не возвращаются к нормальному уровню внимания, когнитивных и речевых функций.

5.10. Симптоматическая височная эпилепсия

Распространенность составляет от 30 до 50 % от всех форм эпилепсий, из них 2/3 приходится на мезиальную и 1/3 – на латеральную формы симптоматической височной эпилепсии (СВЭ). Склероз гиппокампа является наиболее распространенной причиной СВЭ. Среди прочих причин выделяют опухоли, сосудистые аномалии, пороки развития коры головного мозга, ЧМТ, инфекционные и паразитарные заболевания, а также заболевания сосудов головного мозга (Panayiotopoulos С.Р., 2005).

Клинические проявления симптоматической височной эпилепсии (ВЭ) крайне разнообразны. В ряде случаев атипичные фебрильные судороги предшествуют развитию заболевания. Амигдало-гиппокампальная ВЭ характеризуется возникновением приступов с изолированным расстройством сознания: застывание больных с маскообразным лицом, широко раскрытыми глазами и уставленным в одну точку взглядом, при этом могут констатироваться различные вегетативные феномены в виде побледнения лица, расширения зрачков, потливости, тахикардии. Характерны также вегетативно-висцеральные пароксизмы: ощущения абдоминального дискомфорта, болей в области пупка или эпигастриальной области, урчания в животе, позывов на дефекацию, отхождения газов (эпигастральные приступы), восходящее эпи-

лептическое ощущение в виде боли, изжоги, тошноты, исходящее из живота и поднимающееся к горлу чувство сжатия, сдавления шеи, комка в горле, нередко с последующим выключением сознания и судорогами. При вовлечении в процесс миндалевидного комплекса возникают приступы страха, паники или ярости; раздражение крючка вызывает появление обонятельных галлюцинаций. Возможны приступы с нарушением психических функций (сновидные состояния, ощущения уже виденного или никогда не виденного).

Латеральная ВЭ проявляется приступами, сопровождающимися нарушением слуха, зрения и речи. Характерно появление ярких цветных структурных зрительных галлюцинаций, а также сложных слуховых галлюцинаций в отличие от затылочной эпилепсии. Около 1/3 женщин, страдающих ВЭ, отмечают учащение приступов в перименструальном периоде. При неврологическом обследовании детей, страдающих ВЭ, нередко обнаруживаются микроочаговые симптомы, контрлатерально очагу: недостаточность функции 7-й и 12-й пары черепных нервов по центральному типу, оживление сухожильных рефлексов, появление патологических рефлексов, легкие координаторные расстройства и пр. С возрастом у большинства пациентов выявляются стойкие нарушения психики, проявляющиеся, преимущественно, интеллектуально-мнестическими или эмоционально-личностными расстройствами, характерно появление выраженных расстройств памяти. Сохранность интеллекта зависит, главным образом, от характера структурных изменений в мозге. При ЭЭГ-исследовании наблюдается пик-волновая или чаще стойкая региональная медленноволновая (тета) активность в височных отведениях, обычно с распространением кпереди. При нейрорадиологическом обследовании обнаруживаются различные макроструктурные нарушения в головном мозге.

Лечение: карбамазепин 20 мг/кг/сут., топомакс 3–10 мг/кг/сут., вальпроаты 50–100 мг/кг/сут., финлепсин + депакин, депакин + ламиктал.

5.11. Симптоматическая лобная эпилепсия

Распространенность составляет от 1 до 2 % среди всех форм эпилепсий и 22,5 % среди фокальных форм. Наиболее частой причиной являются пороки развития коры головного мозга (57,4 %), опухоли (16,4 %), травматические и другие поражения (26,2 %) (Panayiotopoulos С.Р., 2005). Характер приступов зависит от локализации эпилептогенного очага. Так, при раздражении передней центральной извилины характерно возникновение джексоновских приступов, развивающихся контрлатерально очагу, также может наблюдаться постприступная слабость в конечностях (паралич Тодда). При очаге в парацентральных долях судороги могут наблюдаться в ипсилатеральной конечности или билатерально.

Оперкулярные приступы возникают при раздражении оперкулярной зоны нижней лобной извилины на стыке с височной долей и проявляются пароксизмами жевательных, сосательных, глотательных движений, причмокиванием, облизыванием, покашливанием, гиперсаливацией, также возможно ипсилатеральное подергивание мышц лица в сочетании с нарушением речи или непроизвольной вокализацией.

Дорсолатеральные приступы возникают при раздражении верхней и нижней лобной извилины и проявляются адверсивными приступами с насильственным поворотом головы и глаз, обычно контрлатерально очагу раздражения. При вовлечении задних отделов нижней лобной извилины (центр Брока) констатируются пароксизмы моторной афазии.

Орбитофронтальные приступы возникают при раздражении орбитальной коры нижней лобной извилины и проявляются разнообразными вегетативно-висцеральными феноменами. Так, эпигастральные, кардиоваскулярные феномены сопровождаются появлением боли в области сердца, изменением сердечного ритма, артериального давления, респираторные приступы сопровождаются инспираторной одышкой, чувством удушья или сжатия в области шеи, ощущением «кома» в горле, нередко появляются фаринго-оральные автоматизмы с гиперсаливацией, возможно появление психомоторных пароксизмов с жестовыми автоматизмами.

Передние (фронтполярные) приступы возникают при раздражении полюса лобных долей и проявляются ощущением внезапного «провала мыслей», «пустоты в голове», растерянности или, наоборот, насильственным воспоминанием, мучительным и тягостным ощущением необходимости что-то вспомнить. Возможен насильственный «наплыв мыслей», «вихрь идей» – ощущение внезапного появления в сознании мыслей, не связанных по содержанию с текущей мыслительной деятельностью. Пациент не имеет возможности избавиться от этих мыслей до окончания приступа.

Цингулярные приступы исходят из передней части поясной извилины медиальных отделов лобных долей, проявляются приступами с автоматизмами жестов, покраснением лица, выражением испуга, ипсилатеральными моргательными движениями, а иногда клоническими судорогами контрлатеральных конечностей. Возможно появление пароксизмальных дисфорических эпизодов со злобностью, агрессивностью, психомоторным возбуждением.

Приступы, исходящие из дополнительной моторной зоны Penfield, характеризуются внезапным пробуждением пациентов, криком, гримасой ужаса, двигательной бурей: размахиванием руками и ногами, боксированием, педалированием (напоминающим езду на велосипеде), тазовыми движениями (как при коитусе) и пр. Степень нарушения сознания флюктуирует, но в большинстве случаев сознание сохранено. Данные приступы следует дифференцировать от истерических и пароксизмальных ночных страхов у детей. При проведении ЭЭГ может наблюдаться пик-волновая активность или замедление (периодическое ритмическое или продолженное) регионально в лобных, лобно-центральных или лобно-височных отведениях, бифронтальные независимые пик-волновые очаги, вторичная билатеральная синхронизация, региональная фронтальная низкоамплитудная быстрая (бетта) активность. Очаги, локализованные в орбитофронтальной, оперкулярной и дополнительной моторной зоне, могут не давать изменений при наложении поверхностных электродов и требуют применения глубинных электродов или кортикографии. При по-

ражении дополнительной моторной зоны ЭЭГ-паттерны нередко ипсилатеральны приступам или билатеральны, или имеет место феномен вторичной билатеральной синхронизации Джаспера (Мухин К.Ю., 2008).

Лечение: Карбамазепин (20–30 мг/кг/сут.) и вальпроаты (50–100 мг/кг/сут.) и др.

5.12. *Epilepsia partialis continua*

Впервые *Epilepsia partialis continua* (ЕРС) описал российский невролог А.Я. Кожевников в статье «Особый вид кортикальной эпилепсии» в 1894 г., где он предположил, что заболевание может быть следствием хронического локализованного воспаления моторной коры головного мозга с переходом в склероз. Он описал четверых больных со схожими симптомами: наличие миоклонического гиперкинеза, характеризующегося локальностью, неритмичностью и непостоянством по интенсивности; периодическим появлением генерализованных судорожных припадков, возникающих из усиления миоклоний; развитие в конечностях, охваченных гиперкинезом, парезов, сочетающихся с атрофиями и контрактурами.

Позднее *Omorokov* предположил связь ее с русским весенне-летним клещевым энцефалитом, что привело в последующем к ошибочному трактованию эпилепсии Кожевникова. В 1958 г. Расмуссен, Ольшевский и Ллойд-Смит описали три случая стойкой фокальной эпилепсии при хроническом лейкоэнцефалите. Этот синдром в настоящее время известен как синдром Расмуссена и является частой причиной ЕРС. Л.Р. Зенков и С.Р. Panayotopoulos предположили, что А.Я. Кожевников, не знавший о существовании клещевого энцефалита, описал не только особую форму эпилепсии, но и хронический энцефалит, описанный позднее Теодором Расмуссенем. Таким образом, до настоящего времени остается загадкой, при каком заболевании А.Я. Кожевников описал симптомокомплекс ЕРС.

В свое время Juul-Jensen и Denny-Brown (1966 г.) опубликовали серию случаев и обзор литературы, отметив, что ЕРС мо-

жет быть вызвана рядом различных патологических поражений корковых и подкорковых структур. Они предложили определение клинического синдрома ЕРС как клонические судороги, повторяющиеся с довольно короткими интервалами в одной части тела в течение нескольких дней или недель, отметив, что этот синдром отличается от большинства фокальных эпилепсий отсутствием перехода от тонической фазы к клонической и джексоновского марша от одного участка тела в другой.

В 1974 г. Томас и его коллеги на основе анализа клиники 32 пациентов уточнили определение ЕРС как синдром, характеризующийся регулярными или нерегулярными мышечными сокращениями на ограниченной части тела, продолжающимися в течение, как минимум, 1 ч и повторяющимися с интервалом не более 10 с. Позднее Obeso и коллеги добавили три дополнительных признака для этого определения: 1 – мышечное сокращение должно происходить спонтанно; 2 – движения и сенсорные раздражители могут спровоцировать их у некоторых пациентов; 3 – мышечные сокращения должны быть коркового происхождения. А в 1996 г. Кокерелл и соавт. упростили это определение до «непрерывных мышечных сокращений коркового происхождения» и предложили термин *myoclonia continua* для ситуаций, в которых причина мышечных сокращений экстракортикальная. Bien и Elger в одной из последних публикаций отметили, что ЕРС может быть диагностирована при наличии двух признаков: клинических проявлений и нейрофизиологического подтверждения коркового происхождения приступов.

Согласно Международной классификации эпилептических приступов ИЛАЕ 1989 г., ЕРС относится к парциальным приступам, связанным с моторной корой. Последующие предлагаемые схемы классификации ИЛАЕ (2001, 2006 гг.) выделяют ЕРС как подтип фокального эпилептического статуса. Таким образом, ЕРС проявляется непрерывными, произвольными подергиваниями мышц коркового происхождения, наблюдающимися, по крайней мере, каждые 10 с в течение не менее 1 ч без нарушения сознания и являющимися подтипом парциального эпилептического статус-

са. По данным Cockerrell O.C. и соавт., основывающихся на данных Великобритании, частота ЕРС отмечается менее чем 1 на 1 млн человек. Walker & Shorvon в 1996 г. предложили следующую классификацию ЕРС, опираясь на этиологию:

- церебральные неоплазмы: метастазы, астроцитома, олигодендроглиома, карциноматоз, гемангиома, лимфома, менингиомы;
- корковые дисплазии: кортикальные дисплазии, гемимегалэнцефалия, туберозный склероз, синдром линейного сального невуза, синдром Штурге – Вебера;
- инфекционные и паразитарные заболевания: абсцесс, туберкулемы, гумма, русский весенне-летний клещевой энцефалит, подострый коревой энцефалит, вирус иммунодефицита человека, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, болезнь Крейтцфельда – Якоба, вирусный энцефалит или менингоэнцефалит, криптококковый менингит, паранеопластический энцефалит, цистицеркоз, гранулематозные заболевания, коклюш;
- патология сосудов: атеросклеротические цереброваскулярные заболевания, эмболический или посттромбофлебитический ишемический инфаркт, кортикальный венозный тромбоз, кровоизлияние в мозг, системная красная волчанка, синдром Шегрена, артериовенозная мальформация, гипоплазия;
- травматические повреждения: острая ЧМТ, посттравматические кисты, субдуральные гематомы, внутримозговые и эпидуральные гематомы;
- лекарственно-индуцированные причины: азлоциллин, пенициллин, цефотаксим, метризамид;
- метаболические причины: диабетический кетоацидоз, некетогическая гипергликемия, печеночная энцефалопатия, уремическая энцефалопатия, гипонатриемия;
- идиопатические причины: хронический энцефалит Расмуссена, аутоиммунный рассеянный склероз, анти-GluR3 или анти-NMDA-GluR-Epsilon2 антитела и др.;

- генетические заболевания: болезнь Алперса, болезнь Куфса, синдром Ли, дефицит цитохром С-оксидазы, дефицит никотинамидадениндинуклеотида (NADH) коэнзим Q редуктазы, митохондриальные цитопатии, митохондриальная энцефалопатия с молочно-кислым ацидозом и инсультом (синдром MELAS).

Терапия АЭП имеет симптоматический поддерживающий характер. Используются вальпроаты (конвульсофин, конвулекс, депакин), топамакс, кеппра. При отсутствии эффекта рекомендуются комбинации: вальпроаты + топирамат; вальпроаты + леветирацетам; топирамат + леветирацетам, вальпроаты + карбамазепин, вальпроаты + фенобарбитал или бензодиазепины (фризиум около 1 мг/кг/сут.). Высокие дозы ноотропила: в дозе до 1 г/кг/сут. (максимум 40 г) при внутривенном капельном введении 10–20 инфузий на курс (Мухин К.Ю. и соавт., 2006).

При энцефалите Расмуссена используется Октагам (человеческий иммуноглобулин – IVIG), применяется в дозе 400 мг/кг/сут. в течение 3–5 дней, затем рекомендована поддерживающая доза 400 мг/кг однократно каждый месяц. При тяжелом течении заболевания возможно введение иммуноглобулинов каждые пять дней каждого месяца в суммарной дозе 2000 мг/кг. Стероидная терапия начинается с внутривенного введения метилпреднизолона в средней дозе 20 мг/кг/сут. в течение трех дней. Затем переходят на пероральный прием гормонов.

В последние годы при неэффективности иммуноглобулинов и стероидов при дальнейшем прогрессировании процесса рекомендуется длительное пероральное назначение препарата такролимус. Данный препарат представляет собой иммуносупрессор, селективно блокирующий Т-лимфоциты (Bien et al., 2005). В отдельных исследованиях отмечена эффективность азатиоприна, циклофосфана, плазмофереза (каждые восемь недель), а также иммуноадсорбента белка А IgG (Калинина Л.В. и соавт., 1996; Granata et al., 2003; Bien et al., 2005).

Эффективность различных противовирусных препаратов (зидовудин, ацикловир, ганцикловир) и препаратов интерферона

сомнительна. Нейрохирургическое вмешательство в виде функциональной гемисферотомии должно быть выполнено на ранних стадиях заболевания. Частота стойкой ремиссии после операции составляет 23–52 % (Rasmussen, Andermann, 1991).

5.13. Эпилепсия и беременность

Подготовка к беременности женщин, страдающих эпилепсией, осуществляется в тесном сотрудничестве больной и ее родственников, невролога, акушера-гинеколога и генетика. Основная цель, стоящая перед неврологом, заключается в достижении медикаментозной ремиссии эпилепсии. Противопоказаниями к вынашиванию беременности являются резистентная к лечению эпилепсия, статусное ее течение, выраженные изменения личности, представляющие угрозу для здоровья и жизни как матери, так и плода. Во время беременности должен осуществляться постоянный прием антиконвульсантов, предпочтение отдается монотерапии. Контроль за концентрацией антиконвульсантов в крови рекомендовано проводить в каждом триместре беременности. Для исключения значительных колебаний концентрации препарата в крови рекомендуется более частый дробный прием либо применение ретардных форм (депакин хроно, финлепсин ретард, тегретол ЦР).

Ведение беременности женщин с эпилепсией предусматривает обязательные беседы врача с пациенткой о возможных осложнениях беременности, риске врожденной патологии и вероятности наследования ребенком эпилепсии. Согласно данным исследований, тератогенность ПЭП по мере убывания располагается в следующем порядке: фенитоин, вальпроат, фенobarбитал, карбамазепин. ЭЭГ-контроль рекомендуется проводить в каждом триместре. В период органогенеза (6–8 недель) замена или отмена антиконвульсантов противопоказана из-за угрозы рецидива приступов.

Профилактика врожденных аномалий плода осуществляется путем назначения фолиевой кислоты за месяц до планированной беременности и в первом триместре беременности в дозе от 3 до 5 мг/сут. УЗИ плода проводится в сроке 19–20 недель, исследование гормонов, фетоплацентарного комплекса (плацентарный

лактоген, прогестерон, эстриол, кортизол) и α -фетопротеина осуществляется с конца I триместра беременности. Госпитализация в стационар осуществляется за две недели до планируемых родов.

В период беременности эффективной дозой карбамазепина является 8–20 мг/кг/сут., обычно используют малые дозы при 3–4-кратном приеме либо назначают формы препарата с пролонгированным высвобождением активного вещества (финлепсин ретард, тегретол ЦР). Для карбамазепинов наиболее специфичны дефекты нервной трубки (*Spina bifida*), гидромикроцефалия, краниофациальные дефекты (0,5–1,0%), реже другие пороки развития – врожденные вывихи бедра, паховые грыжи, гипоспадия, врожденные пороки сердца. Сочетанное применение карбамазепина и вальпроевой кислоты во время беременности приводит к наивысшей частоте врожденных мальформаций, поэтому данного сочетания следует избегать. Описан также комплекс «малых» аномалий или специфический фетальный карбамазепиновый синдром, который характеризуется удлинением носогубной складки, овальным разрезом глаз, микроцефалией, задержкой психического развития, гипоплазией ногтей, уплощенным носом, эпикантом. Кроме того, при приеме матерью во время беременности карбамазепинов отмечается уменьшение соматометрических параметров новорожденного: окружности черепа, роста и массы тела, дефицит витамина К. Фармакокинетика карбамазепина во время беременности характеризуется стабильностью свободной фракции препарата, и поэтому в большинстве случаев не возникает необходимости повышения дозы, но в основном это касается наблюдений с медикаментозной ремиссией заболевания. В случаях, когда снижение общей концентрации препарата сопровождается клинически учащением припадков, суточная доза карбамазепина должна повышаться. Показанием к увеличению дозы является снижение концентрации карбамазепина в крови более чем на 1/2 по сравнению с исходной (до беременности) при повторном (в течение 1–2 дней) исследовании с клиническими припадками (абсолютное показание к увеличению дозы антиконвульсантов) либо повышением индекса эпилептической активности на ЭЭГ (Karcresi S., Morrell M., Carpenter D., 2001).

Для вальпроатов также характерны аномалии развития нервной трубки, однако риск их развития более значителен (2–5 %), кроме того, возможно сочетание с мальформациями сердечно-сосудистой и мочеполовой систем.

Для приема барбитуратов и фенитоина в период беременности характерны сердечно-сосудистые мальформации (2,0 %), а также «заячья губа», «волчья пасть» (1,8 %). Суточная доза фенобарбитала обычно составляет 60–240 мг (1–3 мг/кг/сут.) при двухкратном приеме. Фенобарбитал, как и другие барбитураты, индуцирует систему цитохрома Р-450, снижает эффективность гормональных контрацептивов и вызывает дефицит витамина К у новорожденных. В период беременности концентрация фенобарбитала снижается приблизительно у 1/3–1/2 всех больных, принимавших его в качестве монотерапии. В послеродовом периоде возможно существенное возрастание его концентрации. Поэтому, несмотря на длительный период полужизни препарата, рекомендуется следить за динамикой его концентрации в период беременности и в послеродовом периоде: учащение припадков, появление признаков передозировки либо побочных проявлений требуют немедленной коррекции дозы. Фенобарбиталовый синдром у новорожденных включает укорочение носа с широкой спинкой, гипертелоризм, эпикант, птоз, низко расположенные уши, широкий рот, выступающие губы, прогнатизм, дистальную гипоплазию пальцев и задержку развития. Сочетанное применение примидона, фенобарбитала и фенитоина во время беременности приводит к наивысшей частоте врожденных мальформаций и поэтому недопустимо. Применение фенобарбитала во время беременности может приводить как к седативным проявлениям у новорожденного (сонливость, слабое сосание груди, мышечная гипотония), так и к синдрому отмены, если по каким-либо причинам вскармливание грудным молоком не проводится либо прерывается.

Фармакокинетика фенитоина (дифенина) аналогична фенобарбиталу. Фациальные, урогенитальные и кардиальные мальформации при применении препарата наблюдаются с общей частотой до 9 %. Фенитоиновый синдром включает укороченный,

широкий, развернутый кверху нос, низко расположенные уши, гипертелоризм, эпикант, широкий рот, выступающие губы, птоз или страбизм, дистальную гипоплазию пальцев и задержку развития (Карлов В.А., Власов П.Н., Краснопольский В.И., Петрухин В.А., 2001). В материнское молоко поступает до 20 % препарата, циркулирующего в крови матери. При приеме этосуксимида встречаются «малые» аномалии и отклонения в поведении у новорожденных. Бензодиазепины способны вызвать у новорожденных орофациальные расщелины.

Таким образом, несмотря на побочные эффекты, существует необходимость продолжения лечения АЭП во время беременности. Медленная отмена АЭП обычно рекомендована только женщинам, у которых нет припадков в течение 2–5 лет, причем отмена должна быть завершена, как минимум, за шесть месяцев до планируемой беременности.

Тактика ведения родов при эпилепсии:

- обезболивание родов;
- при появлении эпилептических приступов, в зависимости от акушерской ситуации, выключение второго периода родов, при неполном открытии шейки матки и неэффективности противосудорожной терапии – краниотомия;
- родоразрешение операцией кесарева сечения при эпилепсии, частых, тяжелых приступах, не поддающихся комбинированной медикаментозной терапии, а также при непереносимости лекарственных препаратов;
- сразу после рождения ребенку необходимо внутримышечно ввести витамин К в дозировке 1 мг/кг;
- ведение родов через естественные пути при отсутствии эпилептических приступов;
- интенсивная терапия новорожденных (отсасывание слизи, аппаратное дыхание, немедикаментозная профилактика асфиксии).

Снижение потребности в АЭП после родов обуславливает возможность их передозировки вплоть до развития интоксикации. Появление у родильницы сонливости, нистагма, атаксии требует срочного исследования концентрации АЭП. Интоксика-

ция АЭП обусловлена относительным повышением концентрации АЭП вследствие снижения общей массы роженицы, кровопотери в родах, изменения абсорбции препаратов и некоторыми другими факторами. Обычно достаточно в послеродовом периоде возвратиться к суточной дозировке АЭП, применявшейся до беременности (в случаях, если суточная доза АЭП во время беременности повышалась).

Вопрос о кормлении грудью также должен решаться индивидуально. Концентрация антиконвульсантов в материнском молоке варьирует от 10 до 90 %, причем наиболее высокой (36,0 и 41,0 %) она является для барбитуратов и карбамазепинов и минимальной (4–5 %) – для производных вальпроевой кислоты.

5.14. Посттравматическая эпилепсия

Травматические повреждения головного мозга традиционно рассматривают в качестве возможной причины развития эпилепсии. Посттравматическая эпилепсия возникает, по некоторым данным, у 11–20 % больных, перенесших черепно-мозговую травму ЧМТ. Выделяют ранние посттравматические эпилептические припадки (возникают в остром периоде травматических поражений мозга, чаще в течение первых двух недель после травмы) и поздние (наблюдающиеся спустя 1–2 недели после травмы). Длительное профилактическое применение антиэпилептических средств в остром периоде ЧМТ не снижает вероятность развития в дальнейшем посттравматической эпилепсии и с этих позиций, без учета дополнительных факторов и особенностей травмы, является нецелесообразным. В то же время их назначение в остром периоде травмы (в первые семь дней) достоверно уменьшает опасность развития ранних эпилептических приступов и может быть рекомендовано на протяжении 1–2 недель для лиц с высоким эпилептическим риском: внутричерепные гематомы, проникающие и огнестрельные черепно-мозговые ранения, очаговые геморрагические ушибы, вдавленные переломы черепа, злоупотребление алкоголем, эпилептические припадки в анамнезе.

5.15. Эпилепсия при опухолях головного мозга

Дебют эпилепсии в возрасте старше 35 лет в первую очередь требует исключения объемного процесса. Эпилепсия возникает у 2/3 детей с опухолями головного мозга супратенториальной локализации. На вероятность возникновения эпилепсии существенное значение оказывает гистологический характер опухоли. Так, наиболее эпилептогенной опухолью является доброкачественный нейроэпителиальный тумор (ДНЭТ), проявляющийся эпилепсией в 100 % случаев (Herman S.T., 2002), ганглиоглиомы проявляются эпилепсией в 80–90 % случаев, низкодифференцированная астроцитома – в 75 %, мультиформная глиобластома – в 29–49 % (Herman S.T., 2002), в то время как лептоменингеальные опухоли и первичная лимфома ЦНС проявляются эпилепсией лишь в 10–15 % случаев (Riva M., 2005; Hildebrand J., 2004). В лечении ПЭП рекомендуется назначать, в зависимости от типа приступа, в основном кеппру, вальпроаты, ламиктал.

VI. ФЕБРИЛЬНЫЕ ПРИСТУПЫ

6.1. Фебрильные приступы, определение, этиология и патогенез

Фебрильные приступы (ФП) были известны еще во времена античности, когда Гиппократ описывал их как наиболее часто возникающие у детей первых семи лет жизни, гораздо реже – у более старших, а также у взрослых (Мухин К.Ю., Петрухин А.С., 2004). Впервые термин «фебрильные судороги» был применен для обозначения судорожных пароксизмов, развивающихся в детском возрасте на фоне лихорадки Hochsinge В. в 1904 г. (Гузева В.И., 2007). В настоящее время предпочтительнее применять термин «фебрильные приступы», а не «фебрильные судороги», так как в клинической картине могут наблюдаться не только судорожные, но и бессудорожные пароксизмы, такие как длительные атонические, синкопopodobные состояния (Engel J.Jr., 2001; Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Долинина А.Ф., Петрухин А.С., 2010; Hampers L.C., 2011).

В Международной классификации эпилепсий и эпилептических синдромов 1989 г. ФП рассматриваются как сравнительно доброкачественное нарушение в детском возрасте, а риск возникновения эпилепсии в последующем, без учета возрастного фактора, составляет не более 4 % (Шанько Г.Г., Шарко Е.Е., 2006). Позднее, в 1993 г., Международной противоэпилептической лигой (ILAE) было дано следующее определение: ФП – это приступы, отмечающиеся у детей в возрасте старше одного месяца, связанные с фебрильным заболеванием, не вызванным инфекцией ЦНС, без предшествующих судорог в неонатальном периоде и неспровоцированных приступов, а также не соответствующие критериям других острых симптоматических приступов (ILAE. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy // *Epilepsia*. 1993. Vol. 34. P. 592–596). Согласно проекту классификации 2001 г., ФП отнесены в группу состояний, которые не требуют обязательного

диагноза эпилепсии (ПЛАЕ, 2001). Таким образом, ФП определяются как эпизод эпилептических приступов, возникающих у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет при повышении температуры в период вирусного или бактериального заболевания, не связанного с нейроинфекцией и метаболическими нарушениями (Мухин К.Ю., Петрухин А.С., 2004; Никанорова М.Ю., Темин П.А. и др., 1999; Шелковский В.И., Студеникин В.М., 2007; Millar J.S., 2006). Истинные ФП следует отличать от фебрильно провоцируемых приступов, которые могут входить в структуру ряда форм эпилепсии, например синдрома Драве, а также от приступов, имеющих в клинической картине симптомы симптоматической эпилепсии (Мухин К.Ю., Миронов М.Б. и др., 2010; Шанько Г.Г., 2006).

Частота ФП среди детей до 5 лет, по данным разных авторов, варьирует от 1 до 14 % (Гузева В.И., 2007) и в среднем составляет 2–5 % (Rees C. Graves, 2012). По данным M.I. Lorin (1982), у 2–4 % детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет отмечался хотя бы один эпизод ФП, что подтверждает их доброкачественный характер (Студеникин В.М., Турсунхужаева С.Ш., Шелковский В.И., Пак Л.А., 2010). Кроме того, различна частота встречаемости ФП в отдельных регионах мира: Китай – 0,5–1,5 %, США – 2,0–4,0, Япония – 8,8, Индия – 5,1–10,1, на островах Океании – 14 % детской популяции; Мариинских островах – 14 % (Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Долинина А.Ф., Петрухин А.С., 2010; Никанорова М.Ю., Темин П.А., Кобринский Б.А., 1999). Такую разноречивость показателей можно объяснить различными подходами к определению понятия «фебрильные судороги» в связи с их патогенетической и клинической неоднородностью. Также отмечено преобладание ФП в зимний и весенний периоды (Никанорова М.Ю., Темин П.А., Кобринский Б.А., 1999). ФП несколько чаще встречаются у мальчиков, чем у девочек: примерное соотношение 1,4:1. (Никанорова М.Ю., Темин П.А., Кобринский Б.А., 1999; Гузева В.И., 2007). Несмотря на отсутствие проведения в последние годы соответствующих эпидемиологических исследований в Кыргызстане, нет оснований полагать, что распространенность ФП в нашей стране отличается от средневропейской или мировой.

В настоящее время изучены генетические, социальные, экзо- и эндогенные факторы ФП. По мнению большинства ученых, генетические факторы имеют ведущую роль в развитии ФП (Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Долинина А.Ф., Петрухин А.С., 2011). Например, в некоторых семьях наличие частых повторных ФП может указывать на аутосомно-доминантный характер заболевания, тогда как при полигенном наследовании в основном отмечаются редкие эпизоды ФП (Шелковский В.И., Студеникин В.М., Маслова О.И., Мазурина Е.М. и др., 2005). По данным Tsuboi T. (1988), ФП встречаются у родителей пробанда в 11,4–12,2 % случаев, а у сибсов пробанда – в 22–27 % (Мухин К.Ю., 2011). По данным Hauser W.A. (1994), при наличии ФП в анамнезе у одного из родителей или у обоих риск возникновения у детей составляет 20 и 55 % соответственно. Риск появления ФП у ребенка, если один из его сибсов болен, составляет 10 % (Бадалян Л.О. и соавт., 1988). По данным A.T. Berg (1992), у 24 % детей с ФП имеются члены семьи первой степени родства, страдающие (или страдавшие ранее) аналогичной патологией. Лишь у 20 % пациентов в семейном анамнезе отсутствуют указания на наличие ФП (Баранова А.А., 2009; Warner T.T., Hammans S.R. et al., 2005).

В Международной базе данных OMIM представлена информация относительно не менее чем десяти типов ФП с различными генными локусами (Menkes J.H., Sarnat H.B., Maria V.L. et al., 2002). В предрасположенности детей к возникновению ФП уделяется значение локусам: 8q13-q21 и 19p13.3, 2q23-24, а также 5q (Reiffer и соавт., 1999; Warner T.T., Hammans S.R. et al., 2005). А наличие генного дефекта, локализованного на хромосоме 19p, является следствием мутации генной p-1-субъединицы SCN1B натриевого канала (Ito M., Nagafuji H., Okazawa H., Yamakawa K. et al., 2002). При наличии мутации субъединицы γ 2S ГАМК-рецепторов отмечается ускорение эндочитоза в условиях гипертермии, что может объяснить причину возникновения ФП у детей с мутацией субъединицы γ 2S при отсутствии мутации в α 1 (A322D) субъединице (Jing-Qiong Kang, Wangzhen Shen and Robert L. Macdonald, 2006).

Отмечается немалая роль нарушений метаболизма некоторых макро- и/или микроэлементов в патогенезе ФП (Vaswani R.K., Dharaskar P.G., Kulkarni S., Ghosh K., 2010). По данным А.К. Бакаевой (1995), Е.М. Беловой (2004), Е.М. Мазуриной (2005), немалую роль в возникновении ФП у детей играет уровень кальция крови. По мнению А.С. Daoud et al. (2002), нарушения статуса Fe в организме является вероятным фактором риска по развитию у детей первого эпизода ФП. По данным Azhar S. Daoud и др. (2002), уровень ферритина крови был значительно ниже у детей с простыми ФП, чем в контрольной группе, что свидетельствует о возможной роли недостаточности железа в возникновении первого эпизода. Данный факт был подтвержден в других исследованиях, где у детей с ФП в два раза чаще выявлялось снижение уровня железа в крови до уровня < 30 мкг/л, чем у детей с лихорадкой без судорог (Hartfield D.S., Tan J., Yager J.Y. et al., 2009; Kliegman R.M., Behrman R.E., Jenson H.B., Stanton B.F., 2007). Кроме того, важная роль железа в возникновении ФП была отражена в публикациях Naveed-ur-Rehman и A.G. Billoo (2005), D.S. Hartfield et al. (2009), а также E. Idabadi и M. Mashouf (2009). Согласно одному исследованию, проведенному в Индии, у детей с ФП в возрасте от 3 месяцев до 5 лет отмечался более низкий уровень цинка в крови в сравнении с детьми, у которых наблюдалась лихорадка, но не развились судороги (Ganesh R., Janakiraman L., 2008). По данным С.С. Hoescker и J.T. Kaneyage (2002), ФП могут возникнуть на фоне витамин-D-дефицитном («нутриционном») рахите. Также описаны случаи ФП при кишечной мальабсорбции и пищевой непереносимости (K.L. Dhar et al., 1989).

Среди инфекционных заболеваний наиболее часто (30–35 %) к возникновению ФП приводит человеческий вирус герпеса 6-го типа, которым, как правило, заражаются в течение первых двух лет жизни (Feigin R.D., Cherry J., Demmler G.J., Kaplan S., 2003). Согласно данным исследований Laina I., Sygiropoulou V.P., Daikos G.L. (2010), у 10 из 55 детей (18 %), перенесших первый ФП, был выявлен герпес 6-го типа, в то время как ни у одного из 85 здоровых детей с лихорадкой данная инфекция не была выяв-

лена. Другие вирусные заболевания, такие как грипп А, аденовирус, метапневмовирус, сравнительно редко провоцируют ФП (Chung B., Wong V., 2007), и большее значение принадлежит бактериальному поражению верхних дыхательных путей или острому гастроэнтериту, вызванному патогенными микроорганизмами рода *Shigella* (Шелковский В.И., Студеникин В.М., Маслова О.И., Мазурина Е.М. и др., 2005).

Среди профилактических прививок повышенный риск развития ФП отмечен при применении трехвалентной инактивированной вакцины против гриппа (Fluvax), дифтерии и столбняка и коклюшного компонента (АКДС), а также против кори, эпидемического паротита и краснухи (ККП) (Barlow W.E., Davis R.L., Glasser JW et al, 2001; Nakayama J., 2009; MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2010). Согласно Кокрановскому обзору и наблюдению за 530 000 детей, получающих ККП, риск ФП небольшой (1–2 ФП на 1 000 прививок) и увеличивается только в течение первых двух недель после вакцинации, что, вероятно, связано с лихорадкой от вакцины (Demicheli V., Jefferson T., Rivetti A., Price D., 2005; Vestergaard M., Hviid A., Madsen K.M., et al., 2004).

В патогенезе ФП предполагается совокупность нескольких факторов: мембранная нестабильность, генетическая чувствительность к гипертермии, роль вирусной инфекции и врожденного нарушения созревания головного мозга (Миронов М.Б., Мухин А.Ю., 2012). Согласно данным исследований S. Akarsu, A. Kurt, M.K. Gurgoze (2007), при афебрильных приступах отмечается достоверно более высокий уровень окислительного стресса ($p < 0,05$), чем при ФП, как защитный фактор против возможных неврологических повреждений во время судорожных припадков. Особый интерес представляют провоспалительные цитокины, такие как «интерлейкин – 1 бета» (IL – 1 β) и его природный антагонист «интерлейкин – 1 рецептор антагонист» (IL – 1ra). При исследовании на животных моделях с ФП G. James Heida, Solomon L. Moshé, Quentin J. Pittman (2009) обнаружили значительное увеличение уровня IL – 1 β в гиппокампе и гипоталамусе при ФП без сопутствующего изменения в уровнях ИЛ-1ra.

Согласно другой гипотезе, генетически детерминированная предрасположенность к судорожным состояниям есть следствие генерализованного дефекта метаболизма катехоламинов в ЦНС. При проведении исследований на кафедре нервных болезней СПбГПМА выявлено, что повышенная экскреция аминов у детей с ФП является следствием эрготропного симпато-адреналового гипертонуса, в основе которого лежит генетически обусловленная или возникшая в результате перинатальной патологии дисфункция высших надсегментарных вегетативных центров, и прежде всего структур лимбико-ретикулярного комплекса (Гузева В.И., 2007). По данным Kiviranta T., Tuomisto L., Airaksinen E.M. (1995), у детей с низким уровнем гистамина в спинномозговой жидкости во время лихорадочных заболеваний могут возникнуть ФП.

Предлагается различать типичные (простые) и атипичные (сложные) ФП (Baram T.Z., Shinnar Sh., 2002). Также существует синдромологическая классификация фебрильных приступов, предложенная К.Ю. Мухиным, М.Б. Мироновым, АФ. Долининой, АС. Петрухиным (2010):

- Типичные (простые) фебрильные приступы.
- Атипичные (сложные) фебрильные приступы.
- Идиопатическая эпилепсия с фебрильными судорогами плюс.
- Фебрильные приступы в дебюте различных эпилептических синдромов.
- Синдром гемиконвульсивных приступов, гемиплегии, эпилепсии (ННЕ-синдром).
- Разрушительная эпилептическая энцефалопатия у детей школьного возраста (DESC-синдром).
- Приступы при температуре вследствие нейроинфекций (согласно дефиниции ILAE, не относятся к ФП).

К простым ФП относят единичные эпизоды приступов длительностью не более 15 мин генерализованного тонико-клонического, клонического или тонического характера. В основном они наблюдаются у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет с нормальным психомоторным развитием, благоприятным перинатальным анам-

незом и неотягощенной наследственностью по эпилепсии. В то время как сложные (атипичные) ФП характеризуются следующими признаками: продолжительностью более 15 мин, повторяемостью в течение 24 ч, фокальным характером судорог, наличием постприступных симптомов выпадения. Чаще атипичные ФП возникают в возрасте менее 1 года или после 5 лет и наблюдаются у детей, имеющих неврологическую патологию или отклонения в психомоторном развитии до или после приступа, а также отягощенную семейную наследственность по эпилепсии. Сложные ФП также могут возникать при субфебрильной температуре (Мухин А.Ю., Миронов М.Б., Петрухин А.С., 2008, 2012; Гузеева В.И., 2007; Никанорова М.Ю., Темин П.А., 1999; Reese C. Graves et al., 2012).

6.2. Связь фебрильных приступов и эпилепсии

По данным J. Wendorf (2003), на большом клиническом материале было установлено, что ФП предшествуют возникновению генерализованных и локализованных судорожных форм эпилепсии в 19 %, абсансов – в 21 %, генерализованной эпилепсии с фебрильными припадками плюс (GEFS plus) – около 50 %, височной эпилепсии со склерозом гиппокампа (MTLE-HS), как минимум, в 50 % случаев. Наиболее объемное катамнестическое исследование, включившее наблюдение за 1 706 пациентами с ФП, дебютировавшими в возрасте до 7 лет, показало, что эпилепсия развивалась в 2 % случаев (Nelson K.B., Ellenberg J.H., 1976). Отмечено, что частота ФП максимальна у больных с «ранними» формами идиопатической генерализованной эпилепсии (доброкачественная миоклоническая эпилепсия младенчества, детская абсансная эпилепсия) и минимальна при «поздних» формах (юношеская миоклоническая эпилепсия) (Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Долинина А.Ф., Петрухин А.С., 2010). Также фебрильные приступы отмечаются в анамнезе у 10–45 % больных идиопатическими фокальными эпилепсиями (Мухин К.Ю., Петрухин А.С., 2000; Panayiotopoulos C.P., 1999; Camfield C., Camfield P., 2005). Отмечено что у 7 % детей, больных роландической эпилепсией, выявляются родственники, имеющие в анамнезе ФП (Camfield C.,

Camfield P., 2005). Согласно данным С.Р. Panayiotopoulos (2005), максимальная частота ФП до 30 % случаев наблюдается в дебюте доброкачественной затылочной эпилепсии (вариант Панайотопулоса). Также описаны ФП, возникающие в рамках идиопатической фокальной эпилепсии младенчества (Fejerman N., Caraballo R.H., 2007). Среди идиопатических генерализованных форм эпилепсии ФП в анамнезе преобладают у больных детской абсансной эпилепсией и констатируются в 15–20 % случаев, а также наблюдаются у 47 % родственников пробандов с детской абсансной эпилепсией (Camfield C., Camfield P., 2005). Частота ФП при доброкачественной миоклонической эпилепсии младенчества достигает 27 %. Реже ФП встречаются в анамнезе больных с синдромом Доозе – 11 %, юношеской абсансной эпилепсией – 12 %, синдромом Тассинари – 15 %, эпилепсией с изолированными генерализованными судорожными приступами – 15 %, юношеской миоклонической эпилепсией – в единичных случаях (Мухин К.Ю., Петрухин А.С., 2000).

Выделяются следующие факторы риска трансформации фебрильных судорог в эпилепсию: дебют припадков до 6 месяцев или после 3–4 лет, рецидивы судорог при очередных эпизодах лихорадки, серийность или статусное течение припадков, фокальный характер судорог, продолжительность судорожного эпизода более 15 мин, развертывание припадков в процессе снижения температуры тела, осложнение наследственного анамнеза по эпилепсии, наличие эпилептиформной активности на ЭЭГ, наличие очаговой неврологической симптоматики в преморбидном периоде, анамнестические данные о перенесенном органическом повреждении головного мозга (асфиксия в родах, вынужденное оперативное родоразрешение, наложение акушерских щипцов и др.). Согласно данным Мухина К.Ю и др. (2010), ранним предиктором трансформации ФП в идиопатические фокальные эпилепсии может быть появление на ЭЭГ, особенно при записи во сне, специфического феномена – доброкачественных эпилептиформных паттернов детства (ДЭПД). При данных формах эпилепсии встречаются почти исключительно типичные (простые)

фебрильные приступы, которые нередко ассоциированы со сном. Во многих случаях ФП сразу трансформируются в афебрильные приступы, типичные для идиопатических фокальных эпилепсий, без «светлого промежутка», который характерен, например, для палеокортикальной височной эпилепсии. Ниже перечислены синдромы, при которых в дебюте заболевания наиболее часто могут возникать ФП:

- идиопатические фокальные эпилепсии,
- идиопатические генерализованные эпилепсии,
- идиопатическая эпилепсия с фебрильными судорогами плюс,
- тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества (синдром Драве),
- симптоматическая палеокортикальная височная эпилепсия,
- синдром ННЕ,
- синдром DESC,
- синдром Ангельмана.

Согласно представленным результатам проведенных М.Б. Мироновым и К.Ю. Мухиным (2012) исследований 1 261 пациента с эпилептическими приступами в анамнезе, выявлено наличие ФП в дебюте 21-го эпилептического синдрома с различными этиологическими факторами и прогнозом. Так, в большинстве случаев ФП задолго предшествуют развитию классической картины определенной формы эпилепсии, что требует длительного катamnестического наблюдения. Отмечена высокая частота встречаемости ФП в структуре отдельных синдромов: при синдроме Драве – 50 %, эпилепсии с миоклонически-астатическими приступами, симптоматической фокальной эпилепсии – в 17,5 % случаев, а при синдроме ФЭДСИМ-ДЭПД – в 16,4 % случаев. В среднем у 15–30 % больных с симптоматической височной эпилепсией в анамнезе констатируются атипичные фебрильные приступы, а в группе с наличием мезиального темпорального склероза – в 78 % (Вирта и соавт., 2002а; Schlachter и др., 2009). При идиопатической генерализованной эпилепсии ФП отмечаются в 10–20 % случаев (Berg

А.Т. и соавт., 1999; Camfield P. и соавт., 2012), а при роландической эпилепсии ФП могут выявляться в анамнезе примерно в 10–30 % случаев (Panayiotopoulos С.Р., 1999; Berg А.Т. и соавт., 1999; Camfield P. и соавт., 1994). Синдром Доозе – в 11–28 % начинается с типичных фебрильных приступов, в том числе дебютирующих на первом году жизни (Guerrini R., Parmeggiani L., 2005). При тяжелой миоклонической эпилепсии младенчества у большинства пациентов заболевание манифестирует с атипичных ФП, которые имеют фокальный характер и продолжительность более 20 мин, а в ряде случаев имеют статусное течение (Мухин К.Ю. и соавт., 1997; Михайлова С.В. и соавт., 2011; Dravet С и соавт., 2002; Ceulemans В. и соавт., 2004; Singh N.A. и соавт., 2009).

6.3. Основные принципы диагностики и лечения детей с фебрильными приступами

Диагноз ФП устанавливается на основании тщательного сбора анамнеза, осмотра с учетом соматического и неврологического статуса, особенностей течения приступа. Лабораторные и инструментальные методы имеют ограниченную ценность в постановке диагноза ФП, в основном проводится исследование общего анализа крови, содержания ферритина и других макро- и микроэлементов (Са, Mg и т.д.). Люмбальная пункция является довольно инвазивным методом исследования и предусмотрена для исключения наличия нейроинфекций у детей с судорожными пароксизмами на фоне фебрильной температуры тела и проводится только в возрасте от 6 месяцев до 1 года при отсутствии профилактических прививок или неполной иммунизацией против *Haemophilus influenzae* тип b и S, *pneumoniae* либо при наличии антибактериальной терапии (рекомендации Американской академии педиатрии, 2011). Использование методов нейровизуализации (компьютерная томография (КТ) и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга) и ЭЭГ у детей после первого простого ФП считается излишним, и рекомендуется проводить лишь при наличии неврологического дефицита или в случае сложных ФП. Согласно литературным данным, в большинстве случаев простых

ФП методы нейровизуализации не выявляют отклонения от нормы, за исключением «случайных находок», и в редких случаях признаков незрелости мозга. Согласно же данным Menkes J.H., Sarnat H.B., Maria B.L. (2006), специфические (пароксизмальные) изменения на ЭЭГ выявляются лишь в 1,4–22 % случаев у детей с ФП через 7–20 суток после приступа. Как указывалось выше, дефицит железа является одним из вероятных факторов ФП, поэтому проводится исследование общего анализа крови, ферритина, содержания макро- и микроэлементов (Са, Mg и т.д.).

Общая стратегия ведения больных с фебрильными судорогами (по Knudsen F.U., 1966) предусматривает терапию острого эпизода, а также разработку и последующую реализацию тактики динамического наблюдения и профилактических мероприятий. Подходы к профилактике фебрильных судорог включают несколько приемов: длительная (3–5 лет) терапия, интермиттирующая (в период вероятного риска развития фебрильных судорог), отказ от какой-либо профилактики.

Терапия острого периода ФС включает использование парентерального введения диазепама с целью купирования приступа и избежания развития статуса ФП в/м или в/в в дозе 0,2–0,5 мг/кг, в тяжелых случаях до 2,5–5,0 мг/кг, но суммарная доза препарата не должна превышать 20 мг для детей дошкольного возраста и 40 мг для детей старшего возраста; лоразепам (Ативан) в дозе 0,1 мг/кг либо буккальная форма мидазолама или ректальная форма диазепама при отсутствии возможности парентерального введения препаратов (Arzimanoglou A. и соавт., 2004). Анализ семи рандомизированных исследований показал, что мидазолам, вводимый интраназально 0,2 мг/кг, является безопасным и эффективным препаратом в сравнении с в/м, в/в или ректальным введением диазепама при лечении ФП (Graves R.C., Oehler K., Tinger L.E., 2012).

При решении вопроса о терапевтической тактике при ФП следует иметь в виду два фактора. Первый фактор благоприятный: общий риск трансформации при ФП в эпилепсию составляет не более 10 % случаев (Мухин К.Ю. и соавт., 2008). Второй фактор негативный: риск повторяемости ФП, риск развития эпи-

лепсии, риск возникновения тяжелого поражения головного мозга при продолжительных ФП, социальные факторы («судорожная фобия» в семьях пациентов).

При типичных ФП ПЭП не назначаются (Hirtz D., Berg A., Bettis D., Camfield C., Camfield P., Crumrine P., et al., 2003). Большинство врачей считают, что польза от снижения частоты приступов обычно перевешивает потенциальные побочные эффекты лечения (Baumann R.J., 1999). Однако могут возникнуть ситуации, когда медикаментозное лечение играет немалую роль (например, у детей с частыми простыми ФП снижение частоты этих эпизодов может уменьшить тревожность в семье).

Кроме того, профилактическое лечение следует рассматривать у детей, которые живут в удаленных от медицинской помощи районах и имеют вероятность развития длительных ФП. При подборе ПЭП для длительной терапии учитываются побочные действия препарата и чаще всего используются вальпроаты. Так, эффективность длительного применения фенобарбитала для профилактики рецидивов фебрильных судорог не была подтверждена исследованиями (Newton R.W., 1988; Farwell J.R., 1990), кроме того, отмечалась крайне высокая (20 %) частота побочных эффектов и существенное снижение коэффициента IQ (Herranz J.L., 1990).

Сравнительные исследования эффективности вальпроата натрия и фенобарбитала показали одинаковый риск повторных фебрильных судорог при приеме двух разных препаратов (13 %), который был значительно ниже риска в контрольной группе (34 %) (Wallace S., Smith J.A., 1981), не получавшей терапии. Хотя вальпроат натрия не оказывает побочного действия на поведение (Trimble M.R., Thompson P.J., 1990), препарат нередко дает гепатотоксический эффект и вызывает разнообразные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (гастриты, гастроэнтериты, колиты), поджелудочной железы, кожи в виде алопеции.

При интерментирующей терапии используются жаропонижающие препараты и бензодиазепины. Однако нужно иметь в виду, что охлаждение ребенка и использование жаропонижаю-

щих средств не снижает частоту повторных ФП (Van Stuijvenberg M., Derksen-Lubsen G., Steyerberg E.W. et al., 1998). Более того, исследования последних лет выявили тесную взаимосвязь между возникновением пароксизма ФП и скоростью изменения температуры тела, показав, что направление изменения температуры тела не имеет никакой роли.

Наиболее детальное изучение эффективности интермитирующего приема диазепама показало, что повторные ФП отмечались практически с одинаковой частотой в группах детей, получавших диазепам (16 %) и плацебо (19,5 %) (Autret E., 1990). Если родители испытывают большую тревогу, то допустимо введение диазепама перорально в дозе 0,3 мг/кг каждые 8 ч в первые дни гипертермии, но часто сочетается с возникновением побочных эффектов, либо применяется фризидум (клобазам) в дозе от 0,3 до 1,0 мг/кг до максимальной дозы 10 мг дважды в день. В плацебо-контролируемом исследовании было показано, что применение клобазамы эффективнее в снижении частоты рецидива ФП и сопровождается меньшим количеством побочных эффектов (Rose W., Kirubakaran C., Scott J.X., 2005).

6.4. Особенности клиники и показателей кардиоинтервалограммы у детей с фебрильными приступами

Несмотря на то, что вопросы терапии и профилактики ФП обсуждаются в течение нескольких десятилетий, до настоящего времени многие аспекты превентивных мероприятий рецидивов ФП и трансформации их в афебрильные остаются дискуссионными. Учитывая, что в части случаев ФП предшествуют развитию определенной формы эпилепсии, предполагается длительное ка-тамнестическое наблюдение. Известно, что синдром вегетативной дистонии является облигатным при эпилепсии, как у взрослых, так и у детей (Карлов В.А., 2012). Согласно литературным данным, было проведено небольшое число исследований, отражающих изменение спектральных показателей вариабельности

сердечного ритма у детей с разными формами эпилепсии. Учитывая простоту выполнения и высокую информативность кардиоинтервалограммы как биомаркера автономного влияния ВНС на сердечный ритм, данное исследование можно использовать у детей с ФП для отслеживания характера процесса и вероятности трансформации в эпилепсию, оно требует дальнейшего изучения.

На базе клиники МЕДИ города Бишкека был обследован 31 ребенок с ФП в возрасте от 1 года до 7 лет, из них 14 девочек и 17 мальчиков. Было выделено две группы сравнения согласно характеру ФП. Так, в первую группу было включено 16 детей с простыми ФП, во вторую группу вошло 15 детей со сложными ФП согласно общепринятой классификации ФП (2002). Обследование пациентов состояло из сбора и анализа клинико-anamnestических данных заболевания и жизни, исследования неврологического статуса, данных проведенного рутинного ЭЭГ, видео-ЭЭГ-мониторинга (ВЭМ), КИГ, МРТ головного мозга, показателей ОАК, калия, натрия, магния крови.

Пациентам с простыми ФП, имевшим результаты рутинной ЭЭГ на руках при обращении в клинику, видео-ЭЭГ-мониторинг (ВЭМ) не проводился. Всем детям со сложными ФП и четверым с простыми ФП, не прошедшим рутинной ЭЭГ, проводилось трехчасовое ВЭМ с записью сна и проведением основных функциональных проб. ВЭМ проводился на 19-канальном компьютерном электроэнцефалографе КТ88-2400 фирмы «CONTEC», с наложением чашечковых электродов по системе 10–20 %, скоростью записи 30 мм/с, амплитудой 5 мм/50µв, с использованием фильтров (Lo Filter 1Гц, Hi Filter 35 Гц). МРТ головного мозга было выполнено на аппарате Hitachi Echelon OVAL 1,5 Тесла в условиях частного центра лучевой диагностики ЮРФА у четверых детей с простыми ФП и у семерых детей со сложными ФП.

Запись КИГ проводилась всем детям в течение 6 мин, что соответствует международному стандарту продолжительности коротких записей (Баевский Р.М., 2001). В связи с разным возрастом детей запись КИГ производилась в положении сидя рядом с мамой после периода адаптации при спокойном дыхании. Кро-

ме того, были устранены все помехи, приводящие к эмоциональному возбуждению, такие как разговор с исследуемым и посторонними, телефонные звонки и появление в кабинете других лиц, включая медработников. Учитывая, что глубокие вздохи, глотание, смех, произвольные задержки дыхания, открывание глаз, чихание и т.д. приводит к искажению показателей как временного, так и спектрального анализа, участки измененной ритмограммы перед анализом удалялись. При анализе КИГ использовались: а) показатели временного анализа: частота пульса (ЧП), в 1 уд./мин; среднее квадратическое отклонение (СКО), мс; коэффициент вариации (CV), %; б) показатели спектрального анализа: Total, мс²; High Frequency (HF), мс²; Low Frequency (LF), мс²; Very Low Frequency (VLF), мс²; HFnorm, %; LFnorm, %; LF/HF; в) показатели КИГ по Р.М. Баевскому: амплитуда моды (АМо), %; показатель адекватности процессов регуляции (ПАПР), у.е.; индекс напряжения регуляторных систем (ИН), у.е.

При анализе акушерско-педиатрического анамнеза были выявлены отклонения в семи случаях в первой группе и в 12 случаях во второй группе детей с ФП соответственно. Так, беременность протекала на фоне железодефицитной анемии: в первой группе – один случай, во второй группе – два случая; на фоне перенесенной ОРВИ во время беременности – у двоих детей из первой группы и у троих детей из второй; угроза прерывания беременности наблюдалась у одного ребенка первой группы и четверых детей из второй группы; обвитие пуповины вокруг шеи при рождении отмечалось у троих детей первой группы и у четверых детей второй группы; гипоксически-ишемическая энцефалопатия была выставлена согласно выписке из родильного дома в трех случаях в первой группе и в семи случаях во второй группе; преждевременные роды были выявлены в анамнезе у двоих детей первой группы и у троих второй группы; кесарево сечение было проведено в одном случае в первой группе и в трех случаях во второй группе. При проведении анализа данных неврологического статуса выявлено наличие рассеянной микроочаговой неврологической симптоматики у двоих детей первой группы и у шестерых

детей второй группы, которое было в основном представлено в виде сглаженности носогубной складки, легкой девиации языка и минимально выраженного адиадохокинеза, признаки задержки речевого развития и дизартрии наблюдались только у пятерых детей второй группы, признаки задержки умственного развития были выявлены у четверых детей второй группы, ДЦП наблюдался у троих детей второй группы. Дебют ФП в первой группе наблюдался в возрасте от 1 до 3 лет и от 3 месяцев до 3 лет во второй группе. Повышение температуры в момент фебрильных судорог колебалось в первой группе от 38,5 до 40 °С (чаще 40 °С), во второй группе – от 37 до 40 °С (чаще 37,5 °С). Анализ наследственного семейного фона у троих детей первой группы и двоих детей второй группы позволил установить наличие родственников, страдающих ФП, а также у одного ребенка второй группы были родственники с диагнозом эпилепсия.

По характеру течения приступов в первой группе у четверых детей отмечались обмякания с нарушением дыхания продолжительностью до 3 мин, у двоих детей родители описывали генерализованные тонические судороги длительностью до 1 мин, а в виде клонических подергиваний всего тела до 2 мин – у двоих детей, в остальных случаях точный характер приступов определить не удалось, вероятно, в связи с эмоциональным состоянием родителей в момент приступов. Во второй группе среди детей со сложными ФП по характеру приступов преобладали повторяющиеся в течение суток от двух и более генерализованные тонико-клонические судороги продолжительностью до 2 мин у четверых детей, приступы с фокальным компонентом в виде поворота головы и клоний или тонического напряжения половины тела наблюдались у троих детей, продолжительные более 20 мин приступы тонических и тонико-клонических судорог были выявлены у троих детей, тонические приступы с поворотом головы в сторону – у пятерых детей.

При анализе ОАК анемия была выявлена у троих детей первой группы и у двоих детей второй группы. Показатели калия, натрия, магния крови были в пределах нормы. По результатам МРТ

головного мозга у детей первой группы была выявлена арахноидальная киста ЗЧЯ только у одного ребенка, у троих показатели соответствовали норме. Во второй группе при анализе МРТ головного мозга была выявлена ретроцеребеллярная киста у двоих детей, арахноидальная киста височной области – в одном случае, наружная гидроцефалия и перивентрикулярная лейкомаляция – в трех случаях, один случай – без структурной патологии. При анализе ЭЭГ в первой группе выявлены вспышки высокоамплитудных тета-волн в трех случаях, экзальтированные веретена – в пяти случаях, острые тета-волны и острые волны в составе К-комплексов наблюдались в двух случаях. Во второй группе также отмечались вспышки высокоамплитудных тета-волн у четверых детей, экзальтированные веретена – у 12 детей, острые тета-волны и острые волны в составе К-комплексов – у шестерых детей, кроме того, у троих ребят отмечалась эпилептиформная активность в виде комплексов «острая – медленная волна» по височным или лобно-центральному отделам, в двух случаях отмечалось регионарное дельта-замедление.

Результаты показателей КИГ были обработаны методом вариационной статистики с использованием компьютерной программы SPSS 15.0. Показатели детей первой группы: Total – 284–4701 мс², LFnorm – 42–89 %, HFnorm – 13–78 %, LF – 89–2225 мс², HF – 17–1047 мс², VLF – 140–2336 мс², LF/HF – 0,73–8,8, CV – 3,3–11,9 %, СКО – 0,18–0,75 мс, АМо – 25–74 %, ПАПР – 9–135 у.е., ИН – 48–473 у.е., ЧП – 87–132 уд./мин. Показатели детей второй группы: Total – 210–4574 мс², LFnorm – 49–763 %, HFnorm – 13–50 %, LF – 102–1229 мс², HF – 16–1208 мс², VLF – 87–2136 мс², LF/HF – 0,98–6,5, CV – 3,6–12,5 %, СКО – 0,015–0,074 мс, АМо – 26–82 %, ПАПР – 43–164 у.е., ИН – 58–781 у.е., ЧП – 78–150 уд./мин. Средние показатели КИГ обеих групп представлены в таблице 11.

Проверка выборки перечисленных выше показателей показала отсутствие в основной части данных нормального распределения, в связи с этим для проведения статистических исследований были использованы непараметрические методы, которые не показали статистически значимых различий между группами

по показателям U-теста, Калмогорова – Смирнова. Но при более детальном рассмотрении значений КИГ отмечалось наличие в группе детей со сложными ФП более низких показателей LF и HFnorm на фоне более высоких показателей LFnorm и ИН в сравнении с первой группой, а также более низкие показатели СКО в обеих группах, что свидетельствует о наличии автономного контура регуляции с превалированием симпатической регуляции на ритм сердца согласно показателям LF/HF и значительное напряжение регуляторных систем, особенно во второй группе, согласно показателям ИН и высоким ростом АМо. При сравнении процентного соотношения спектральных показателей отмечалось преобладание симпатической нервной системы в первой группе без напряжения парасимпатической составляющей, в то время как более схожие процентные соотношения показателей LF и HF во второй группе указывали на наличие сопутствующего начального срыва парасимпатической направляющей. Так, соотношение спектральных компонентов ВСР в обеих группах соответствовало типу $LF > VLF > HF$, но во второй группе отмечалось относительное равенство между показателями LF и HF, также наличие высокого процента VLF от суммарной мощности спектра в обеих группах указывало на энергодефицитное состояние при срыве связи автономного контура с надсегментарными структурами, с заинтересованностью гипофизарно-гипоталамического отдела во второй группе детей со сложными ФП.

Заключение и выводы: результаты анализа акушерско-педиатрического анамнеза, дебюта заболевания, характера приступов и неврологического статуса, результатов ЭЭГ и МРТ головного мозга были сопоставимы с литературными данными. Согласно данным Menkes J.H., Sarnat H.B., Maria V.L. (2006), специфические (пароксизмальные) изменения на ЭЭГ выявляются лишь в 1,4–22 % случаев у детей с ФП, что подтвердилось в нашем исследовании: при анализе рутинных ЭЭГ и записи ВЭМ эпилептиформная активность была выявлена лишь у троих детей со сложными ФП, имеющих задержку психомоторного развития, что составило 9 %. Хотя рутинная ЭЭГ в большинстве стран вклю-

чена в протокол обследования пациентов с ФП для исключения эпилепсии, тем не менее в случае сложных ФП целесообразнее проводить более длительный мониторинг. Использование методов нейровизуализации, таких как КТ или МРТ головного мозга, у детей при простых ФП, согласно литературным данным, в большинстве случаев не выявляет отклонений от нормы, за исключением «случайных находок», и в редких случаях признаков незрелости мозга, в связи с чем в нашем исследовании МРТ головного мозга не проводилось в обязательном порядке всем детям с ФП, анализировались лишь уже имеющиеся при обращении в клинику результаты МРТ, согласно которым изменения были выявлены в основном во второй группе.

Таблица 11 – Средние показатели КИГ у детей с ФП

Показатели	Группа 1	Группа 2
ЧП	112 ± 11	114 ± 19
СКО	0,036 ± 0,017	0,034 ± 0,016
CV	6,63 ± 2,41	6,34 ± 2,51
Total	1419 ± 962	1395 ± 823
HF	340 ± 135	354 ± 298
LF	704 ± 205	450 ± 329
VLF	664 ± 135	556 ± 119
HFnorm	44 ± 18	25 ± 11
LFnorm	70 ± 15	120 ± 68
LF/HF	3,4 ± 2,1	3,5 ± 1,6
АМо	51,5 ± 14	53,6 ± 16
ПАПР	87 ± 35,4	99 ± 40,3
ИН	243 ± 135	332 ± 241

По показателям КИГ отсутствие статистически значимых различий по показателям U-теста, Калмогорова – Смирнова между двумя группами связано с недостаточным числом исследований и разным возрастом детей. Тем не менее в обеих группах отмечалось преобладание симпатической регуляции с развитием более выраженной дисфункции высших надсегментарных вегетативных центров у детей со сложными ФП. Напряжение гипофи-

зарно-гипоталамического отдела по показателям КИГ с включением парасимпатической составляющей в группе детей со сложными ФП, вероятно, связано с включением защитных механизмов адаптации и возникает компенсаторно в межприступном периоде в ответ на симпато-адреналовый гипертонус как собственный антиэпилептический механизм, что требует дальнейших исследований. Отслеживание показателей КИГ у детей с ФП, вероятно, поможет определить направленность процессов и выявить в дальнейшем дополнительные факторы риска развития эпилепсии и определиться с тактикой лечения.

VII. ЛЕЧЕНИЕ ЭПИЛЕПСИИ

7.1. Общие принципы лечения эпилепсии

Принимая решение о начале применения противоэпилептического препарата (ПЭП), необходимо учитывать относительный риск повторного возникновения приступов (включая низкий, но угрожающий риск внезапной смерти у лиц с эпилепсией; SUDEP) и приверженность к долгосрочному лечению препаратами с потенциальными побочными эффектами. ПЭП должны назначаться только после подтверждения диагноза эпилепсии, так как единственный приступ может быть «случайным», обусловленным лихорадкой, перегревом, интоксикацией, метаболическими расстройствами, и не относиться к эпилепсии. В случае установления точного диагноза эпилепсии необходимо решить вопрос, следует или нет назначать ПЭП. Например, при роландической эпилепсии и рефлекторных формах эпилепсии (эпилепсия чтения, первичная фотосенситивная эпилепсия) допускается ведение пациентов без применения ПЭП. В случае неясности диагноза наблюдение за пациентом обычно помогает понять причину эпилептического синдрома и подтвердить необходимость лечения. Женщины, планирующие беременность, могут отказаться принимать ПЭП в течение определенного периода, однако они должны быть предупреждены о сопутствующих рисках.

ПЭП необходимо предложить после первого тонико-клонического припадка в следующих случаях (SIGN, 2015):

- миоклонические, фокальные припадки или абсансы в анамнезе (уровень доказательности В);
- эпилептические разряды на ЭЭГ (уровень доказательности В);
- структурные нарушения головного мозга (уровень доказательности В);
- риск рецидива неприемлем для пациента (уровень доказательности D).

Перед началом назначения ПЭП важно строгое соблюдение режимных мероприятий: соблюдение режима сна и бодрствования (избегать недосыпания, позднего отхода ко сну и раннего, особенно внезапного, пробуждения), исключить прием спиртных напитков, больным с фотосенситивностью следует избегать воздействия ритмической светостимуляции в быту (Карлов В.А., Андреева О.В., 2006).

С 1980-х гг. в клинической эпилептологии прочно утвердился принцип монотерапии: стартовое лечение осуществляется одним препаратом. Определяющими факторами при назначении начальной монотерапии являются клиническая классификация эпилепсий, побочные эффекты и профиль взаимодействия АЭП с другими препаратами у конкретного пациента. Дозу каждого препарата необходимо медленно титровать до максимальной переносимой или до максимальной рекомендуемой. Эффективность оценивают по частоте припадков, записанных пациентом. При фокальной эпилепсии ламотриджин обладает лучшей эффективностью и переносимостью, чем карбамазепин, топирамат или окскарбазепин (Marson et al., 2007; Gamble et al., 2006). Данные клинических исследований относительно использования зонисамида и леветирацетама в качестве монотерапии отсутствуют (Brodie et al., 2007; Baulac et al., 2012). При наследственных генерализованных формах эпилепсии можно использовать вальпроат натрия, топирамат и ламотриджин (Marson et al., 2007; Maguire et al., 2012). Препараты первого и второго выбора в лечении различных форм эпилепсий и типов эпилептических приступов, а также препараты, назначения которых следует избегать из-за риска усиления приступов (адаптировано из NICE, 2004.), представлены в таблице 12.

Недавно диагностированная эпилепсия – общий термин, применяемый для всех форм эпилепсии, которые были диагностированы недавно, независимо от причины и прогноза заболевания. Недавно диагностированная эпилепсия не является диагностической или терапевтической категорией. Цель применения этого термина – подчеркнуть, что эти пациенты требуют особого

внимания в отношении диагноза и лечения, которое в большинстве случаев необходимо. Диагноз, впервые установленный на этой стадии, и впервые назначенное лечение может оказать значительное влияние на всю дальнейшую жизнь больного, а также и жизнь членов его семьи.

Таблица 12 – Препараты первого и второго выбора в лечении различных форм эпилепсий и типов эпилептических приступов

Тип приступов/ синдром	Первого выбора	Второго выбора	Избегать
Фокальные приступы	CBZ, LTG, OXC, TPM, VPA	CLB, GBP, LEV, PHT, TGB	
Генерализованные приступы			
Абсансы	ESM, LTG, VPA	CLB, CLN, TPM	CBZ, GBP, OXC, TGB, VGB
ГТКП	CBZ, LTG, VPA, TPM	CLB, LEV, OXC	TGB, VGB
Миоклонические	VPA, TPM	LTG, CLB, CLN, LEV, piracetam	CBZ, GBP, OXC, TGB, VGB
Тонические	LTG, VPA	CLB, CLN, LEV	CBZ, OXC
Атонические	LTG, VPA	TPM CLB, CLN, LEV, TPM	CBZ, OXC, PHT
Детская абсансная эпилепсия	ESM, LTG, VPA	LEV, TOP	CBZ, OXC, PHT, TGB, VGB
Юношеская абсансная эпилепсия	LTG, VPA	LEV, TPM	CBZ, OXC, PHT, TGB, VGB
Юношеская миоклоническая эпилепсия	LTG, VPA	CLB, CLN, TPM, LEV	CBZ, OXC, PHT, TGB, VGB
ВЕСТС	CBZ, LTG, OXC, VPA	LEV, TPM	

BCOS	CBZ, LTG, OXC, VPA	LEV, TPM	
Инфантильные спазмы	VGB, стероиды	CLB, CLN, VPA, TPM	CBZ, OXC
Синдром Драве	VPA, TPM, CLB, CLN	LEV, стирипентол	CBZ, LTG, OXC, VGB
Синдром Леннокса – Гасто	VPA, LTG, TPM	CLB, CLN, ESM, LEV	CBZ, OXC
Синдром Ландау – Клеффнера	Стероиды, LTG, VPA	LEV, TPM	CBZ, OXC
CSWS	Стероиды, CLB, CLN, VPA, LTG, ESM,	LEV, TPM	CBZ, OXC, VGB
Миоклоническая-аастатическая эпилепсия	CLB, CLN, VPA, TPM	LEV, LTG	CBZ, OXC

Примечание: CBZ – carbamazepine; CLB – clobazam; CLN – clonazepam; ESM – ethosuximide; GBP – gabapentin; LEV – levetiracetam; LTG – lamotrigine; OXC – oxcarbazepine; PHT – phenytoin; VPA – sodium valproate; TGB – tiagabine; TPM – topiramate; VGB – vigabatrin

Недавно диагностированная эпилепсия – не синоним вновь возникшей эпилепсии (дебюта эпилептических приступов), и отождествление этих понятий не верно. Во многих случаях дебют эпилептических приступов на много лет предшествует первичному обращению за медицинской помощью. Препарат выбора – это препарат, который с наибольшей вероятностью (по сравнению с другими препаратами) будет эффективно предупреждать возникновение эпилептических приступов в монотерапии, не вызывая при этом непереносимых побочных реакций. Необходимо крайне внимательно подходить к вопросам выбора ПЭП и исключать препараты, которые могут быть неэффективны или ухудшать течение определенных типов приступов. Назначение ПЭП, которые неэффективны при типах приступов, диагностированных у больного, противопоказано, так как результатом их применения будет появление побочных реакций в сочетании с продолжением

приступов, которые в большинстве случаев могут быть успешно купированы при правильном выборе препарата.

Стартовая (начальная) доза и режим титрования выбранного препарата должны соответствовать существующим рекомендациям, в зависимости от возраста пациента и особенностей клинической ситуации. Принимая решение о начале лечения и повышении дозы выбранного ПЭП, необходимо также учитывать следующее: 1) у части пациентов, особенно с недавно диагностированной эпилепсией, терапевтический ответ на первый ПЭП может быть достигнут на низкой дозе препарата, и возможна более выраженная склонность к развитию нежелательных побочных реакций (биологических, когнитивных или поведенческих), что в 15 % случаев приводит к отмене ПЭП; 2) у некоторых пациентов нежелательные реакции развиваются даже при приеме препарата в дозах, не достигающих нижней границы терапевтического уровня, в то время как другие пациенты резистентны к ПЭП даже в дозах, находящихся на верхней границе терапевтического уровня; 3) у пациентов с одним и тем же типом приступов при приеме одного и того же ПЭП контроль над приступами может быть достигнут в разных случаях при концентрациях препарата в плазме ниже, в пределах или выше терапевтического уровня.

Таким образом, правильная доза ПЭП – минимальная доза, позволяющая достигнуть контроля над приступами без появления побочных реакций. Титрование дозы в зависимости от переносимости повышает общую эффективность лечения. Общий положительный эффект лечения может уменьшаться, если доза ПЭП превышает верхнюю границу, определяющую хорошую переносимость препарата. Необходимо объяснить пациенту, что такие минимально выраженные побочные реакции, как повышенная утомляемость (усталость) или сонливость, обычно появляются в начале терапии и не требуют прекращения наращивания дозы за исключением тех случаев, когда они нарушают повседневную активность пациента. Следует предупредить пациента о необходимости незамедлительно сообщать о возникновении любых реакциях идиосинкразии, таких как кожная сыпь (даже

легко выраженная), чтобы предотвратить появление серьезных, иногда угрожающих жизни, побочных реакций.

Первую (тестовую) дозу ПЭП оптимально принять на ночь, перед сном. Если возникают побочные реакции на препарат, вызывающие выраженный дискомфорт, следует снизить тестовую дозу препарата наполовину и сделать вторую попытку введения препарата следующим вечером. Пациент имеет право увеличить или уменьшить время наращивания дозы в зависимости от его индивидуальной реакции на ПЭП. Если прекращение приступов достигается на каком-то этапе в процессе наращивания дозы, эту дозу препарата следует рассматривать как поддерживающую (даже если эта доза ниже рекомендуемой терапевтической). Лечение выбранным ПЭП будет считаться неэффективным при появлении непереносимых побочных реакций, сохранении эпилептических приступов или при появлении новых типов приступов, связанных с лечением.

В любом из этих случаев рекомендуется начинать лечение другим ПЭП, который, по мнению врача, должен быть эффективен в данном случае. При этом доза первого ПЭП должна постепенно снижаться до полной отмены и перехода на монотерапию другим ПЭП. Замена ПЭП должна проводиться осторожно: первый препарат медленно отменяют только после того, как доза второго препарата достигает терапевтического уровня.

Если неэффективны монотерапии, то применяется рациональная политерапия: применение нескольких антиконвульсантов (чаще всего двух) с учетом их фармакодинамических взаимодействий. Считается, что в основу политерапии должны быть положены следующие рациональные принципы (Белоусова Е.Д., 2011):

1. Преимуществами обладают комбинации антиконвульсантов с различными механизмами действия.

2. Доза первого из назначенных препаратов должна быть адаптирована с учетом возможных лекарственных взаимодействий при комбинации со вторым препаратом.

3. Взаимодействия ферментоиндуцирующих препаратов (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал) с точки зрения влияния на концентрацию в крови в значительной степени непредсказуемы.

4. Следует избегать сочетания антиконвульсантов с выраженным седативным эффектом.

Вальпроат + карбамазепин:

- синергизм препаратов в отношении противосудорожного эффекта;
- синергизм в отношении побочных эффектов;
- фармакокинетические взаимодействия: карбамазепин уменьшает концентрацию вальпроата в крови, а вальпроат увеличивает концентрацию 10,11-эпосидов (промежуточные метаболиты карбамазепина, обуславливающие токсические эффекты);
- невозможность применения высоких доз обоих препаратов;
- побочные эффекты в основном от карбамазепина – атаксия, сонливость, двоение в глазах;
- требуется контроль концентрации обоих препаратов;
- токсические эффекты могут быть при нормальной концентрации карбамазепина в крови.

Вальпроат + леветирацетам:

- синергизм по противосудорожному эффекту (более чем для комбинаций ЛЕВ с другими АЭП);
- отсутствие дополнительной нейротоксичности;
- не вступают в фармакокинетические взаимодействия;
- в неконтролируемом исследовании при добавлении высоких доз леветирацетама к другим АЭП в ситуации тяжелой парциальной эпилепсии у пациентов с умственной отсталостью описано увеличение числа приступов (Nakken K.O. et al., 2003);
- осторожно назначать у пациентов с психиатрическими нарушениями;
- используется при лечении генерализованных, фокальных и неклассифицированных эпилепсий у детей;
- леветирацетам синергичен практически со всеми применяемыми ПЭП, наибольший синергизм отмечается в сочетании с вальпроатом;
- если к вальпроату добавляется леветирацетам, то необходимо отслеживать появление побочных эффектов со

стороны леветирацетама – возможное возбуждение и нарастание изменений поведения (особенно у пациентов с наличием психических изменений) и возможный эффект аггравации течения эпилепсии у части пациентов (как правило, страдающих умственной отсталостью);

- при проведении комбинированной терапии детям лечение следует начинать с суточной дозы леветирацетама 20 мг/кг массы тела, разделенной на два приема (по 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки). Изменение дозы на 20 мг/кг массы тела может осуществляться каждые две недели до достижения рекомендуемой суточной дозы – 60 мг/кг массы тела (по 30 мг/кг массы тела 2 раза в сутки).

Вальпроат + ламотриджин:

- темп титрации ламотриджина при добавлении к вальпроату должен быть медленным: доза увеличивается один раз в две недели;
- стартовая доза ЛТЖ – 0,15 мг на кг веса, титрация – по 0,3 мг на кг веса;
- комбинация чревата высоким процентом сыпи – 19–20 %. Группа риска по развитию сыпи – дети до трех лет;
- синергизм в отношении противосудорожного эффекта;
- антагонизм в отношении нейротоксических эффектов;
- ламотриджин увеличивает концентрацию вальпроата в крови, поэтому у детей до 12 лет доза ламиктала не должна быть выше 5 мг на кг веса.

Вальпроат + топирамат:

- данные по синергизму и антагонизму отсутствуют;
- значимых фармакокинетических взаимодействий нет;
- стартовая доза топирамата – 1–3 мг на кг веса, наращивать по 1–3 мг на кг один раз в 1–2 недели;
- средняя терапевтическая доза топирамата – 5–9 мг на кг веса в сутки;
- в комбинированной терапии топирамат хуже переносится, чем в монотерапии;
- необходимо следить за познавательными и речевыми нарушениями.

Вальпроат + окскарбазепин:

- применяется при лечении фокальных эпилепсий без вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ;
- по эффективности окскарбазепин не уступает карбамазепину;
- синергизм в отношении противосудорожного эффекта;
- окскарбазепин не вызывает значительного снижения концентрации вальпроата и лучше переносится, чем карбамазепин;
- начальная терапевтическая суточная доза окскарбазепина составляет 8–10 мг на кг массы тела, наращивается не более чем на 10 мг на кг массы тела в сутки один раз в неделю.

Вальпроат + этосуксимид:

- используется при лечении генерализованной эпилепсии и фокальной эпилепсии с феноменом вторичной билатеральной синхронизации;
- противосудорожный синергизм;
- данные по кумулятивным нейротоксическим эффектам отсутствуют;
- клинически значимых фармакокинетических взаимодействий нет.

Карбамазепин + топирамат:

- применяется преимущественно при лечении фокальных эпилепсий;
- синергизм препаратов в отношении противосудорожного эффекта;
- нет данных по нейротоксическим эффектам;
- карбамазепин значительно снижает концентрацию топирамата в крови (примерно на 50 %);
- темп титрации дозы топирамата в этой комбинации в инструкции к препарату отдельно не описывается и, видимо, не должен отличаться от описанной комбинации вальпроата и топирамата.

Все перечисленные выше комбинации представляют собой сочетание так называемого «традиционного» ПЭП (вальпроат, карба-

мазепин) и одного из «новых» ПЭП (окскарбазепин, ламотриджин, леветирацетам, топирамат). В последнее время стали встречаться комбинации двух «новых» ПЭП. Из экспериментальных исследований известно, что леветирацетам синергичен с окскарбазепином и топираматом, отмечается позитивный нейротоксический профиль (причем соотношение доз может быть различным – 1:3; 1:1; 3:1). Топирамат с ламотриджином также дают дополнительную эффективность и антагонизм в отношении побочных эффектов, но уже в соотношении доз 1:1. Комбинация окскарбазепина и ламотриджина (так же как комбинация карбамазепина и ламотриджина) обладает антагонизмом в отношении противосудорожного эффекта и синергичной нейротоксичностью. Консенсус по оптимальной комбинации ПЭП в лечении резистентной фокальной эпилепсии у детей отсутствует (Белоусова Е.Д., 2014).

Избыточное лечение (over-medication), в том числе применение слишком большого числа ПЭП, чрезмерно высокие дозы и продолжительность приема, не желательно, однако встречается часто. Необходимо регулярно оценивать эффективность лечения, чтобы убедиться в том, что пациент не остается длительное время на терапии, которая неэффективна, плохо переносится или вообще не нужна (необоснованна, нецелесообразна) в данном конкретном случае, а также чтобы убедиться, что пациент правильно выполняет назначения врача. Результаты исследований старых и новых ПЭП показали, что многие пациенты могут быть с успехом переведены с поли- на монотерапию без ухудшения (или даже с улучшением) контроля над приступами. В этих случаях ПЭП, который после тщательной оценки всех факторов оценивают как наименее эффективный, постепенно отменяют. Понятие «постепенно» иногда означает «в течение нескольких недель или месяцев». Для некоторых ПЭП (таких как фенобарбитал и бензодиазепины) отмена должна проводиться особенно медленно, чтобы исключить возникновение приступов, связанных с отменой препарата.

АЭП могут быть отменены спустя 2,5–4 года полного отсутствия приступов в зависимости от формы эпилепсии. Полную отмену ПЭП следует проводить в следующих случаях: у пациен-

тов, приступы которых имеют неэпилептическую природу (эпилептические приступы отсутствуют); у пациентов с возраст-зависимыми и возраст-лимитированными эпилептическими синдромами, достигшими того возраста, в котором обычно наступает ремиссия (например, роландическая эпилепсия); у пациентов с ремиссией эпилептических приступов продолжительностью более 3–5 лет, за исключением эпилептических синдромов, требующих длительной противоэпилептической терапии (юношеская миоклоническая эпилепсия). Отмена ПЭП должна проводиться крайне медленно, с поэтапным уменьшением дозы небольшими частями в течение многих недель или месяцев. Частота рецидивов увеличивается при более быстрой отмене ПЭП. Кроме того, быстрая отмена ПЭП повышает риск возникновения приступов, непосредственно связанных с эффектом отмены некоторых ПЭП (фенобарбитал и бензодиазепины). Отмена ПЭП должна проводиться только после подробного обследования и повторной оценки состояния пациента.

7.2. Понятие фармакорезистентной эпилепсии

Эпилепсия может считаться фармакорезистентной, если невозможно достичь отсутствия припадков после назначения двух хорошо переносимых схем ПЭП установленного образца (моноили политерапия) (Kwan et al., 2010). Ситуации, в которых может наблюдаться недостаточный терапевтический ответ: неверная диагностика эпилепсии, выбор не подходящего для эпилептического синдрома АЭП, отказ от приема назначенных АЭП, новообразование головного мозга, метаболические нарушения, аутоиммунный процесс, прием конкурирующего лекарственного препарата или алкоголя.

Паттерны фармакорезистентности по Kwan P., Brodie M.J.:

- Резистентность *de nova*: пациент никогда не достигает ремиссии, начиная с дебюта заболевания.
- Прогрессирующая резистентность: вначале удается достичь ремиссии, но в дальнейшем приступы возобновляются и носят неконтролируемый характер.

- «Волнообразный паттерн» резистентности: чередование периодов с хорошим контролем и отсутствием контроля над приступами.
- Исходная эпилепсия, резистентная к лечению, но в дальнейшем достигается контроль над приступами.

В резистентных случаях применяются хирургическое вмешательство, стимуляция блуждающего нерва, кетогенная диета. По мнению Engel (1996), Holthausen (2002), следующие эпилептические синдромы являются прямым показанием к оперативному лечению:

- симптоматические фокальные формы эпилепсии при прогрессирующих объемных образованиях головного мозга;
- энцефалит Расмуссена;
- гемимегалэнцефалия;
- эпилепсия при синдроме Штурге – Вебера;
- катастрофические фокальные формы эпилепсии в младенчестве, обусловленные кортикальными дисплазиями, с наличием полиморфных приступов, включая тонические падения, с мультирегиональными изменениями на ЭЭГ.

7.3. Учащение приступов при приеме ПЭП

В подробном обзоре E. Perucca et al. (1998) отметил, что ухудшение припадков под действием ПЭП может подразделяться на две широкие патогенетические категории: 1) припадки как неспецифическое проявление превышения дозы или излишней полифармации (парадоксальная интоксикация); 2) припадки, развивающиеся вследствие предсказуемого нежелательного влияния специфических ПЭП на патогенез определенных типов припадков (селективное ухудшение).

Парадоксальная интоксикация – это состояние, при котором приступы участились или ухудшились в результате нарушения функции мозга, связанной с чрезмерной нагрузкой противосудорожным препаратом. Существует четкое доказательство того, что ПЭП могут продуцировать двухфазный ответ, вызывая улучшение

ние состояния при терапевтических дозах и парадоксальное снижение эпилептического порога при высоких дозах. Было описано учащение приступов и даже эпилептический статус (включая бессудорожный статус) в связи с умышленной или случайной острой передозировкой разными ПЭП, включая карбамазепин, фенобарбитал, вальпроат и тиагабин. Однако этот феномен нередок и при назначении терапевтических дозировок, когда у пациентов имеют место высокие концентрации препарата в сыворотке крови или комбинации слишком большого количества препаратов даже при относительно низких дозах.

Селективное ухудшение обусловлено назначением ПЭП, которое не соответствует типу приступов или эпилептическому синдрому у пациента. Например, к пациентам с высоким риском ухудшения течения приступов на фоне приема карбамазепина относятся дети со смешанным типом приступов, с абсансной эпилепсией, лобной симптоматической эпилепсией, синдромом Леннокса – Гасто и с тяжелой миоклонической эпилепсией. Пациенты с ювенильной миоклонической эпилепсией находятся в группе риска, особенно по поводу развития миоклонических и абсансных приступов и даже миоклонического статуса. Хотя обострение приступа намного чаще бывает у детей и подростков, чем у взрослых, рецидив отдаленных абсансных приступов или их появление *de novo* были показаны неоднократно и у взрослых.

Другие факторы, которые могут предсказывать ухудшение или увеличение частоты абсансов, включают наличие билатеральных синхронных всплеск спайк-волны на 2,5–3 Гц до лечения, так же как ухудшение ЭЭГ эпилептиформных отклонений после лечения с особой тенденцией к появлению новых генерализованных всплеск спайк/полиспайк-волны. Отмечено, что фенитоин может учащать абсансные приступы и миоклонические подергивания. Фенитоин также может быть причиной повторяющихся эпизодов резистентных абсансных статусов у пациентов с идиопатическими генерализованными эпилепсиями. В общем, усугубление приступов на фоне фенитоина похоже на таковое при приеме карбамазепина, хотя число наблюдений с вовлече-

нием фенитоина намного меньше, чем описано таковых для карбамазепина.

Фенобарбитал и другие барбитураты могут обострять абсансные приступы, особенно у пациентов с генерализованными идиопатическими эпилепсиями, также описано ухудшение эпилептического негативного миоклонуса у детей с роландической эпилепсией. У некоторых детей с синдромом Леннокса – Гасто внутривенная инъекция бензодиазепинов, таких как диазепам и нитразепам, может изредка запускать быстрое появление очень частых тонических приступов (каждые 1–2 мин), вплоть до тонического статуса, связанного с диффузными ритмическими спайками на ЭЭГ. Неудачная попытка выяснить причину действия препарата при бензодиазепин-индуцированных тонических приступах может приводить к дальнейшему назначению данных препаратов и, соответственно, к дальнейшему ухудшению состояния.

У этосукцимида показана потенциальная способность усиливать тонико-клонические приступы у детей с абсансной эпилепсией, но нет четких свидетельств этого, и оценка данных усложняется тем, что появление тонико-клонических приступов у пациентов может быть частично связано с их основным заболеванием. Габапентин усугубляет миоклонии у пациентов с парциальной или генерализованной эпилепсией, включая больных, у которых никогда раньше не было миоклонии. Однако во многих из описанных случаев эпилептическая природа миоклонии спорна. В ретроспективном исследовании у 13 из 104 обследованных пациентов с парциальной эпилепсией развивались миоклонии при лечении габапентином (Asconape J. et al., 2000). Ламотриджин усугубляет тяжелую миоклоническую эпилепсию у детей. Хотя ламотриджин успешно применялся у пациентов с ювенильной миоклонической эпилепсией, у некоторых больных из этой группы были приступы (особенно миоклонические подергивания), ухудшившиеся на фоне приема ламотриджина. Тиагабин может провоцировать бессудорожный эпилептический статус у пациентов с генерализованными эпилепсиями и реже у пациентов с парциальной эпилепсией. У многих пациентов со статусом,

индуцированным тиагабином, эпилептическая активность исчезает при уменьшении дозы препарата, увеличивая вероятность того, что статус представляет собой манифестацию парадоксальной интоксикации.

Свидетельств, связывающих вальпроевую кислоту с селективным усугублением приступов, очень мало или совсем нет. Усугубление приступов вальпроатами – чаще манифестация интоксикации в контексте лекарственной энцефалопатии, иногда связанной с гипераммониемией, или ранний признак угрожающей гепатотоксичности. Вигабатрин может усугублять абсансные, тонические и миоклонические приступы. Хотя большинство случаев развивается у детей, взрослые также могут быть этому подвержены.

7.4. Проблема замены оригинальных ПЭП на генерики

Основой хорошей клинической эффективности является оптимальный контроль эпилептических приступов соответствующим противоэпилептическим препаратом, используемым в дозе, максимально контролирующей приступы, но не приводящей к появлению побочных эффектов. Оптимальный контроль приступов и отсутствие побочных эффектов у ПЭП связано с биодоступностью самого препарата, которая определяет их терапевтическую и биоэквивалентность. Существуют три фактора риска возникновения терапевтической неэквивалентности, относятся они к генерикам: а) слабая растворимость в воде; б) нелинейная фармакокинетика; в) узкий коридор терапевтической концентрации в плазме (Nuver et al., 1990a; Nuver et al., 1990). В оценке эквивалентности оригинальных ПЭП и генериков существенную роль играет практический опыт замены препаратов. Понятно, что многолетний опыт использования препаратов старых генераций значительно лучше задокументирован, чем случаи применения генериков и замены препарата. Предыдущие клинические наблюдения указывают, что замена оригинального препарата генериком, содержащим ту же лекарственную субстанцию, может

в некоторых случаях приводить к возобновлению эпилептических припадков или развитию токсических эффектов препарата. Это возникает вследствие того, что биодоступность и связанная с ней биоэквивалентность генериков отличаются от оригинальных препаратов и/или их оценка произведена недостаточно полно или правильно (Crawford et al., 1996; Richens, 1997; Borgherini, 2003).

Согласно биофармацевтическому определению, биологический эквивалент – это фармацевтический эквивалент (то есть генерик содержит то же количество лекарственной субстанции, что и оригинальный препарат, и после его приема одним и тем же пациентом демонстрирует сравнимую биологическую эквивалентность). FDA (Food and Drug Administration) определяет биоэквивалентность как отсутствие значительной разницы в доступности действующих веществ препарата в месте их действия (после приема препаратов в той же дозе в сходных условиях). Согласно директиве Евросоюза производитель препарата-генерика должен доказать его сходство с оригинальными препаратами, которые уже представлены на фармацевтическом рынке. А также генерик должен содержать то же количество того же действующего вещества, иметь тот же способ применения и ту же терапевтическую эффективность с определенной биодоступностью, что и оригинальный препарат. Замена оригинального препарата генериком (или одного генерика другим) должна проводиться под наблюдением и с ведома лечащего врача с учетом указанных выше характеристик фармакокинетики данного ПЭП, с детальным сравнением взаимозаменяемых препаратов при строгом контроле концентрации действующей субстанции в плазме (лучше всего заменяемого препарата и сочетанного) и клинического состояния пациента. Эти действия сделают возможным сохранение безопасных условий замены препарата, а также текущую коррекцию его дозы.

Основные рекомендации по замене оригинального препарата на генерик (Йежи Майковски, Владислав Ладсонь, Владислава Даниэль и др.):

1. Учитывая указанную разницу в биодоступности оригинальных препаратов и генериков, а вследствие этого и разницу

в терапевтической эквивалентности, замена одного ПЭП другим противопоказана в следующих группах больных:

а) больные с длительно текущей эпилепсией с оптимальным контролем над приступами без развития побочных явлений при приеме препаратов в максимальной или близкой к ней дозировке. Эти больные относятся к группе резистентной эпилепсии. Замена оригинального препарата генериком, генерика оригинальным препаратом или одного генерика другим может спровоцировать два вида нарушений биодоступности препаратов. В случае повышения концентрации ПЭП в крови могут появиться симптомы со стороны ЦНС, например развиваться приступы других видов. В случае снижения концентрации препарата в крови может возрасти частота приступов, после чего трудно будет вернуться к предыдущему уровню их контроля;

б) больные с длительной ремиссией, как с длительно текущей эпилепсией, так и с впервые диагностированной, в период использования небольшой дозы ПЭП или в период ее снижения. В таких случаях замена уже применяемого препарата другим может привести к стремительному и выраженному снижению концентрации ПЭП в крови и развитию очередного приступа. Если же вводимый препарат имеет более высокую биодоступность, возрастание концентрации будет составлять 20–40 % при низкой исходной концентрации препарата в крови и в дальнейшем концентрация будет в пределах терапевтической, то видимых изменений в клинической картине у больного не будет.

2. У больных с впервые диагностированной эпилепсией лечение можно начать как оригинальным препаратом, так и генериком, подобранным в соответствии с типом приступов. В таких случаях врач может руководствоваться экономической выгодой, учитывая, что препарат соответствует правилам регистрации к применению. В оценке лечения следует основываться на общих принципах достижения хорошего контроля над приступами и степени выраженности побочных эффектов. Обычно при лечении большинства больных с впервые диагностированной эпилепсией начальные дозы ПЭП небольшие, а результат лече-

ния удовлетворительный. Если не удается достичь контроля над приступами, доза первого ПЭП должна быть увеличена до максимальной терапевтической, а если не получены удовлетворительные клинические результаты, то необходимо изменить ПЭП. В этой группе больных нет существенной разницы, используем ли мы оригинальный препарат или генерик, до тех пор пока не проводится замена ПЭП.

3. Замена оригинального препарата генериком возможна, если при этом нет угрозы потери безопасности или терапевтической эффективности применяемого до этого лечения. Врач должен избегать беспричинной замены препарата. Если же возникает необходимость замены, то она возможна при мониторинговании состояния больного и концентрации препарата в крови.

4. Врач должен обладать информацией о биодоступности, времени достижения максимальной концентрации и других фармакокинетических характеристиках каждого генерика.

5. Фармацевты не должны заменять один препарат другим без разрешения врача, а врач, в свою очередь, должен сообщить больному о возможных последствиях замены. Каждая организация (частная, общественная или государственная), которая поощряет замену оригинальных препаратов генериками или даже требует этого, должна оценить свое отношение к данной проблеме.

7.5. Терапевтический лекарственный мониторинг

Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) – это измерение терапевтических границ концентрации ПЭП в сыворотке крови, которые были определены путем статистических популяционных исследований, отражающих баланс между противосудорожной активностью препарата и дозозависимыми побочными эффектами (ILAE, 1993). Когда концентрация превышает верхнюю границу терапевтического уровня, у большинства пациентов появляются дозозависимые побочные эффекты. Но у некоторых пациентов побочные реакции отсутствуют даже при достижении токсической концентрации ПЭП в плазме, а у других – непереносимые побочные реакции возникают даже при мини-

мальной концентрации. Учитывая данные факторы, используется индивидуальный подход к оценке концентрации препарата в плазме, и уровень ПЭП считается терапевтическим только в том случае, если у пациента достигнут контроль над приступами и отсутствуют побочные реакции. Из старых ПЭП чаще всего требуют измерения концентрации в плазме фенитоин, фенобарбитал и карбамазепин, из новых – ламотриджин, топирамат, зонисамид. ТЛМ играет особенно важную роль в следующих ситуациях:

- для определения базовой эффективной концентрации у пациентов, достигших стабилизации на фоне терапии, и в дальнейшем это значение концентрации будет использоваться для сравнения в случае рецидива эпилептических приступов, а также во время беременности, при необходимости политерапии;
- для выявления возможных причин недостаточной эффективности или отсутствия эффекта от приема ПЭП;
- для оценки потенциальных причин токсического действия ПЭП.

7.6. Кетогенная диета

Кетогенная диета является диетическим методом лечения, имеющим научное обоснование и используется при лечении резистентных форм эпилепсии. Диета может применяться с годовалого возраста, обычно с сохранением базовой противосудорожной фармакотерапии. Диета является особенно эффективной при эпилепсии с миоклоническими приступами, купирование приступов наблюдается у 16 % больных, уменьшение приступов более чем на 90 % происходит в 32 % случаев, снижение частоты приступов более чем на 50 % отмечено в 56 % случаев. Эффективность кетогенной диеты также отмечена при всех типах приступов в виде сокращения числа приступов в два раза у 50–75 % пациентов, кроме того, отмечается улучшение когнитивных и других психических функций, социальной адаптации, возрастает качество жизни пациентов. Продолжительность кетогенной диеты варьирует от 3 до 36 месяцев. Сопутствующее снижение ПЭП ча-

сто оказывается возможным. Механизм действия кетогенной диеты до конца не изучен, предполагается, что поддержание кетоза в крови может контролировать приступы за счет увеличения церебральных энергетических запасов в головном мозге, тем самым способствуя нейрональной стабильности. Соотношение жиров к углеводам с белками в кетогенной диете составляет от 2:1 до 5:1.

Диета начинается в условиях стационарного лечения под наблюдением диетолога и эпилептолога. В течение первых двух дней на фоне полного голодания регистрируется кетоз крови, затем вводят 1/3 суточных калорий в течение 24 ч, затем оставшиеся 2/3 калорий вводят в течение следующих 24 ч с переходом на кетогенную диету. Противопоказанием к назначению кетогенной диеты является наличие заболеваний печени, почек, сердца, метаболических нарушений, гиперлипидемии, врожденных ошибок метаболизма, текущих энцефалопатий, диабета, цереброваскулярных заболеваний. Из побочных эффектов при соблюдении кетогенной диеты наблюдаются нефролитиаз, остеопороз, гиперлипидемия, заболевания ЖКТ.

7.7. Нейрохирургические и стимуляционные методы лечения эпилепсии

Успешность любой программы хирургического лечения критически зависит от наличия достаточного количества специалистов, имеющих необходимый опыт ведения пациентов в предоперационном периоде в постоперационном наблюдении. Основная цель предоперационного обследования заключается в определении эпилептогенной зоны и ее близости к функционально значимым зонам головного мозга. При проведении интракраниальной ЭЭГ инвазивные электроды могут размещаться в паренхиме мозга, в субдуральном пространстве или эпидурально и могут быть использованы как для записи, так и для стимуляции, позволяя оценить соотношение эпилептогенной зоны и функционально значимых зон коры. Но не всем пациентам, у которых проводится инвазивный мониторинг, будет назначена резективная хирургия.

Хирургию эпилепсии можно разделить на две основные категории: резективная и функциональная. Задачей резективной хирургии является удаление эпилептогенной зоны для прекращения приступов (Andrew W. McEvoy, William J.F. Harkness). Передняя височная лобэктомия является наиболее частым хирургическим вмешательством при эпилепсии, так как прекращение эпилептических припадков наблюдалось в среднем у 50 % больных, а из оставшихся 80 % пациентов частота эпилептических приступов уменьшалась на 50 %. Осложнения операции: кровоизлияние и послеоперационные инфекционные осложнения, контралатеральная верхняя квадрианопсия, дисфазия, дислексия, дисграфия, расстройства памяти, гемипарез, парез глазодвигательного нерва (Lo Galbo A., Sawrie S., Roth D.L. et al., 2005).

Селективную амигдалогиппокампэктомию проводят больным эпилепсией с очаговым поражением медиобазальных отделов височной доли, чаще вследствие медианного височного склероза или опухоли данной локализации. При таких операциях значительно ниже риск возникновения дефицита полей зрения, дисфазии, расстройств памяти в сравнении с передней височной лобэктомией (Gleissner U., Helmstaeder C., Schramm J., Elger C.E., 2002).

Наиболее частые показания к гемисферэктомии – врожденные мальформации, энцефалит Расмуссена, болезнь Штурге – Вебера, вторичные изменения в результате сосудистой патологии (Hwang P.A., Graveline C., Jay V., Hoffman H.J., 2001).

Паллиативные операции применяют в тех случаях, когда невозможно выполнить резекцию эпилептического очага, поскольку он располагается в функционально значимой зоне мозга, либо имеет место наличие нескольких эпилептических фокусов. К паллиативным операциям относятся: каллозотомия, множественная субпиальная транссекция, разнообразные стереотаксические операции, включая радиохирургические, а также электростимулирующие (стимуляция блуждающего нерва, хроническая внутримозговая, корковая, мозжечковая стимуляция). Среди электростимулирующих хирургических вмешательств ведущая роль принадлежит стимуляции блуждающего нерва, используемая при резистентных

к медикаментозной терапии фокальных и вторично-генерализованных приступов (Amar A.P., Heck C.N., Levy M.L. et al., 1998).

После проведения любого вида хирургического лечения пациенту с эпилепсией необходимо длительное время принимать противоэпилептические препараты. В случае отсутствия припадков в течение 2–3 лет после операции можно ставить вопрос о постепенном снижении дозы препарата и дальнейшей его отмене.

7.8. Эпилептический статус: определение и основные принципы лечения

В определении и классификации эпилептического статуса (ЭС), даваемого ILAE, существовали разногласия на протяжении многих лет. Так, Международная противоэпилептическая лига в 1969 г. определила ЭС как состояние, характеризующееся достаточно продолжительным эпилептическим припадком или припадками, повторяющимися с настолько короткими интервалами времени, что образуется продолжительное и фиксированное состояние. В 1981 г. ILAE определяла ЭС как приступ, сохраняющийся в течение достаточно продолжительного времени или как отдельные приступы, повторяющиеся достаточно часто, когда восстановление сознания между приступами не происходит. Следующее определение было дано в 1989 г.: эпилептический статус определяется как длительный (более 30 мин) эпилептический приступ или частые приступы, следующие друг за другом без полного восстановления сознания. Появился временной показатель – 30 мин.

Почему именно 30, а не 20, не 10, не 5 мин? Так, по данным A.R. Towne et al. (1994), летальность при эпилептическом статусе судорожных припадков (ЭССП), длящемся более 60 мин, значительно выше, чем при эпилептическом статусе, продолжающемся от 30 до 50 мин. Однако и это не может быть аргументом, так как очевидна, по крайней мере, линейная зависимость неблагоприятных исходов от длительности эпилептического статуса. В связи с этим высказываются мысли о времени в 10–20 мин, так как при этом наблюдаются летальные исходы лишь у 4 % больных, и даже 5 мин. Предложены и другие временные критерии.

Тем не менее основополагающим показателем следует считать не фактор времени, а тяжесть состояния пациента. Даже если у больного было всего лишь несколько припадков и он находится в сопоре, а тем более в коме, это состояние следует расценивать как эпилептический статус со всеми вытекающими отсюда последствиями (Карлов В.А., 2003). В 2001 г. ILAE стала определять ЭС как припадок в течение времени, превышающего длительность абсолютного большинства припадков этого типа у большинства больных, или повторяющиеся припадки без возвращения между ними к исходному состоянию функций ЦНС (Engel J., 2001). Согласно определению ILAE 2015 г. эпилептический статус – это состояние, являющееся результатом либо неспособности механизмов, ответственных за прекращение эпилептических приступов, осуществлять свою функцию, либо появления механизмов, приводящих к аномально длительным приступам (после момента времени t_1). Также ЭС – это состояние, которое может иметь долгосрочные последствия (после момента времени t_2), включающие гибель нейронов, повреждение нейронов и изменение нейронных сетей в зависимости от типа и продолжительности приступов. Для тонико-клонического ЭС время t_1 составляет 5 мин, t_2 – 30 мин. Для фокального ЭС с нарушением сознания время t_1 составляет 10 минут, t_2 – более 60 мин. Для ЭС абсансов время t_1 составляет 10–15 мин, t_2 – неизвестно. Относительно ЭС абсансов в дальнейшем планируются уточнение времени t_1 и t_2 .

К эпилептическому статусу может приводить несоблюдение пациентом режима, резкое снижение дозы АЭП, замена или отмена препаратов, переход с оригинальных препаратов на генерики, назначение неадекватной терапии, инфекционные заболевания с лихорадкой. Смертность при ЭС в условиях отсутствия специализированной помощи составляет до 50 %, в то время как при адекватном лечении – 5–12 % (Мухин К.Ю., 2008).

Выделяют следующие стадии эпилептического статуса: предстатус (продолжительность приступа до 9 мин), начальный ЭС (10–30 мин), развернутый ЭС (31–60 мин) и рефрактерный ЭС (свыше 60 мин).

Осложнения тонико-клонического ЭС:

а) церебральные: гипоксическое, метаболическое поражение головного мозга; эксайтотоксическое повреждение вещества головного мозга; отек головного мозга и интракраниальная гипертензия; церебральный венозный тромбоз; нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому и ишемическому типу;

б) кардиореспираторные и автономные: гипо- и гипертония; сердечная недостаточность; тахи- и брадиаритмия, остановка сердца; кардиогенный шок; остановка дыхания; нарушения частоты и ритма дыхания, одышка; отек легкого, легочная гипертензия, эмболия, пневмония, аспирация; гиперпирексия; гипергидроз, гиперсекреция, трахеобронхиальная обструкция; периферическая ишемия;

в) метаболические и системные: дегидратация; электролитные нарушения (гипогликемия, гипонатриемия, гипокалиемия); острая почечная недостаточность (острый тубулярный некроз); острая печеночная недостаточность; острый панкреатит; ДВС-синдром и полиорганная недостаточность; рабдомиолиз; переломы; инфекционные заболевания легких, кожи, мочевыводящих путей, сепсис; тромбофлебит, поражение кожи.

Лечебные мероприятия дифференцированы в зависимости от стадии эпилептического статуса (Мухин К.Ю., 2008):

1. Предстатус

- Обеспечение проходимости дыхательных путей.
- Оксигенотерапия.
- Диазепам (1 ампула 2 мл – 10 мг) внутривенно медленно в разовой дозе 0,25 мг/кг. Скорость внутривенного введения диазепама не более 2 мг/мин. Суммарная доза препарата в сутки не должна превышать 5 мг у детей до 5 лет; 20 мг для детей 6–12 лет и 40 мг для детей старшего возраста и взрослых. Предпочтительнее использовать лоразепам или медазолам.
- При отсутствии эффекта – депакин для инъекций (1 ампула 4 мл – 400 мг). Препарат вводится внутривенно медленно в разовой дозе 15 мг/кг (в домашних условиях родители могут вводить препарат внутримышечно). Воз-

можно введение два раза в день (с 12-часовым интервалом) до суточной дозы не более 2000–2500 мг.

1. *Ранний статус*

- Диазепам внутривенно (см. предстатус).
- При отсутствии эффекта – лоразепам (в 1 мл 4 мг) в дозе 0,1 мг/кг внутривенно медленно со скоростью 2 мг/мин. Вводится 1 или 2 раза с интервалом не менее 20 мин, суммарно не более 4 мг в сутки для детей и 8 мг для взрослых. Лоразепам имеет большую продолжительность действия после однократной инъекции, чем диазепам. Побочные эффекты: развитие толерантности после 1–2 инъекций; редко – угнетение дыхания, артериальная гипотензия.
- При отсутствии эффекта – депакин для инъекций внутривенно (см. предстатус).
- При отсутствии эффекта – фенитоин для инъекций (дифантоин) (5 мл – 250 мг) внутривенно. Развести в физиологическом растворе 5–20 мг/мл. Дозировка 20 мг/кг со скоростью 50 мг/мин. Возможно введение препарата каждые 6 ч в дозе 5 мг/кг внутривенно. Побочные эффекты: остановка сердца, артериальная гипотония, флебосклероз. В Европе базовым препаратом является фосфенитоин.
- При отсутствии фенитоина возможно введение оксипутирата натрия (ГОМК) (1 мл 20 % раствора – 200 мг) внутривенно. Дозировка 100–150 мг/кг со скоростью 400 мг/мин. Препарат в целом хорошо переносится; побочное действие – гипокалиемию.

2. *Развернутый статус*

- Диазепам или лоразепам (см. выше).
- При неэффективности – депакин для инъекций. Препарат вводится внутривенно струйно медленно в дозе 15 мг/кг. Рекомендуется введение не более трех раз в день с 8-часовым интервалом до суточной дозы не более 2000–2500 мг. Возможно внутривенное капельное введение препарата со средней скоростью 1 мг/кг/ч. Такой режим до-

зирования депакина рекомендуется в течение не более трех суток, с последующим переходом на пероральный прием. Побочное действие: крайне редко развитие токсического гепатита.

- При неэффективности – фенобарбитон (1 мл – 200 мг). Вводится внутривенно медленно. Дозировка детям до одного года 20 мг/кг, после года – 12–15 мг/кг со скоростью до 100 мг/мин. Разовая доза у детей старшего возраста и взрослых не должна превышать 1000 мг. Побочные эффекты: снижение сократительной способности миокарда, угнетение дыхания, угнетение сознания, артериальная гипотензия.

3. *Рефрактерный статус*

- Интубирование пациента с переводом на искусственную вентиляцию легких в реанимационном отделении.
- Барбитуровый наркоз: введение тиопентала (1 мл 2,5 % раствора – 25 мг) внутривенно очень медленно в средней дозировке 100–250 мг (для детей старшего возраста и взрослых). При отсутствии эффекта дополнительное введение препарата в дозе 50 мг внутривенно каждые 3 мин до полного купирования приступов. Далее переход на поддерживающую дозу, в среднем 3–5 мг/кг внутривенно каждый час (желательно с контролем уровня препарата в крови). Продолжительность барбитурового наркоза не должна превышать 12–24 ч. Побочные эффекты: снижение сократительной способности миокарда, угнетение дыхания, артериальная гипотензия, токсический гепатит и панкреатит, анафилактический шок.
- После ликвидации ЭС и при восстановлении сознания переход на пероральный прием ПЭП.

Во время 2–4-й стадий ЭС проводится дополнительная терапия, направленная на коррекцию жизненно важных функций, электролитных нарушений, борьбу с отеком мозга (дексаметазон 4 мг внутривенно каждые 6 ч или маннитол 1,0–1,5 г/кг внутривенно капельно со скоростью 60–80 капель в минуту).

7.8.1. Обобщенные рекомендации по лечению эпилептического статуса (Лондон, 2007)

7.8.1.1. Клинический протокол при генерализованном тонико-клоническом ЭС

Доказательная база для выбора препарата при лечении ЭС ГТКП была признана ограниченной. Для общего лечебного протокола приняты следующие рекомендации:

1. Всем специализированным отделениям необходимо иметь протокол терапии судорожного ЭС. Протокол должен быть согласован со смежными специалистами и может быть использован в стационарах другого профиля. При инфузионной терапии ЭС следует проводить мониторинг кардиореспираторных функций.

2. Протокол должен быть четко структурирован по времени (таблица 13).

Таблица 13 – Протокол лечения ЭС ГТКП
на догоспитальном этапе у взрослых

Стадия	Препарат	Примечание
1-я стадия раннего статуса (0–10–30 мин)	<i>Лоразепам:</i> 4 мг в/в болюсно (при необходимости – повторное введение)	В случае продолжения судорожного синдрома более 30 мин
2-я стадия развернутого статуса (10/30–60/90 мин)	<i>Фенобарбитал:</i> в/в инфузия 10 мг/кг, максимальная скорость введения – 100 мг/мин; или <i>фенитоин:</i> в/в инфузия 15 мг/кг максимальная скорость введения – 50 мг/мин; или <i>фосфенитоин (PE):</i> в/в инфузия 15 PE/кг* при скорости введения 100 мг PE/мин; или <i>вальпроат:</i> в/в инфузия 25 мг/кг при скорости введения 3–6 мг/кг/мин	Если судорожный синдром продолжается более 60–90 мин

<p>3-я стадия резистентного ЭС (> 60/90 мин)</p>	<p><i>Пропофол:</i> 2 мг/кг в/в болюсно (при необходимости – повторное введение), затем непрерывная инфузия, начиная с 5–10 мг/кг/ч с постепенным снижением дозы, под контролем ЭЭГ-паттерна «вспышка – подавление» (обычно 1–3 мг/кг/ч);</p> <p>или <i>тиопентал:</i> 100–250 мг в/в болюсно в течение 20 с, затем 50 мг болюсно каждые 2–3 мин до достижения контроля над судорожным синдромом, с дальнейшей непрерывной в/в инфузией со снижением дозы, под контролем ЭЭГ-паттерна «вспышка – подавление» (обычно 3–5 мг/кг/ч);</p> <p>или <i>мидазолам:</i> в/в инфузия 0,1–0,3 мг/кг со скоростью, не превышающей 4 мг/мин, затем непрерывная в/в инфузия со снижением дозы, под контролем ЭЭГ-паттерна «вспышка – подавление» (обычно 0,05–0,4 мг/кг/ч)</p>	<p>Если впервые 12 ч удалось установить контроль над судорожным синдромом, дозу препарата необходимо медленно снижать на протяжении 12 ч, с последующей постепенной отменой. Этот цикл может повторяться каждые 24 ч до достижения контроля над судорожным синдромом</p>
---	---	--

Примечание: * – PE – эквивалент фенитоина.

3. Необходимо проведение полного комплекса неотложных мероприятий. При ЭС нормальное функционирование сердечно-сосудистой системы наиболее часто ставится под угрозу и, следовательно, нуждается в диагностической и терапевтической поддержке (особенно при развитии осложнений). Параллельно с проведением специфической противосудорожной терапии должны в полном объеме проводиться рутинные методы исследования.

4. Исследования, необходимые для выяснения причин развития ЭС, необходимо проводить без задержки инициальной терапии.

5. Инфузионную противосудорожную терапию предпочтительно проводить на госпитальном этапе в связи с наличием оборудования для реанимационных мероприятий и крайне неже-

лательно на догоспитальном. В последнем случае используются альтернативные формы противосудорожных препаратов, такие как интраназальный или буккальный мидозалам, ректальная форма диазепама.

Таблица 14 – Препараты, используемые для терапии раннего ГТКП ЭС

Препарат	Форма назначения	Дозировка для взрослых	Дозировка для детей
Диазепам	Внутривенно болюсно ($\leq 2-5$ мг/мин)	10–20 мг	0,25–0,5 мг/кг
	Ректальная форма	10–30 мг	0,5–0,75 мг/кг*
Клоназепам	Внутривенно болюсно (≤ 2 мг/мин)	1–2,2 мг/мин*	250–500 мг
Лоразепам	Внутривенно болюсно	0,07 мг/кг (обычно 4 мг)*	0,1 мг/кг
Мидозалам	Буккально или интраназальные формы	5–10 мг*	0,15–0,3 мг/кг*

Примечание: * – Возможно повторное назначение.

6. Существуют клинически обоснованные свидетельства о том, что раннее введение бензодиазепинов является предпочтительным при лечении ЭС на 1-й стадии ЭС (таблица 14). Есть, по крайней мере, одно рандомизированное исследование и мета-анализ, свидетельствующие, что применение лоразепама при ЭС несколько эффективнее диазепама. При необходимости введение бензодиазепинов проводится повторно через 5–10 мин.

7. Если терапия бензодиазепинами не дает контроля над судорожным синдромом, следует сделать вывод о наступлении 2-й стадии ЭС, что требует немедленного проведения инфузионной противосудорожной терапии. При этом наиболее часто используются фенитоин или фенобарбитал, однако существуют и альтернативные препараты (таблица 15).

8. Если лечение в стадии развернутого ЭС является неэффективным, необходимо констатировать переход в 3-ю стадию – стадию резистентного ЭС с немедленным назначением внутривенного наркоза (таблица 16). Он не проводится при альтернативном

лечении в стадии развернутого ЭС и при отсутствии необходимых условий и ресурсов. Анестезия нередко может продолжаться в течение длительного периода (от нескольких дней до нескольких недель). Пациентам в стадии резистентного ЭС, которым проводится внутривенный наркоз, необходим ЭЭГ-мониторинг.

Таблица 15 – Препараты, используемые для терапии развернутого тонико-клонического ЭС

Препарат	Форма назначения	Дозировка для взрослых	Дозировка для детей
Фосфенитоин	Внутривенно болюсно (≤ 100 мг РЕ/мин)	15–20 мг РЕ/кг, 10–30 мг	Не используется
Левотирацетам	Внутривенно болюсно	Оптимальная доза не уточнена, наиболее часто используется 2000–4000 мг	Не используется
Фенитоин	Внутривенно болюсно/ инфузионно (≤ 50 мг/ мин)	15–20 мг/кг	20 мг/ кг, 25 мг/мин
Фенобарбитал	Внутривенно болюсно (≤ 100 мг/мин)	10–20 мг/кг	15–20 мг/кг
Вальпроат	Внутривенно болюсно	15–30 мг/кг	20–40 мг/кг

9. В случае назначения парентеральной противосудорожной терапии пациентам во всех стадиях ЭС должен проводиться тщательный контроль кардиореспираторных функций.

10. В случае ЭС, развившемся вследствие отмены или сокращения дозы противосудорожного препарата у пациентов, страдающих эпилепсией, препарат необходимо повторно назначить в инфузионной форме (при возможности).

11. В случае ЭС, развившемся после нейрохирургического вмешательства, должны быть проведены немедленная интубация и внутривенный наркоз, что позволит снизить риск неблагоприятного исхода.

Наиболее частыми причинами неэффективности проводимой терапии являются:

- передозировка препаратов в стадии развернутого ЭС;
- пренебрежение поддерживающей терапией; длительность действия препаратов неотложной терапии (лоразепам, фенитоина, или фенобарбитала) составляет около 12 ч; при отсутствии поддерживающей противосудорожной терапии ЭС нередко возобновляется;
- диагностические ошибки, особенно делирий с психогенным неэпилептическим статусом, медикаментозно обусловленная или метаболическая энцефалопатия;
- отсутствие этиологического подхода или учета вторичных осложнений при терапии ЭС;
- на выбор противосудорожной терапии было признано влияние таких факторов, как коморбидный фон, возраст и вариант эпилептического синдрома.

Таблица 16 – Средства для анестезии, используемые в стадии резистентного ЭС у взрослых

Препарат	Способ введения
Мидазолам	Введение 0,1–0,3 мг/кг болюсно, 4 мг/мин, сопровождаемое инфузией 0,05–0,4 мг/кг/ч
Тиопентон	Введение 100–250 мг болюсно в течение 20 с, затем по 50 мг болюсно каждые 2–3 мин, до достижения контроля над судорожным синдромом. После этого инфузия 3–5 мг/кг/ч под контролем ЭЭГ-паттерна «вспышка – подавление»
Фенобарбитал	Введение 10–20 мг/кг болюсно, 25 мг/мин, сопровождаемое инфузией 0,5–1 мг/кг/ч с увеличением до 1–3 мг/кг/ч, под контролем ЭЭГ-паттерна «вспышка – подавление»
Пропофол	Введение 2 мг/кг болюсно, сопровождаемое инфузией 5–10 мг/кг/ч, под контролем ЭЭГ-паттерна «вспышка – подавление»

Инициальная терапия в 1-й стадии должна начинаться с бензодиазепинов в виде внутривенной инфузии (если возможно),

предпочтительно на госпитальном этапе. Однако альтернативные способы назначения противосудорожных препаратов на догоспитальном этапе более эффективны, чем отсроченная терапия.

Принципы противосудорожной терапии:

1. Догоспитальный этап: рекомендовано проведение инфузионной противосудорожной терапии. Наиболее часто используемые препараты – интраназальный или буккальный мизадолам, ректальная форма диазепама (отмечена высокая эффективность использования буккального мидазолама в сравнении с ректальной формой диазепама). На госпитальном этапе при наличии контроля кардиореспираторных функций и необходимого оборудования для реанимационных мероприятий возможно проведение инфузионной противосудорожной терапии.

2. На госпитальном этапе для инфузионной противосудорожной терапии рекомендовано использование диазепама, клоназепама и лоразепама. По данным ряда исследований, наиболее эффективным является лоразепам.

3. Стадия развернутого ЭС: традиционная терапия в этой стадии – инфузионное введение фенитоина или фенобарбитала (внутривенное введение вальпроата натрия или левитирацетама может быть хорошей альтернативой).

4. Стадия резистентного ЭС: в отделении интенсивной терапии (ОИТ) проводится внутривенный наркоз, желательно с выполнением повторной ЭЭГ или ЭЭГ-видеомониторинга. Варианты терапии при проведении внутривенного наркоза для лечения резистентного ЭС:

- наиболее часто используемыми препаратами являются мидазолам, пропофол или тиопентал (фенобарбитал), однако сравнительные рандомизированные исследования, способные оценить эффективность данных препаратов, не проводились. Реже используются средства для ингаляционного наркоза и кетамин;
- проведение гипотермии на данной стадии может быть эффективным. При наличии соответствующего оборудования в ОИТ этот метод также может использоваться.

7.8.1.2. Лечение несудорожного ЭС

1. *Абсансный ЭС при идиопатической генерализованной эпилепсии.* При развитии абсансного ЭС неотложная терапия может проводиться на догоспитальном этапе. Принципы терапии включают использование оральных форм бензодиазепинов – лоразепама, клобазама, диазепама или мидазолама, которые являются препаратами «первой линии» и должны быть применены как можно быстрее (если необходимо – на догоспитальном этапе). В случае неэффективности данных препаратов необходимо переходить к инфузионной терапии, обеспечив госпитализацию пациента и проведение ЭЭГ-контроля. Инициальная инфузионная терапия проводится обычно невысокими дозами диазепама или лоразепама. При неэффективности терапии бензодиазепинами проводится инфузионная терапия вальпроатом натрия или леветирацетамом.

2. *Сложный парциальный ЭС.* В случае сложного парциального ЭС не рекомендуется вмешательство на догоспитальном этапе. Исключение составляют случаи наличия у пациента парциальной эпилепсии и ЭЭГ-подтвержденных подобных эпизодов в анамнезе. В этом случае допускается применение буккальных, интраназальных или ректальных форм препаратов бензодиазепинового ряда. Для терапии сложного парциального ЭС рекомендуется немедленное проведение ЭЭГ-исследования (по возможности) с последующим клинико-неврологическим исследованием. Пациентам, страдающим эпилепсией с высокой вероятностью развития парциального ЭС (при отсутствии других этиологических факторов), можно применять в/в вальпроаты, бензодиазепины (предпочтительно лоразепам – 4 мг) или фенитоин. Фосфенитоин вводится под контролем ЭЭГ (по возможности).

3. *Эпилептический абсансный статус с поздним началом.* Этот вид ЭС часто развивается при отмене психотропных препаратов или поздних формах идиопатической генерализованной эпилепсии. Принципы лечения включают применение низких доз инфузионных форм бензодиазепинов (предпочтительно 1 мг лоразепама) с ЭЭГ-контролем только на госпитальном этапе. При отсутствии быстрого эффекта рекомендуется повторное введение бензодиазе-

пинов в той же дозе. Длительная противосудорожная терапия может проводиться при наличии очаговых изменений на МРТ и ЭЭГ или при отсутствии выявления других причин развития ЭС.

7.8.1.3. Подходы к лечению ЭС у детей

1. Судорожный тонико-клонический ЭС у детей

На стадии раннего ЭС используются препараты бензодиазепинового ряда. В целом принципы терапии ЭС у детей сходны с таковыми у взрослых. Экспертами предложены общие подходы к проблеме лечения ЭС у детей: протоколы лечения ЭС у детей должны быть доступны повсеместно; охват адекватной терапией должен составлять не менее 80 %. Усовершенствование образовательной базы по данным вопросам является необходимым для успешной диагностики и лечения ЭС.

Стадия развернутого ЭС – в настоящее время существует недостаточное количество достоверных свидетельств о преимуществах или недостатках тех или иных терапевтических подходов. Кроме того, в педиатрической практике безопасное использование ряда препаратов (вальпроаты, фенитоин) является, по меньшей мере, сомнительным. Следовательно, исследования эффективности и безопасности противосудорожных препаратов для применения в педиатрии являются крайне необходимыми.

Стадия резистентного ЭС – протокол готовится в соответствии с выбором анестетика и ЭЭГ-мониторингом. Проявления несудорожного ЭС при различных синдромах (синдромах Панайотопулоса, Ретта, Леннокса – Гасто и др.) имеют существенные различия, следовательно, разработать универсальное руководство к терапии в данном случае невозможно. В связи с этим специфическая «регистрация» должна содержать данные клинического обследования, поведенческого анкетного опросника, ЭЭГ-критерии, детали терапии, данные исследования в динамике.

2. Стадия парциальных эпилептических припадков

В *острой стадии* большинство противосудорожных препаратов являются эффективными. В случае неполного контроля над фокальными проявлениями они могут предотвращать вторичную генерализацию.

В *хронической стадии* достигнуть контроля не удается даже при введении высоких доз противоэпилептических препаратов, однако они также могут препятствовать вторичной генерализации. В некоторых случаях применяются стероиды, однако их эффективность не доказана. В данном случае противосудорожный эффект реализуется за счет их противовоспалительного действия. Использование иммуноглобулина и плазмафереза может оказывать позитивное действие также за счет вторичных влияний. Согласованные протоколы лечения ЕРС (доза, этапность, продолжительность) в настоящее время не разработаны. Хирургические методы лечения ЕРС, таламическая стимуляция, транскраниальная магнитная стимуляция рекомендованы в отдельных случаях. Согласно предложениям экспертов, в связи с низкой распространенностью заболевания и невозможностью проведения рандомизированных исследований необходимо накопление базы данных относительно принципов лечения.

3. Лечение миоклонического ЭС в коме. Эта форма ЭС является результатом тяжелого церебрального поражения, чаще всего гипоксического характера. На ЭЭГ в основном регистрируется PLEDs-паттерн (периодические латерализованные эпилептиформные разряды) и генерализованные периодические спайки (GPS).

Принципы терапии:

- инфузионная противосудорожная терапия барбитуратами, пропофолом или другими антиконвульсантами до исчезновения PLEDs-паттерна на ЭЭГ;
- эффективно использование гипотермии;
- эффективной является противосудорожная терапия, контролируемая ЭЭГ.

Кроме того, установлено, что ЭЭГ-мониторинг является наиболее оптимальным. При его недоступности возможно проведение повторной ЭЭГ. Возможна интерпретация результатов ЭЭГ online в случае отсутствия нейрофизиолога. Необходима также разработка совместного подхода к ведению ЭС неврологами и специалистами, обеспечивающими интенсивную терапию.

VIII. РЕДКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ (СОБСТВЕННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

8.1. Дебют синдрома MELAS с простых фебрильных судорог

Синдром MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами) был впервые выделен в отдельную нозологическую форму S. Pavlakis et al. только в 1984 г. (Pavlakis S.G. et al., 1984). Заболевание относится к группе митохондриальных болезней, связанных с точковыми мутациями митохондриальной ДНК, в результате которых происходит нарушение энергопродукции в митохондриальной дыхательной цепи (Темин П.А., 1998). Известно, что точечные мутации могут возникать во многих генах (MTTL1, MTTQ, MTTH, MTTK, MTTS1, MTND1, MTND5, MTND6, MTTS2), наследоваться по материнской линии (Van S. et al., 1992).

Распространенность синдрома MELAS сложно оценить из-за разнообразия проявлений и связанной с этим трудностью диагностики. Так, к 2000 г. было опубликовано более 120 наблюдений заболевания (Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А., 2011). Кардинальными симптомами при MELAS-синдроме являются: непереносимость физических нагрузок, инсультоподобные эпизоды, судороги, «рваные красные» волокна в биоптатах мышечной ткани, лактат-ацидоз и дебют заболевания в возрасте до 40 лет (Hirano M., Pavlakis S.G., 1994, Sciacco M. et al., 2001, Яхно Н.Н., 1998). Синдром MELAS следует дифференцировать с другими митохондриальными заболеваниями: синдромом Кернса – Сейера и MERRF. Ниже приводится наше собственное наблюдение.

Пациентка П., 2003 года рождения, обратилась к нам, в центр клиники МЕДИ ЛТД города Бишкека, в весной 2013 г. с жалобами на тонико-клонические судороги в ногах и руках длительно-стью до 2 мин, протекающие с потерей сознания и развивающиеся только на фоне повышения температуры тела больше 37 °С, а также на появление сложности в усвоении школьного матери-

ала, снижение памяти, повышенную утомляемость и мышечную слабость, неловкость при ходьбе.

Дебют заболевания у девочки отмечался в возрасте 6 месяцев с генерализованного тонико-клонического приступа продолжительностью до 1 мин на фоне повышения температуры тела до 38 °С, после которого была госпитализирована в Республиканскую инфекционную больницу города Бишкека, где исключили нейроинфекцию. В последующем ФП возникали каждый раз при повышении температуры тела больше 37 °С.

В возрасте 1 года при обращении в Национальный центр педиатрии и детской хирургии КР была проведена МРТ головного мозга, а также ЭЭГ, патологии не было выявлено, был назначен депакин в дозе 20 мг/кг/сут. Тем не менее ФП продолжались на фоне приема противосудорожного препарата.

В возрасте 5 лет самостоятельно обратились в Республиканскую детскую клиническую больницу (РДКБ) города Москвы, где была повторно проведена МРТ головного мозга, а также видео-ЭЭГ-мониторинг (ВЭМ) дневного сна, и вновь патологии не выявлено. Врачами РДКБ был выставлен диагноз криптогенная эпилепсия, рекомендовано повысить дозу депакина до 25 мг/кг/сут.

Первые три класса в общеобразовательной школе девочка закончила на оценки «4» и «5». С 9 лет мама стала отмечать постепенное нарастание у ребенка быстрой утомляемости после физических нагрузок, появление сложности в усвоении школьного материала, встал вопрос о переводе ребенка в специализированное школьное учреждение для детей с умственной отсталостью. ФП продолжали беспокоить ребенка и после 7 лет на фоне приема препарата депакин хроно в дозе 25 мг/кг/сут.

Из анамнеза жизни: ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне легкого токсикоза в первом триместре, был эпизод ОРВИ без температуры в сроке 5 месяцев. Роды в срок, самостоятельные, в головном предлежании, по шкале Апгар 7/8 баллов, ВПР – 3 340 г, рост – 52 см. Раннее развитие ребенка соответствовало возрастной норме. На момент осмотра в клинике МЕДИ ребенка в возрасте 10 лет со стороны черепно-мозговых

нервов отмечается незначительная девиация языка вправо, миопатический синдром в руках и ногах в виде гипотонии, легкой гипотрофии проксимальных отделов рук и ног со снижением мышечной силы до 4 баллов, снижение сухожильных рефлексов, а также легкое пошатывание в позе Ромберга и неловкость при выполнении пальце-носовой и коленно-пяточной проб, снижение кратковременной памяти и внимания. Дополнительные обследования: Нв 112 г/л, эритроциты $3,5 \cdot 10^{12}/л$, печеночные тесты, общий белок, сахар, креатинин в пределах нормы.

Продолжение ФП после 5 лет с развитием резистентности к вальпроатам, присоединение миопатического синдрома и снижение когнитивных функций позволило высказать предположение о возможности наличия у больной митохондриальной патологии, а именно синдрома MELAS, что потребовало проведения ряда дополнительных исследований. При электронноймиографии, проведенной в НЦП и ДХ, выявлен первично-мышечный тип поражения в виде уменьшения длительности потенциала двигательных единиц на 30–35 % и снижения их амплитуды с нормальной скоростью проведения по периферическим нервам. При повторном ВЭМ патологии не выявлено. Анализы крови, проведенные в городе Алматы: молочная кислота натощак 3,1 ммоль/л, при норме до 1,7 ммоль/л, концентрация депакина в крови до приема препарата 86, 98 нг/мл, через 2 ч после приема препарата 113, 61 нг/мл при норме 50–100 нг/мл. Был выставлен предварительный диагноз – синдром MELAS, депакин заменен на кеппру, введен коэнзим Q10, карнитин, витамины группы В, витамин Е, диета с ограничением приема углеводов, рекомендовано проведение генетического обследования.

Спустя полгода у ребенка наблюдался дебют афебрильных приступов в виде генерализованных тонико-клонических приступов с частотой 4–6 раз в месяц, кеппра была заменена на карбамазепин в дозе до 20 мг/кг/сут., но без эффекта, затем на ламиклал до 5 мг/кг/сут., что не привело к купированию приступов, отмечалось прогрессирование когнитивного дефицита, ребенок по настоянию родителей был переведен на домашнее обучение.

Представленный нами клинический случай демонстрирует сложность диагностики митохондриальных заболеваний, что требует информированности неврологов. Согласно литературным данным, длительное применение депакина и барбитуратов существенно усугубляет течение митохондриальных заболеваний, порой приводя к прогрессированию патологического процесса. Учитывая тот факт, что ФП могут оказаться симптомом какого-либо заболевания, лечение детей с ФП должно осуществляться только в остром периоде до уточнения диагноза, а объем исследований должен определяться лечащим врачом индивидуально для каждого пациента.

8.2. Клинический случай *Epilepsia partialis continua*

Пациентка Д., 2004 года рождения, проживающая в городе Бишкеке, родители которой впервые обратились в клинику МЕДИ ЛТД в сентябре 2012 г. в возрасте ребенка 8 лет с жалобами на периодические подергивания отдельных групп мышц левой ноги, нарушение походки, частые (до 20–30 раз в день) приступы клонических судорог в левой ноге с переходом в левую руку и поворотом головы влево продолжительностью до 1 мин без потери сознания, снижение аппетита, эмоциональную нестабильность. Дебют заболевания отмечался в возрасте 6 лет 10 месяцев в виде вторично-генерализованного приступа, когда была госпитализирована в Республиканскую инфекционную больницу города Бишкека для исключения инфекционного заболевания. После второго приступа была госпитализирована в Национальный центр педиатрии и детской хирургии (НЦП и ДХ) КР, где после проведения рутинной ЭЭГ, МРТ головного мозга (0,3 Тесла) патологии не обнаружили и выставили диагноз криптогенная фокальная эпилепсия с частыми приступами. Назначили депакин в дозе 600 мг/сут, на фоне приема которого купировались генерализованные приступы и в последующем наблюдались только фокальные гемиклонические слева до 4 раз в день. Постепенно присоединились постоянные подергивания отдельных групп мышц левой ноги и ухудшилась походка.

В 2011 г. была вновь госпитализирована в НЦП и ДХ, где депакин заменили на финлепсин 300 мг/сут и добавили ривотрил 0,75 мг/сут., что привело к временному купированию фокальных приступов с последующим постепенным учащением. Через 3 месяца самостоятельно обратились в частный медицинский центр Альтра-S города Бишкека, где депакин был заменен на бензонал 100 мг/сут, но и тогда также наблюдался временный эффект.

В возрасте 7 лет 10 месяцев обратились в SVS-лабораторию имени В.М. Савинова города Алматы, где было проведено 3-часовое видео-ЭЭГ-мониторирование (ВЭМ) и обнаружено наличие в межприступном периоде региональных острых волн в правых лобно-центрально-передневисочных отделах на фоне регионарного замедления по вертексным отведениям. Тогда же, во время проведения гипервентиляции, был зарегистрирован простой фокальный приступ с сенсомоторным компонентом длительностью 1 мин 21 с. На ЭЭГ тоническая фаза приступа сопровождалась появлением быстроволновой активности альфа-бета-диапазона с включением низкоамплитудных острых волн по правым лобно-центрально-передневисочным отделам с переходом на левые лобно-центральные отведения, во время клонической фазы наблюдалась ритмичная тета-активность по правым лобно-центрально-передневисочным отделам с включением острых волн с последующим переходом на все отдели быстрой ритмичной активности 11–12 Гц (рисунки 13–15).

На повторном МРТ головного мозга 1,5 Тесла, проведенном в «Приват клиник Алматы», органической патологии не было выявлено. На основании результатов обследования был выставлен диагноз криптогенная фокальная теменная эпилепсия с соматосенсорной аурой и фокальными моторными приступами гемиклоническими слева и вторично-генерализованными судорожными приступами, а в лечении повышена доза бензонала до 200 мг/сут. и кеппры до 600–1000 мг/сут., что вновь вызвало временное купирование приступов в течение двух недель.

Из анамнеза жизни: ребенок от второй беременности (первая беременность – медицинский аборт), протекавшей на фоне нервно-психического перенапряжения, токсикоза в первом триместре,

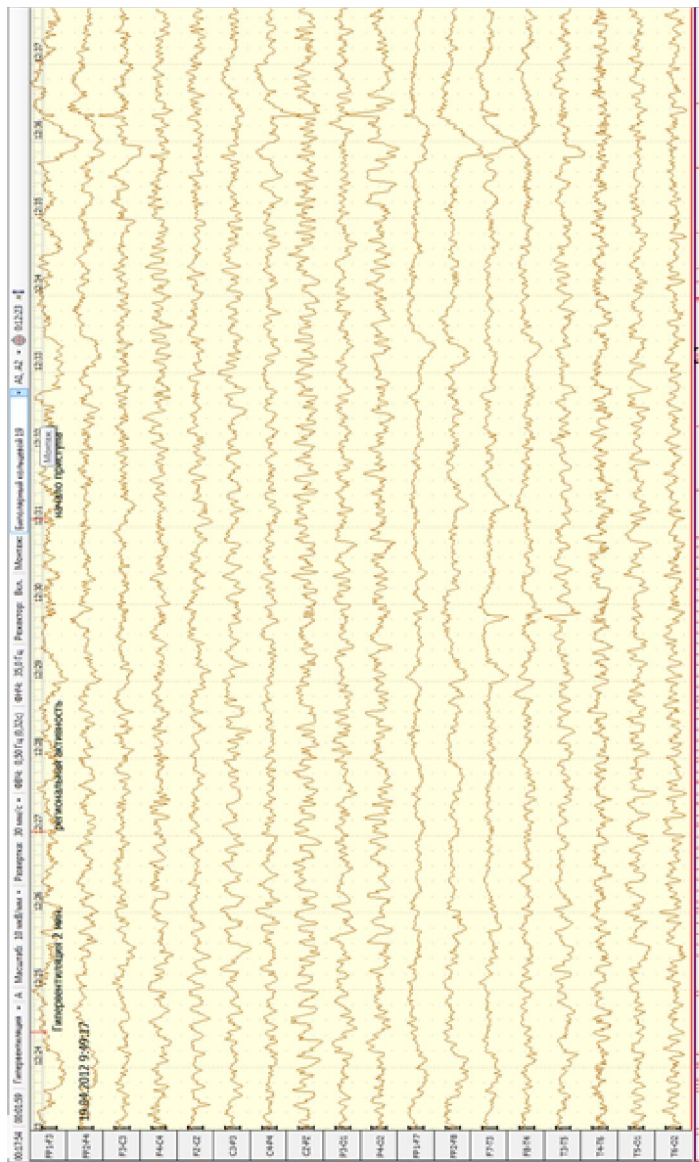


Рисунок 13 – Начало приступа: на фоне гипервентиляции на 2-й минуте зарегистрирован приступ: в начале приступа несколько секунд, на фоне диффузных медленных волн, регистрируется быстроволновая активность альфа-бета-диапазона в правых лобно-центральных отделах амплитудой до 50 мкВ

ОРВИ без температуры в сроке 5 месяцев. Роды в срок, самостоятельные, в головном предлежании, применялось выдавливание плода, по шкале Апгар 7/8 баллов, ВПР – 3 340 г, рост – 52 см. Раннее развитие ребенка соответствовало возрастной норме. Наследственность по эпилепсии не отягощена.

При осмотре в возрасте 8 лет в неврологическом статусе отмечался центральный монопарез левой ноги с выраженной гипотрофией мышц и снижением мышечной силы до 4 баллов в проксимальном отделе и до 2,5–3 баллов в стопе, отсутствие движений в пальцах стопы, также отмечались постоянные неритмичные подергивания отдельных групп мышц как в проксимальных, так и дистальных отделах левой ноги частотой 4–6 Гц, что усиливало нарушение походки.

К окончанию осмотра на фоне усиления миоклоний появились клонические судороги в левой ноге и распространились на левую руку с последующим поворотом головы влево без нарушения сознания, продолжающиеся до 1 мин. После приступа мышечные подергивания в ноге сохранялись в течение 5–10 мин и потом уменьшились. Со слов девочки, после серии частых приступов она не может шевелить стопой, иногда отмечает слабость в руке в течение 30–40 мин, либо стопу парализует на весь период учащения приступов.

В лечении бензонал был постепенно заменен на топомакс 25–100 мг/сут., что привело к купированию приступов на три недели. Через месяц на фоне отмены бензонала произошло учащение приступов до 30 раз в день, и девочка была госпитализирована в клинику МЕДИ ЛТД города Бишкека, где парентерально получала пирацетам 10 г/сут., был снова назначен бензонал до 50 мг/сут. В первые два дня лечения отмечалось уменьшение приступов в 3 раза, но на третий день приступы вновь участились, и доза пирацетама была увеличена до 12 г/сут., в/в струйно было введено 5 мг сибазона, после чего приступы сразу купировались. На пятый день лечения в клинике отмечалась гипертермия неясного генеза до 38,8 °С в течение 5 ч с однократным коротким фокальным приступом. Лечение пирацетамом продолжалось в течение 10 дней

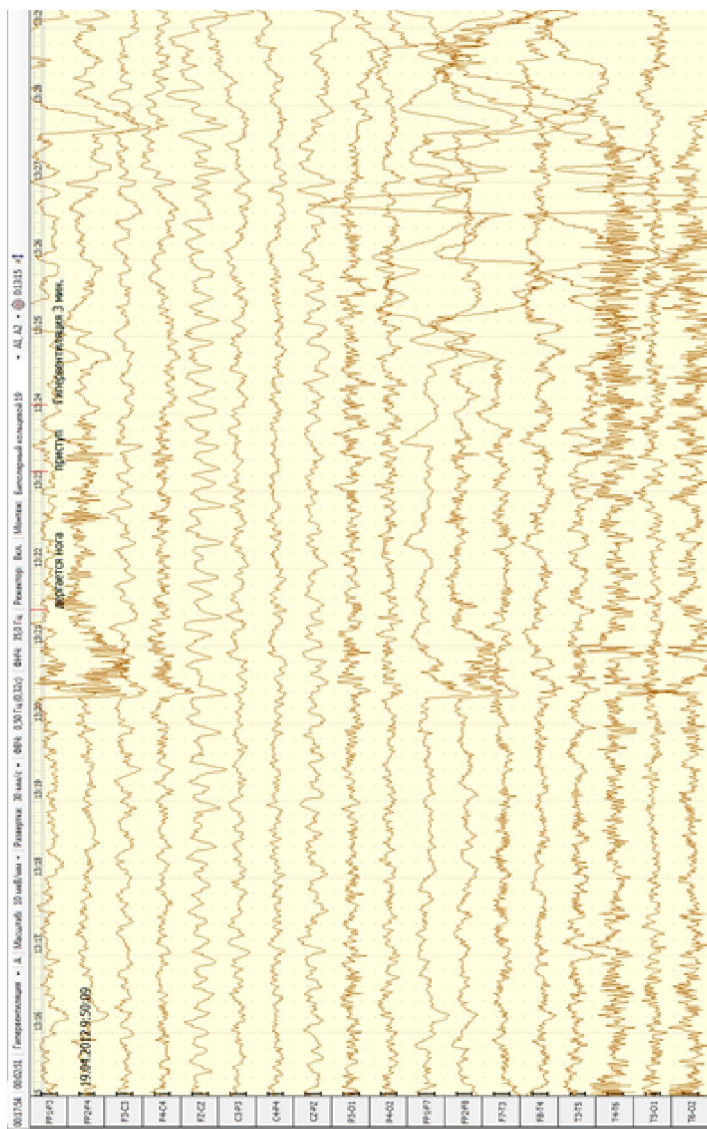


Рисунок 14 – Продолжение приступа: во время клонической фазы наблюдалась ритмичная тета-активность по правым лобно-центральному отделам с включением острых волн

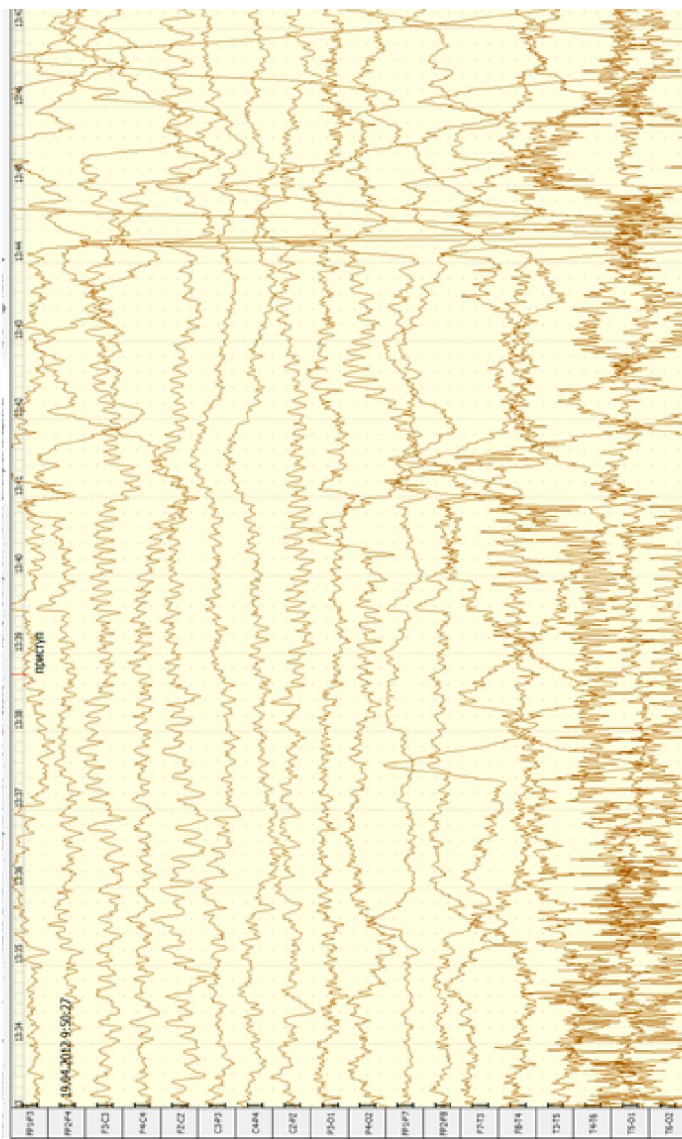


Рисунок 15 – Окончание приступа: наблюдается диффузная быстрая активность 11–12 Гц с наложением артефактов от движений и миограммы

с полным купированием приступов на шестой день введения. В последующем приступы не повторялись в течение двух месяцев, мышечные подергивания стали реже и наблюдались иногда во время сна.

Для исключения системных заболеваний были проведены необходимые исследования с отрицательными результатами, повторное ВЭМ не выявило никакой динамики. При исследовании полей зрения в городе Алматы обнаружены периферические скотомы в верхне-наружном, верхне-носовом и нижне-носовом квадрантах со снижением чувствительности сетчатки обоих глаз с носовой стороны и парацентрально.

В возрасте 8 лет 4 месяцев на фоне приема трех противосудорожных препаратов вновь отмечалось резкое появление и учащение фокальных приступов до 30 раз в день. Больную снова госпитализировали в клинику МЕДИ ЛТД, где парентерально вводили метилпреднизолон 400 мг/сут в течение трех дней с переходом на пероральный прием в дозе 2 мг/кг/сут без особого эффекта. При повторном в/в введении пирацетама 16 г/сут в течение двух недель с повышением дозы топомакса до 125 мг/сут и депакина до 600 мг/сут удалось купировать фокальные приступы с миоклонусом.

В возрасте 8 лет 5 месяцев проведено МРТ 3 Тесла в городе Санкт-Петербурге, где выявлено истончение коры парасагитальных отделов правой лобной доли, а также лакунарная киста белого вещества левой теменной доли размером 3×2 мм. Через 1,5 месяца ремиссии снова наблюдалось резкое появление и учащение приступов, которое вновь было купировано в/в введением пирацетама 16 г/сут в течение двух недель.

При прохождении дополнительного исследования в «Приват клиник Алматы» было обнаружено повышение содержания лактата крови натощак до 3,3 ммоль/л при норме до 1,7 ммоль/л. В течение последующих двух недель депакин с бензоналом был заменен на кеппру 500 мг/сут., дополнительно назначены коэнзим Q10, карнитин, ограничен прием углеводов до 20 г/сут. В клинике МЕДИ ЛТД нами был выставлен предварительный диагноз – синдром MELAS; ЕРС; симптоматическая фокальная эпилепсия

с вторично-генерализованными и фокальными приступами; центральный монопарез левой ноги.

Следующее обострение заболевания наблюдалось спустя два месяца ремиссии в возрасте 8 лет 9 месяцев, и было вновь купировано в/в введением пирарцетама 8 г/сут. в течение одной недели с параллельным повышением дозы топомакса до 150 мг/сут. При повторном обследовании через две недели отмечалось сохранение повышения уровня лактата крови натощак до 2,8 ммоль/л. В конце сентября отмечались миклонические подергивания не только в ноге, но и по боковой поверхности туловища, а также постприступный парез не только в ноге, но и в руке (девочка не могла ходить, с трудом двигала рукой). Вводили пирарцетам в/в капельно по 10 г/сут. в течение семи дней – без эффекта. Попробовали ввести дихлорацетат в дозе 5 мг/кг/сут. в течение суток для снижения лактата крови, но было ухудшение, повысили дозу топомакса до 175 мг/сут., кеппры – 1000 мг/сут. После окончания в/в введения пирарцетама перевели на таблетированный прием пирарцетама 1600 мг/сут. – эффекта не было. Потом ввели сабрил от 500 до 1000 мг/сут., но без эффекта. После попробовали тебантин, наблюдалась выраженная вялость и заторможенность, приступы не купировались.

В середине октября девочка заболела ОРВИ с температурой до 39 °С, получала макропен пять дней. После ОРВИ отмечались приступы каждые 5–10 мин, потом затяжной приступ с нарушением сознания, госпитализировали в отделение реанимации, где купировали эпилептический статус. К топомаксу 175 мг/сут. и кеппре 1000 мг/сут., коэнзиму Q-10 160 мг/сут, витамину E₂ (в капсулах) в сутки добавили ривотрил 0,5 мг по 1/2 таблетки 2 раза в день, затем по 1 таблетке 2 раза в день. Частота приступов – до 20–25 в сутки примерно каждый 1–2 ч или через 30 мин продолжительностью до 1 мин без потери сознания. Ребенок стал отказываться принимать таблетки, в связи с этим отменили ривотрил, коэнзим Q-10 и витамин E. Девочка продолжала принимать топомакс и кеппру, сразу после отмены других препаратов постепенно приступы стали реже, самостоятельно купировались и не наблюдались в течение месяца.

По результатам МРТ-сканов головного мозга (3,0 Тесла) проф. А.А. Алихановым дано следующее заключение: на фоне общей структурной нормы и компенсированной ликвородинамики обращает на себя внимание и зона обширной кортикальной атрофии в парасагиттальных отделах правой лобно-теменной доли (область цингулярной извилины). Учитывая отсутствие присущих истинным атрофическим процессам субкортикальных нарушений структуры с наибольшей вероятностью речь идет о протекающей под маской атрофии фокальной кортикальной дисплазии 1-го типа (архитектурная ? цито-архитектурная ФКД). Иных клинически значимых церебральных нарушений не выявлено.

В середине ноября 2013 г. внезапно отмечается появление и учащение приступов, появились подергивания в мышцах левой руки с постприступным парезом и руки, и ноги. Повторили в/в введение пирацетама 16 г/сут. в течение 10 дней, но без эффекта, практически ежедневно получала сибазон в/в или в/м. Отмечалось два эпизода эпилептического статуса генерализованных приступов, которые купировали 4 мл сибазона и ГОМК. В связи с отсутствием эффекта от пирацетама его отменили, добавили ривотрил по 1/2 таблетки 3 раза в день, но частота приступов сохранялась каждые 15 мин, после приема ривотрила отмечалось купирование приступов на 1–2 ч. Но в последующем появилась толерантность и к ривотрилу. Получала топомакс 150 мг/сут., кеппру 1000 мг/сут.. С 13.12.2013 г. ривотрил заменили на клобазам по 5 мг/сут. Частота приступов стала чуть меньше, но потом опять отмечалось учащение, фризидум увеличили до 15 мг/сут., но без эффекта, в связи с чем ежедневно получала в/м по 4 мл сибазона. Учитывая, что предыдущее обострение купировалось снижением ПЭП попытались снизить вначале топомакс до 75 мг/сут. и кеппру до 500 мг/сут., потом и клобазам до 5 мг/сут, но без улучшения. В течение последних трех суток отмечался статус фокальных приступов, девочка находилась в отделении реанимации трое суток на в/в введении тиопентала, параллельно получала фризидум 5 мг/сут., топомакс 75 мг/сут. и кеппру 500 мг/сут.

В марте 2014 г. была госпитализирована в Исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А.Л. По-

ленова, где проведено хирургическое лечение в виде субпиальной диссекции коры теменной доли справа. Анализ биопсии – дисплазия коры. Анализы на клещевой энцефалит положительные. Получала карбамазепин 800 мг/сут, топомакс 150 мг/сут. и кеппру 1000 мг/сут. По поводу вероятности наличия хронического клещевого энцефалита дважды были сданы анализы в Бишкеке, которые были положительные и был назначен в/в курс пульс-терапии Октогама 400 мкг/кг/сут три дня в/в, затем циклоферон. После лечения – приступы один раз в день или через день.

В течение последующих месяцев наблюдалось оstepенное учащение приступов до 4–6 в час. Дважды госпитализировали в отделение реанимации ДГБ СМП, топомакс заменен на ламиктал, отменена постепенно кеппра, приступы один раз в 1–2 ч, но потом отмечалось учащение приступов – один приступ каждые 5–10 мин, затем карбамазепин был заменен на депакин. При комбинации депакина 900 мг/сут. и ламиктала 50 мг/сут., добавлении пираретама 1200 мг/сут. приступы стали реже – до одного раза в 1–2 дня. В неврологическом статусе при осмотре сохраняется центральный парез в левой ноге с пlegией в стопе с постоянным корково-подкорковым миоклонусом мышц ноги. Окончательный диагноз: дисплазия коры лобно-теменной доли справа; симптоматическая резистентная фокальная эпилепсия с частыми приступами и статусным течением; ЕРС; центральный парез левой ноги.

Таким образом, у ребенка заболевание дебютировало с генерализованного приступа с последующим присоединением простых моторных джексоновских приступов и параличом Тодда, присоединением миоклоний, а также развитием ремитирующего и впоследствии постоянного монопареза ноги. По литературным данным, клинические проявления у многих пациентов начинаются внезапно, нередко с постепенным увеличением интенсивности с течением времени, причем продолжительность подергиваний является переменной величиной, частота и ритмичность колеблется в диапазоне от 0,5 до 10 Гц (Мухин К.Ю., Claude G., Jeremy J. Moeller, Lawrence J. Hirsch).

8.3. Клинический случай синдрома FIRES

Гипертермия у детей должна рассматриваться не только как фактор риска возникновения фебрильных судорог, но и как причина развития фебрильно-провоцируемых форм энцефалопатий, возможно вызванных воспалением, с быстрым развитием фармакорезистентной эпилепсии в сочетании с нарушениями когнитивных и моторных функций (Карлов В.А., 2010; Мухин К.Ю. и др., 2011; Verquin P. et al., 2012; Katherine B. et al., 2012). Существующая концепция развивающегося мозга объясняет развитие разрушительных форм эпилепсии у детей наличием рассогласования механизмов созревания головного мозга в сочетании с транзиторными воспалительными факторами на фоне наличия спайк-волновой активности, гипертермии, стресса, преморбидной предрасположенности (Ярыгин К.Н., Ярыгин В.Н., 2012; Kramer U.I. et al., 2011).

В современной нейропедиатрической эпилептологии выделяется отдельный раздел: острая эпилепсия с эпилептическим статусом при участии гипертермии и механизмов воспаления AETIMSE (Acute encephalopathy with temperature and inflammation mediated status encephalicus). В рамках данного раздела изучаются следующие синдромы: FIRES, IHHS, NORSET.

Синдром FIRES впервые был описан в журнале *Epilepsy Res.* в 2006 г. Y. Mikaeloff, Jambague и L. Hertz-Pannier под названием «DESC: a pseudoencephalitis» (devastating epileptic encephalopathy in school-age children – разрушительная эпилептическая энцефалопатия у детей школьного возраста). Спустя 5 лет название DESC трансформировалось в обновленное название – FIRES-синдром (Febrile infection-related epilepsy syndrome – эпилептический синдром, связанный с фебрильной инфекцией) (Awaya Y.I. et al., 2007). Согласно литературным данным FIRES-синдром имеет следующие синонимы: злокачественная перисильвиарная эпилепсия, острый энцефалит серого вещества у детей, псевдоэнцефалит. В соответствии с пересмотренной классификацией Международной противосудорожной лиги от 2010 г., FIRES-синдром будет относиться к редким неокортикальным эпилептиче-

ским синдромам с неизвестной этиологией, с судорогами, исходящими из перисильвиевой и перироландической зоны.

FIRES-синдром характеризуется появлением эпилептических припадков у здоровых детей во время или спустя несколько дней после неспецифичного фебрильного заболевания, хотя в половине случаев лихорадка исчезает с появлением судорог. Позднее отмечается быстрое развитие сопорозного состояния с присоединением эпилептических приступов с частым переходом в эпилептический статус. Для синдрома FIRES характерна большая продолжительность эпилептического статуса, составляющая в различных наблюдениях от 4 до 90 (!) дней, в среднем 30 дней (Мухин А.С. и др., 2011). Семиология судорожных приступов указывает на фокальный характер: поворот головы в сторону, жевательные движения, прочие вегетативные симптомы, свидетельствующие о вовлечении мезеотемпоральной области, клонические судороги мышц рта, распространяющиеся на конечности, указывают на вовлечение оперкулярной зоны. Иногда наблюдаются множественные приступы, начинающиеся в обоих полушариях. Во время статусного течения заболевания у детей наблюдается острый дефицит корковых функций с развитием парезов, летальность составляет 10–50 %.

Следующая стадия заболевания характеризуется прекращением приступов и постепенным улучшением двигательных и частично психических функций. Однако в большинстве случаев полного восстановления когнитивных функций до исходного уровня не происходит. После окончания эпилептического статуса часто выявлялся билатеральный гиппокампальный склероз в сочетании с диффузной кортикально-субкортикальной атрофией (Katherine B. et al., 2012).

Пациент У., 2012 года рождения, в возрасте 1 года 9 месяцев на фоне ОРВИ и повышения температуры тела до 39 °С на 4-й день болезни был госпитализирован в Национальный центр охраны материнства и детства (НЦОМид) города Бишкека в связи с развитием фебрильных судорог; на следующий день отмечалось улучшение и купирование фебрильных приступов до трех дней

с последующим их возобновлением и переходом в статусное течение, которое наблюдалось в течение 1,5 месяцев. Лихорадка наблюдалась в течение 13 дней. Ребенку был выставлен диагноз: острый менингоэнцефалит неуточненной этиологии; симптоматическая фармакорезистентная эпилепсия; грубая задержка психомоторного развития; правосторонний гемипарез.

В ОАК в течение первой недели заболевания отмечался лейкоцитоз до 19,0, лимфоцитоз до 65. Ликвор на 8-й день от начала фебрильных судорог прозрачный, цитоз 68/3, белок 0,04 г/л, реакции Нонне-Аппельта, Панди отрицательные, нейтрофиллы 2 %, лимфоциты 98 %, микроскопия на БК отрицательная. Печеночные и почечные тесты, микроэлементы в пределах нормы. МРТ головного мозга на 5-й день заболевания: отмечается расширение субарахноидального пространства в апикальных отделах лобных долей до 2 мм, в передне-базальном отделе Сильвиевой борозды слева до 18/6/17 мм. На МРТ головного мозга на 25-й день заболевания отмечается умеренно выраженная смешанная гидроцефалия с признаками кортикальной атрофии полушарий головного мозга (рисунок 16). На 8-й день от начала заболевания при записи ЭЭГ в течение 20 мин во время сна постоянно отмечалась диффузная пик-полипик-медленноволновая активность с включением острых волн частотой 1–1,5 Гц (рисунок 17).

Назначены: цефтриаксон 500 мг 2 раза в день, цефтазидим 400 мг 2 раза в день, цефалим 300 мг 3 раза в день, левомецитин 250 мг 4 раза в день, депакин 600 мг/сут, фенobarбитал 40 мг/сут., ривотрил 0,12 мг/сут., кеппра 400 мг/сут., периодически для купирования статусного течения заболевания вводили диазепам, ГОМК, аминазин, тиопентал натрия.

Согласно педиатрическому анамнезу: ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне раннего токсикоза и анемии, роды в сроке 40 недель на фоне слабой родовой деятельности и длительного безводного периода, по шкале Апгар 7/8 баллов. В послеродовом периоде отмечалась неонатальная желтуха неясной этиологии до 40 дней. Развивался соответственно возрасту, в возрасте 1 года 9 месяцев до начала заболевания был здоров.

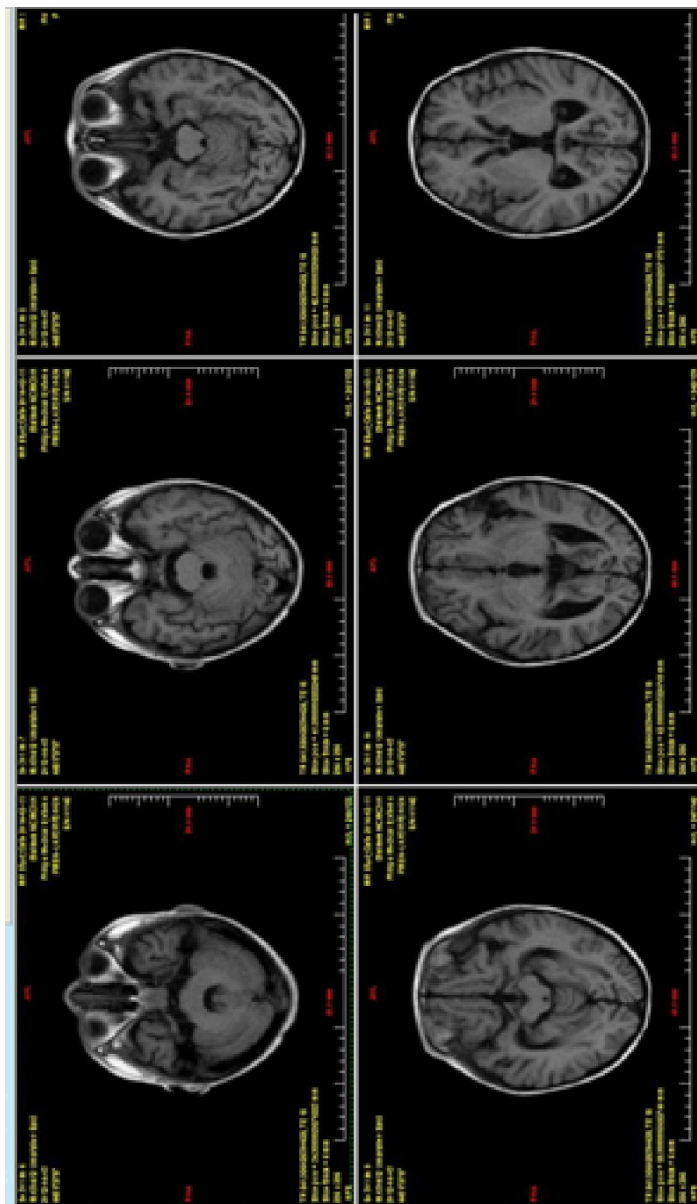


Рисунок 16 – МРТ головного мозга, 28-й день от начала заболевания:
смешанная гидроцефалия, признаки кортикальной атрофии

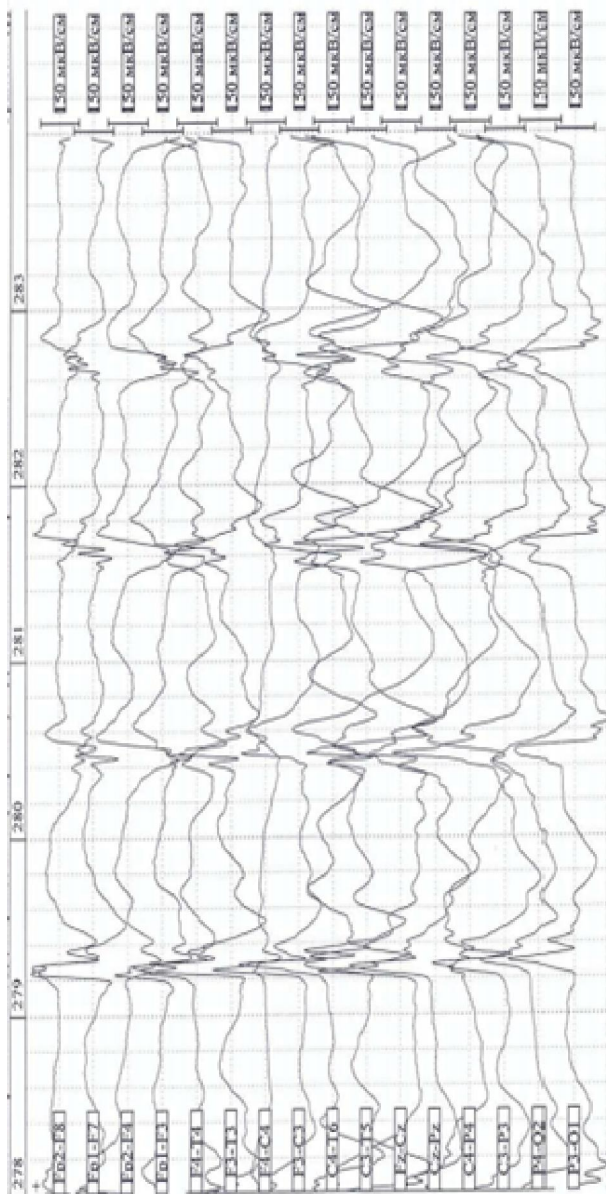


Рисунок 17 – ЭЭГ сна на 2-й день после начала статусного течения приступов, биполярный монтаж. Диффузная эллиптическая активная волна в виде разрядов «острая – медленная волна», «пик/полипик – медленная волна» частотой 1–1,5 Гц (ESES)

Впервые ребенок был осмотрен нами в клинике МЕДИ ЛТД города Бишкека на 39-й день заболевания, спустя неделю после выписки из НЦОМид. При осмотре ребенок не реагировал на стимулы, был в сопорозном состоянии, не следил, не двигал руками и ногами, не сидел и не держал голову, постоянно наблюдались миоклонические приступы в области лица чаще справа, клонико-тонические приступы то в левой, то в правой половине тела либо в ногах одновременно. На тот момент ребенок получал депакин 47 мг/кг/сут., фенобарбитал 20 мг/сут. и ривотрил 0,25 мг/сут.

В связи с тяжелым состоянием ребенок был госпитализирован в отделение реанимации городской детской клинической больницы (ГДКБ), где проводилась постепенная замена депакина на топомакс до 10 мг/кг/сут., а фенобарбитала с ривотрилом на кеппру до 1000 мг/сут в течение двух недель, тиопентал натрия и ГОМК периодически вводили в/в. При проведении 3-часового видео-ЭЭГ-мониторинга на 43-й день от начала статусного течения заболевания зарегистрирован 21 приступ без потери сознания со средней продолжительностью от 10 с до 2 мин с регионарным началом либо по левой центрально-теменной, передне-височной области, либо по правой центральной области (рисунок 18).

На фоне введения новых противосудорожных препаратов отмечалось купирование статусного течения фокальных судорог до 15 приступов в день. На 57-й день заболевания была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном (по 250 мг 3 дня), на фоне которой приступы купировались на 2-й день введения гормонов и более не возобновлялись. После купирования статусного течения приступов у ребенка отмечался грубый центральный тетрапарез с наличием клонусов стоп и патологических кистевых и стопных рефлексов, ребенок не говорил, иногда улыбался маме, стал прослеживать предметы, голову не держал, не переворачивался, появились небольшие движения в правой руке. При проведении видео-ЭЭГ-мониторинга отмечалось замедление фонового ритма, регионарная эпилептиформная активность по левым лобно-передне-височным отведениям (рисунок 19).

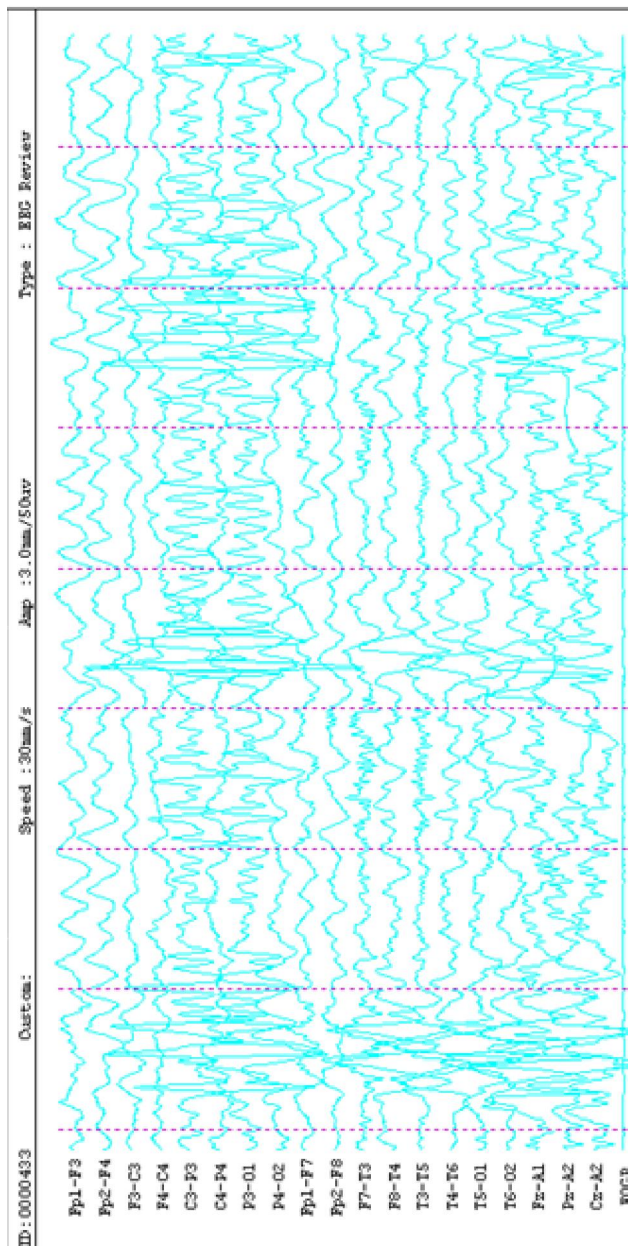


Рисунок 18 – Фоновая ЭЭГ, биполярный монтаж. Приступ без потери сознания с регионарным началом по левой центрально-теменной области

В течение последующих трех недель после купирования судорог у ребенка часто отмечалась субфебрильная температура, а при осмотре в неврологическом статусе постоянно менялась выраженность центрального тетрапареза то на правой, то на левой стороне, приступы не повторялись. На 78-й день заболевания, учитывая частый подъем температуры тела до 37,8 °С и нестабильность неврологического статуса, ребенку был назначен Октогам 1 г/кг/сут. в/в капельно, но на введение препарата отмечалась гипертермия до 39 °С. На протяжении последующих 9 месяцев приступы не повторялись. При осмотре в возрасте 2,5 лет ребенок сидит, переворачивается, отмечается астазия, абазия, самостоятельно кушает, говорит предложениями, рассказывает стихотворения. Отмечается снижение мышечного тонуса, легкий центральный парез левой руки и ноги. При проведении видео-ЭЭГ-мониторинга регистрируется альфа-ритм 7 Гц (рисунок 20). Таким образом, после окончания эпилептического статуса и восстановления сознания ребенок практически заново научился держать голову, сидеть, переворачиваться, говорить.

В представленном нами клиническом случае дебют заболевания отмечался в возрасте 1 года 9 месяцев, когда средний возраст дебюта заболевания составляет от 4 до 8 лет, хотя описано наблюдение начала синдрома FIRES в возрасте 6 месяцев. Синдром FIRES относится к редким заболеваниям детского возраста. Согласно европейским литературным данным, описано всего около 77 случаев данной патологии, которые были зарегистрированы во Франции, Японии, США, Канаде, Соединенном Королевстве, Венгрии (Мухин А.С. и др., 2011). Тем не менее информированность врачей о данном синдроме недостаточна, поэтому не исключаются более высокие цифры заболеваемости. У ребенка отмечалась характерная динамика развития клинических симптомов на 7-й день ОРВИ в виде внезапного развития длительного эпилептического статуса фокальных приступов в сочетании с сопором на фоне гипертермии. При проведении спинномозговой пункции был выявлен небольшой лимфоцитарный плеоцитоз при отсутствии регистрации инфекционного агента, что описано в мировой литературе и объясняется реакцией на частые приступы.

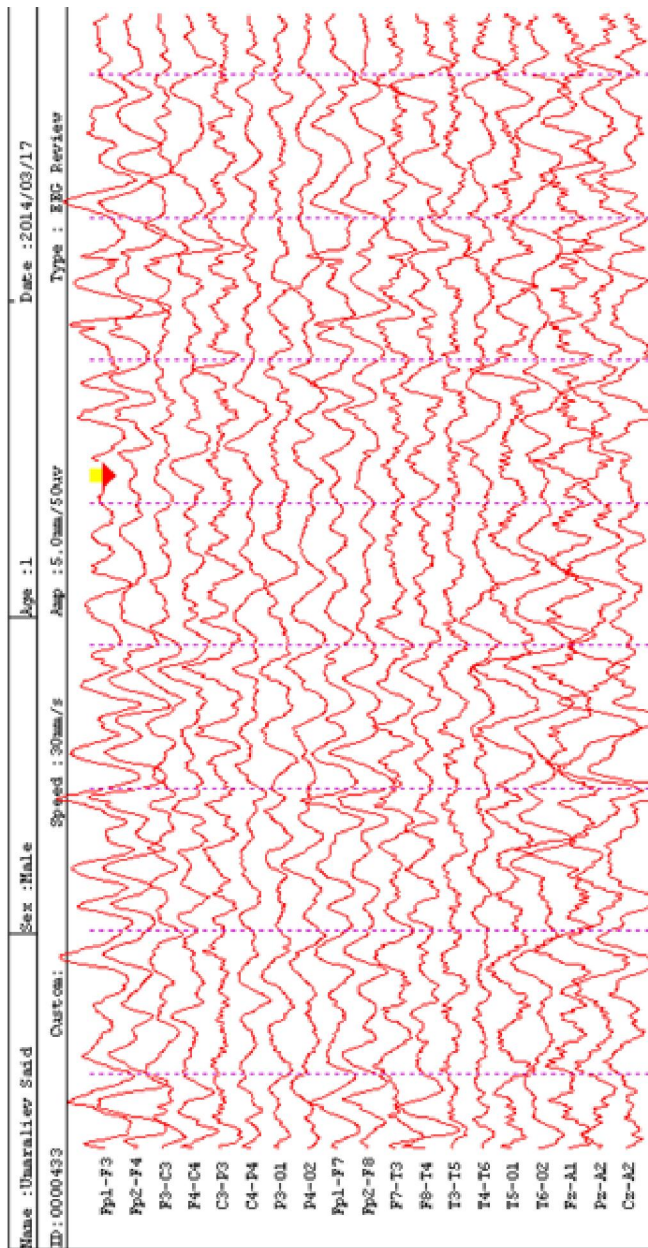


Рисунок 19 – Фоновая ЭЭГ, биполярный монтаж. Замедление фонового ритма, регионарная эпилептиформная активность спустя 8 дней после купирования приступов

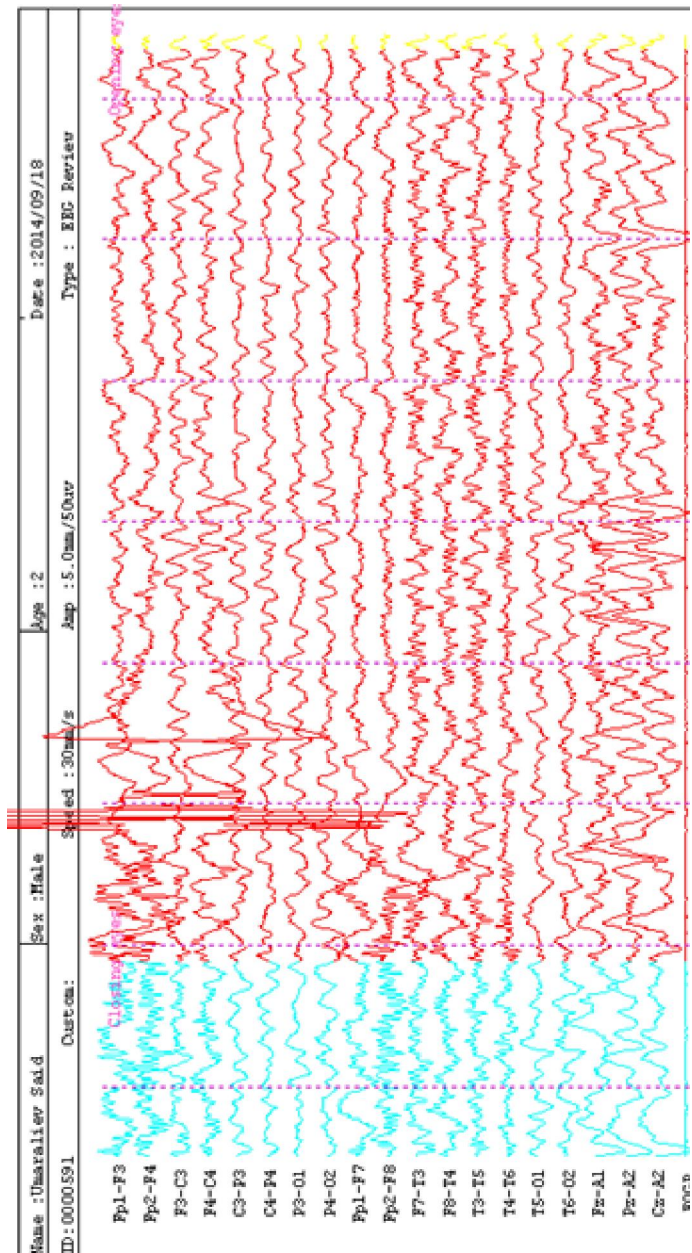


Рисунок 20 – Фоновое ЭЭГ, биполярный монтаж, альфа-ритм 7 Гц

Для синдрома FIRES характерно наличие резистентности эпилептического статуса к антиэпилептическим препаратам, что также наблюдалось у нашего пациента. В редких случаях, согласно литературным данным, отмечен положительный эффект на проведение пульс-терапии кортикостероидами, а также в ответ на парентеральное введение высоких доз человеческого иммуноглобулина, однако в большинстве наблюдений купирование эпилептического статуса при синдроме FIRES удавалось достичь только при проведении барбитурового наркоза. В описанном нами клиническом случае купирование статусного течения заболевания удалось достичь при проведении пульс-терапии метилпреднизолоном, что не исключает иммунно-опосредованную, воспалительную основу заболевания. Таким образом, статусное течение у ребенка наблюдалось в течение 57 дней, что соответствует литературным данным. При проведении МРТ головного мозга у нашего пациента отмечалась диффузная корковая атрофия, особенно выраженная в передне-базальном отделе Сильвиевой борозды слева, по результатам видео-ЭЭГ-мониторинга были зарегистрированы фокальные приступы без потери сознания с регионарным началом либо по левой центрально-теменной, передне-височной области, либо по правой центральной области, что соответствует критериям неокортикального эпилептического синдрома неизвестной этиологии с судорогами, исходящими из перисильвиевой и перироландической зоны.

ПРИЛОЖЕНИЕ

I. Препараты вальпроевой кислоты (вальпроаты)

Показания. Все формы эпилепсии. Препараты вальпроевой кислоты – антиконвульсанты широкого спектра действия, они эффективны при генерализованных и парциальных приступах, а также при трудно дифференцируемых припадках. Предполагается, что парентеральные формы вальпроатов показаны пациентам любого возраста при лечении всех разновидностей эпилептического статуса.

Противопоказания. Болезни печени (в стадии обострения), наличие в семейном анамнезе случаев тяжелого нарушения функции печени, порфирия, геморрагический диатез.

Взаимодействие. Вальпроаты часто увеличивают концентрацию в плазме крови активных метаболитов карбамазепина и ламотриджина, фенобарбитала, фенитоина (дифенина), иногда увеличивают концентрацию в плазме этосуксимида и примидона.

Побочные эффекты. Тремор, увеличение массы тела, выпадение волос (алопеция), анорексия, диспепсические явления, периферические отеки, сонливость, гипераммониемия (перечисленные побочные эффекты относят к дозозависимым). Возможны острый панкреатит, гепатотоксичность, тромбоцитопения, энцефалопатия.

Предостережения. Вальпроаты с осторожностью назначают при нарушениях функции печени и почек, тенденции к геморрагии, а также перед любыми оперативными вмешательствами.

Дозы и применение при эпилепсии. В педиатрической практике принимают внутрь, начиная с 15–20 мг/кг, поддерживающая доза – 30–50 мг/кг (иногда до 80–100 мг/кг в день). Частота приема – 3 раза в сутки. Пролонгированные («ретард») формы препаратов вальпроевой кислоты назначают детям с массой тела более 17 кг (рекомендуемая частота приема – 1–2 раза в сутки). Терапевтическая концентрация в плазме крови у детей – 50–100 мг/мл (350–700 мкмоль/л).

Вальпроевая кислота (valproic acid):

Депакин («anofi-Synthelabo, Франция): таблетки пролонгированного действия депакин хроно 300 и 500 мг; сироп 57,54 мг/мл во флаконах по 150 мл; лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций (ампулы) 400 мг.

Вальпроат натрия:

*Конвулекс (Gerot Pharmareutika, Австрия): таблетки по 300 и 500 мг; раствор для приема внутрь (капли) 300 мг/мл; сироп для детей 50 мг/мл.

Вальпроат кальция:

Конвульсофин (Arzneimittelwerk Dresden GmbH, Германия; Pliva, Хорватия) – таблетки по 300 мг.

II. Габапентин (gabapentin)

Показания. Монотерапия или дополнительная терапия при лечении пациентов старше 12 лет с парциальными припадками с вторичной генерализацией или без таковой. Дополнительная терапия парциальных припадков (в том числе с вторичной генерализацией) у детей от 3 до 12 лет.

Противопоказания. Панкреатит, повышенная чувствительность к препарату. (Габапентин не применяют в виде монотерапии у детей до 12 лет!)

Взаимодействие. Всасывание габапентина из ЖКТ уменьшается при одновременном применении с антацидными средствами. Циметидин уменьшает почечный клиренс габапентина.

Побочные эффекты. Сонливость, головокружение, слабость, головная боль, атаксия, тремор, диплопия, нистагм, амблиопия, дизартрия, судороги, тошнота, рвота, диспепсия, редко панкреатит, ринит, фарингит, кашель, миалгия, увеличение массы тела, синдром Стивенса – Джонсона.

Предостережения. С осторожностью применяют при смешанных формах эпилепсии, включая абсансы, так как под влиянием габапентина возможно усиление их проявления.

Дозы и применение при эпилепсии. Взрослым и детям старше 12 лет: 1-й день – 300 мг/сут в три приема, впоследствии суточную дозу ежедневно увеличивают на 300 мг до появления выраженного

терапевтического эффекта (максимальная доза – 3,6 г/сут.). Дети в возрасте 3–12 лет: эффективная доза – 25–35 мг/кг/сут. в три равных приема. Титровать дозу до эффективной можно в течение трех дней: 10 мг/кг/сут. – в первый день, 20 мг/кг/сут. – второй и 30 мг/кг/сут. – на третий день. В длительном клиническом исследовании переносимость препарата в дозах до 40–50 мг/кг/сут. была хорошей. Возможно назначение по схеме: при массе тела 17–25 кг – 600 мг/сут. соответственно при 26–36 кг – 900 мг/сут., при 37–50 кг – 1200 мг/сут., при 51–72 кг – 1800 мг/сут.

**Нейронтин* (Pfizer, США): капсулы по 0,1; 0,3; 0,4 г; таблетки, покрытые оболочкой, по 0,6; 0,8 г.

III. Карбамазепин (carbamazepine)

Обладает противоэпилептическим, анальгезирующим, антидепрессивным, а также нормотимическим действием.

Показания. Парциальные припадки с вторичной генерализацией (или без таковой), первично-генерализованные тонико-клонические припадки (но не другие генерализованные припадки).

Противопоказания. Нарушения атриовентрикулярной проводимости, нарушения костно-мозгового кровотока, порфирия, одновременное применение ингибиторов MAO (ацетазолamid) и солей лития, абсансы, миоклонические припадки.

Побочные эффекты. Дозозависимые – диплопия, головокружение, головная боль, тошнота, сонливость, нейтропения, гипонатриемия, гипокальциемия, нарушения ритма сердца. Недозозависимые – кожные высыпания, агранулоцитоз, апластическая анемия, гепатотоксичность, синдром Стивенса – Джонсона, тромбоцитопения.

Предостережения. С осторожностью следует назначать детям при нарушениях функции печени и почек, аллергических реакциях, глаукоме. Необходим контроль за картиной крови (общий клинический и биохимический анализы крови).

Взаимодействие. Несовместим с ингибиторами MAO. Увеличивает гепатотоксичность изониазида. Снижает эффекты антикоагулянтов, противосудорожных средств (производные гидантоина или сукцинамида), барбитуратов, клоназепама, примидона, валь-

проевой кислоты. Фенотиазины, пимозид, тиоксантены усиливают угнетение ЦНС (снижается судорожный порог), циметидин, кларитромицин, дилтиазем, верапамил, эритромицин, пропоксифен снижают метаболизм (возрастает риск токсического действия). Понижает активность кортикостероидов, эстрогенов, хинидина, сердечных гликозидов (индукция метаболизма). На фоне ингибиторов карбоангидразы возрастает риск нарушений остеогенеза.

Дозы и применение при эпилепсии. У детей начинать с 10–15 мг/кг, поддерживающая доза – 10–30 мг/кг в день. Обычные формы принимать 2–3 раза в день, ретардные – 1–2 раза в день.

Карбамазепин (Balkanpharma, Болгария) – таблетки по 200 мг.

Карбамазепин-Акри («Акрихин», Россия) – таблетки по 200 мг.

Тегретол, тегретол-ЦР (Novartis Pharma AG, Швейцария): таблетки по 200 и 400 мг; таблетки-ретард, покрытые оболочкой, по 200 и 400 мг; сироп для орального применения; 2 %-ный раствор (1 мл = 20 мг) во флаконах по 100 мл.

Финлепсин, финлепсин 200 ретард, финлепсин 400 ретард (Arzneimittelwerk Dresden GmbH, Германия; Pliva, Хорватия) – таблетки по 200 мг, таблетки-ретард по 200 и 400 мг.

IV. Клоназепам (clonazepam)

Препарат обладает противосудорожным, анксиолитическим, миорелаксирующим, а также снотворным действием.

Показания. Абсансы (хотя клоназепам не является средством выбора вследствие наличия побочных эффектов и вероятного привыкания к препарату). В качестве исходного или дополнительного лечебного средства при атипичных абсансах, атонических, миоклонических припадках.

Противопоказания. Гиперчувствительность к препарату, угнетение дыхательного центра, печеночная и/или почечная недостаточность, миастения, глаукома.

Побочные эффекты. Дозозависимые – утомляемость, седативное действие, сонливость, головокружение, атаксия, возбудимость, агрессивность, гиперкинезы, гиперсаливация, бронхорея, психозы, кожные высыпания, тромбоцитопения.

Предостережения. С особой осторожностью следует назначать детям при нарушении функций печени и почек, дыхания. При резкой отмене препарата возможно усугубление эпилептических припадков.

Взаимодействие. Усиливает влияние нейролептиков, анальгетиков, миорелаксантов. Циметидин пролонгирует эффект. Дифенин увеличивает вероятность возникновения больших судорожных припадков.

Дозы и применение при эпилепсии. В возрасте до 1 года начинать с 0,25 мг и увеличивать до 0,5–1 мг, 1–5 лет – до 1–3 мг, у детей 5–12 лет начинать с дозы 0,5 мг, доводя до 3–6 мг (в среднем 0,01–0,03 мг/кг/сут.). Максимальная суточная доза – 0,05 мг/кг. Кратность приема – 3 раза в день.

Клоназепам (Polfa, Польша) – таблетки по 0,5 и 2 мг.

Антелепсин (Arzneimittelwerk Dresden GmbH, Германия; Pliva, Хорватия) – таблетки по 0,25 и 1 мг.

Ривотрил (F. Hoffmann-La Roche Ltd., Швейцария): таблетки по 0,5 и 2 мг; раствор для инъекций (1 мг в 2 мл) в ампулах.

V. Ламотриджин (lamotrigine)

Противоэпилептический препарат, блокирующий потенциалзависимые натриевые каналы, стабилизирующий мембраны нейронов и ингибирующий высвобождение глутаминовой кислоты, играющей ключевую роль в возникновении эпилептических припадков.

Показания. Парциальные, комплексные парциальные и генерализованные (первично и вторично) припадки, включая тонико-клонические припадки, а также атонические приступы, абсансы, резистентные к терапии другими антиконвульсантами, припадки, связанные с синдромом Леннокса – Гасто (детям старше 2 лет).

Противопоказания. Гиперчувствительность к препарату, выраженные нарушения функции печени, печеночная недостаточность, возраст до 2 лет (с осторожностью назначают детям до 6 лет).

Побочные эффекты. Головная боль, головокружение, сонливость, нарушения сна, ощущение усталости, агрессивность, спу-

танность сознания, тошнота, дисфункция печени, лимфоаденопатия, лейкопения, тромбоцитопения, кожные высыпания, ангионевротический отек, синдром Стивенса – Джонсона, токсический некроз кожи.

Предостережения. Следует тщательно следить за возможными аллергическими проявлениями, а также контролировать показатели крови и функции печени, не допускать резкой отмены препарата (только при развитии выраженных побочных эффектов). С осторожностью назначать при любых нарушениях печени и почек, аллергических реакциях.

Взаимодействие. Другие противосудорожные средства (карбамазепин, фенитоин, вальпроевая кислота), индуцирующие систему цитохрома Р 450, а также парацетамол ускоряют элиминацию.

Дозы и применение при эпилепсии. При терапии ламотриджином и вальпроатом натрия в сочетании с другими антиэпилептическими препаратами или без них детям от 2 до 12 лет: 1–2-я недели – 0,15 мг/кг/сут., 3–4-я недели – 0,3 мг/кг/сут. (давать в один прием), для достижения терапевтического эффекта дозу увеличивают на 0,3 мг/кг/сут. через каждые 1–2 недели до поддерживающей дозы 1–5 мг/кг, но не более 200 мг/сут. (в 1–2 приема); при терапии ламотриджином и антиэпилептическими препаратами, ингибирующими печеночные ферменты, в сочетании с другими АЭП или без них (за исключением вальпроата натрия): 1–2-я неделя – 0,6 мг/кг, 3–4-я недели – 1,2 мг/кг (в два приема), для достижения терапевтического эффекта дозу увеличивают на 1,2 мг/кг/сут. через каждые 1–2 недели до поддерживающей дозы 5–15 мг/кг (в два приема), но не более 400 мг/сут.

Взрослым и детям старше 12 лет: в составе комбинированной терапии при совместном применении Ламиктала и других ПЭП, ингибирующих печеночные ферменты (например, с препаратами вальпроевой кислоты), в течение первых двух недель Ламиктал назначают в дозе 25 мг через день, затем – 25 мг 1 раз в сутки в течение следующих двух недель, на 5-й неделе дозу следует увеличить до 50 мг/сут. в 1–2 приема. Стабилизирующая доза на 6-й неделе составляет 100 мг/сут. в 1–2 приема; однако она мо-

жет быть увеличена до максимальной суточной 200 мг в зависимости от клинического эффекта. В составе комбинированной терапии при совместном применении Ламиктала и других ПЭП, индуцирующих печеночные ферменты (например, карбамазепин, фенобарбитал), у пациентов, не получающих препараты вальпроевой кислоты, в течение первых двух недель Ламиктал назначают в дозе 50 мг 1 раз в сутки, на 3–4-й неделе – 100 мг/сут. в два приема, на 5-й неделе – 200 мг/сут. в два приема. На 6-й неделе доза может быть увеличена до 300 мг/сут., однако стабилизирующая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 400 мг/сут в два приема и назначается с 7-й недели. При монотерапии Ламикталом или в составе комбинированной терапии при совместном применении Ламиктала с препаратами лития, бупропионом, оланзапином, окскарбазепином, без применения индукторов или ингибиторов глюкуронизации ламотриджина в течение первых двух недель Ламиктал назначают в дозе 25 мг 1 раз в сутки, на 3–4-й неделе – 50 мг/сут. в 1–2 приема, на 5-й неделе – 100 мг/сут. в 1–2 приема. Стабилизирующая доза на 6-й неделе составляет 200 мг/сут. в 1–2 приема. Однако при клинических испытаниях применялись дозы в диапазоне от 100 до 400 мг. После достижения суточной поддерживающей стабилизирующей дозы другие психотропные препараты могут быть отменены.

Ламиктал (GlaxoSmithKline, Великобритания): таблетки по 25, 50, 100 мг; таблетки жевательные/растворимые по 5, 25, 100 мг.

Веро-Ламотриджин («Верофарм», Россия) – таблетки по 25 и 50 мг.

VI. Окскарбазепин (oxcarbazepine)

Показания. Парциальные припадки с вторичной генерализацией или без таковой. Первично-генерализованные тонико-клонические припадки. В виде монотерапии или в комбинации с другими АЭП.

Противопоказания. Гиперчувствительность к препарату.

Побочные эффекты. Повышенная утомляемость, астения, головокружение, головная боль, сонливость, амнезия, апатия,

атаксия, нарушение концентрации внимания, дезориентация, депрессия, эмоциональная лабильность, нистагм, тремор, тошнота, гипонатриемия, кожные высыпания. Редко ангионевротический отек, аритмия, АВ-блокада. Переносимость окскарбазепина лучше, чем карбамазепина, но гипонатриемия отмечается чаще.

Предостережения. Повышенная чувствительность к карбамазепину, беременность.

Дозы и применение при эпилепсии. У детей начальная доза – 8–10 мг/кг/сут. (в два приема), средняя 30 мг/кг/сут. Дозу можно увеличивать с интервалами в одну неделю (не более чем в два раза от начальной).

Трилетал (Novartis Pharma, S.A., Швейцария): таблетки по 150, 300 и 600 мг; суспензия для приема внутрь – 250 мл.

VII. Топирамат (Topiramate)

Показания. В составе политерапии при лечении пациентов с парциальными и генерализованными (тонико-клоническими) эпилептическими припадками, включая вторично-генерализованные. Предназначен также для монотерапии указанных эпилептических синдромов.

Противопоказания. Гиперчувствительность к препарату, возраст до 2 лет.

Побочные эффекты. Атаксия, нарушение концентрации внимания, спутанность сознания, головокружение, усталость, парестезии, сонливость и нарушение мышления. Реже встречаются возбуждение, амнезия, анорексия, афазия, диплопия, эмоциональная лабильность, тошнота, нефролитиаз, нистагм, нарушения речи, извращение вкусовых ощущений, нарушения зрения, снижение массы тела.

Предостережения. У пациентов с умеренно или значительно выраженным поражением почек для достижения устойчивых концентраций в плазме может потребоваться 10–15 дней. У больных с предрасположенностью к нефролитиазу повышается риск образования конкрементов в почках.

Взаимодействие. Фенитоин и карбамазепин снижают содержание топирамата в плазме крови.

Дозы и применение при эпилепсии. При комплексной терапии взрослым и детям старше 12 лет: от 200 до 400 мг/сут. (в два приема), подбор дозы начинают не более чем с 50 мг, принимая препарат на ночь в течение одной недели. В дальнейшем дозу увеличивают на 50 мг (с недельными интервалами), давая 2 раза в день, до достижения клинического эффекта. При монотерапии взрослым и детям: стартовая доза – 0,5–1 мг/кг/сут., увеличение дозы на 0,5–1 мг/кг/сут. в два приема с интервалом в 1–2 недели. Рекомендуемый начальный целевой диапазон – 3–6 мг/кг/сут. (максимальная доза у детей до 12 лет может достигать 10 мг/кг/сут.). Мониторинг концентрации топирамата в крови не обязательно.

Топамакс (Janssen CilagFarmaceutica LDA, Португалия) – таблетки, покрытые оболочкой, по 25, 50, 100, 200, 300 и 400 мг.

VIII. Фенитоин (phenytoin)

Противоэпилептическое, противосудорожное, антиаритмическое и миорелаксирующее средство.

Показания. Генерализованные тонико-клонические, простые и комплексные парциальные, а также психомоторные припадки.

Противопоказания. Гиперчувствительность, нарушение функций печени и почек, сердечная недостаточность, кахексия, порфирия.

Побочные эффекты. Головокружение, возбуждение, головная боль, тремор, атаксия, нистагм, лихорадка, тошнота, рвота, изменения соединительной ткани (огрубение черт лица, контрактуры Дюпюитрена), кожные аллергические реакции (высыпания, зуд), синдром Стивенса – Джонсона, геморрагическая болезнь новорожденных, гепатотоксичность, диспепсия, гиперплазия десен, остеопатии, гипокальциемия, гипергликемия, мегалобластная анемия, лимфоаденопатия, периферическая нейропатия, гирсутизм.

Предостережения. Следует с осторожностью назначать при нарушении функций печени. Необходимо контролировать картину крови (общий клинический и биохимический анализы крови). Не рекомендуется вводить в одной дозе с другими препаратами (во избежание преципитации).

Взаимодействие. Биотрансформацию препарата ускоряют фенобарбитал и карбамазепин, замедляют изониазид и его производные; левомецетин, кумарины, ацетилсалициловая кислота могут усиливать побочные эффекты.

Дозы и применение при эпилепсии. Детям назначают начиная с 5 мг/кг/сут, поддерживающая доза – 4–8 мг/кг/сут., максимальная доза – 300 мг/сут. Терапевтическая концентрация в плазме крови – 10–20 мкг/мл.

Дифенин (Россия) – таблетки с содержанием 0,117 г дифенина и 0,032 г натрия гидрокарбоната.

IX. Препараты группы барбитуратов (фенобарбитал и др.)

Фенобарбитал (phenobarbitali)

Обладает противоэпилептическим, седативным, снотворным и миорелаксирующим действием.

Показания. Все виды эпилептических припадков, кроме абсансов.

Противопоказания. Печеночная, почечная (или сочетанная) недостаточность, миастения, гиперчувствительность.

Побочные эффекты. Утомляемость, усталость, ощущение разбитости, астения, бессонница, атаксия, нистагм, гиперкинезы, возбудимость, агрессивность, ухудшение памяти, дефицит фолатов, гипотония, кожная сыпь, эксфолиация, токсический эпидермальный некролиз, гепатоксичность, гипокальциемия, остеопороз, неонатальные кровотечения, рахит (у детей 1–2-го года жизни).

Предостережения. Следует назначать препарат с осторожностью при нарушениях функций печени и/или почек, органов дыхания. Следует контролировать картину крови, а также функции печени и почек. (Резкое прекращение приема препарата недопустимо!)

Взаимодействие. Ацетазоламид ослабляет эффект фенобарбитала (тормозит реабсорбцию в почках), седативные средства – усиливают (могут приводить к угнетению дыхания). Фенитоин, производные вальпроевой кислоты повышают содержание фе-

нобарбитала в сыворотке. Фенобарбитал снижает в крови уровень непрямых коагулянтов, кортикостероидов, гризеофульвина, эстрогенов.

Дозы и применение при эпилепсии. Взрослым назначается по 50 мг в день и увеличивается на 25–50 мг каждый день до эффективной дозы 50–100 мг 2 раза в день. Детям назначают из расчета 3–5 мг/кг/сут. (в два приема). Дозы повышают и снижают медленно. Терапевтическая концентрация в плазме крови – 15–40 мкг/мл.

Фенобарбитал (Россия): таблетки по 5, 50 и 100 мг; 0,2 %-ный раствор для приема внутрь (во флаконах по 100 мл).

Х. Бензобарбитал (Benzobarbital)

Препарат обладает противосудорожным, снотворным, седативным действием, в организме метаболизируется до фенобарбитала.

Показания. Различные формы эпилепсии (судорожные и полиморфные припадки).

Противопоказания. Гиперчувствительность, порфирия, анемия, бронхиальная астма, дыхательная недостаточность, декомпенсация сердечной деятельности, нарушение функции печени и почек, сахарный диабет, гипертиреоз, надпочечниковая недостаточность, гиперкинезы, депрессивные состояния.

Побочные эффекты. Нарушение функции печени и почек, угнетение дыхания, бронхоспазм, гипотония, тромбоцитопения, анемия, тромбоз, головная боль, головокружение, слабость, подавленность, светобоязнь, кахексия, аллергические реакции, лекарственная зависимость, привыкание.

Предостережения. С осторожностью назначается при нарушениях функции почек и печени. Требуется контроль картины крови, функций печени и почек. Желательно избегать назначения препарата детям 1–2-го года жизни.

Взаимодействие. Усиливает эффект анальгетиков, анестетиков, гипнотиков, средств для наркоза, нейролептиков, транквилизаторов, трициклических антидепрессантов, снижает эффект парацетамола, антикоагулянтов, тетрациклинов, гризеофульвина,

глюкокортикоидов, минералокортикоидов, сердечных гликозидов, хинидина, витамина Д, ксантинов.

Дозы и применение при эпилепсии. Детям обычно назначают внутрь из расчета 4–6 мг/кг/сут. (в 2–3 приема). Дозы для детей: 3–6 лет – 25–50 мг (100–150 мг/сут.), 7–10 лет – 150–300 мг/сут., 11–14 лет – 100 мг на прием (300–400 мг/сут.), старше 14 лет – 150 мг (450 мг/сут.). Высшая разовая доза – 150 мг, высшая суточная доза – 450 мг.

Бензонал («Асфарма», Россия) – таблетки по 50 и 100 мг.

XI. Примидон (pirimidone)

Противоэпилептический препарат. В печени частично трансформируется в фенобарбитал и фенилэтилмалонамид.

Показания. Эпилепсия различного генеза, большие судорожные припадки; менее эффективен при очаговых, миоклонических, акинетических приступах.

Противопоказания. Гиперчувствительность (в том числе к барбитуратам), печеночно-почечная недостаточность, анемия, лейкопения.

Побочные эффекты. Сонливость, головокружение, головная боль, апатия, беспокойство, тошнота, рвота, анемия, лейкопения, лимфоцитоз, аллергические реакции. Редко нистагм, атаксия, «волчаночный» синдром, артралгии, психотические реакции, мегалобластная анемия, лекарственная зависимость.

Предостережения. В случае развития мегалобластной анемии следует прекратить прием и начать лечение фолиевой кислотой и/или витамином В₁₂.

Взаимодействие. Усиливает (взаимно) эффект карбамазепина, дифенина и других противосудорожных средств.

Дозы и применение при эпилепсии. Детям назначают по 12–25 мг/кг/сут. в два приема (поддерживающая доза); начинают с назначения 125 мг (однократно), затем каждые три дня дозу увеличивают на 125 мг (для детей до 9 лет) до достижения необходимого эффекта. Максимальная суточная доза для детей – 1 г (в два приема).

Гексамидин (Россия) – таблетки по 125 и 250 мг.

ХП. Этосуксимид (ethosuximide)

Противосудорожное, миорелаксирующее, анальгезирующее средство.

Показания. Различные варианты малых припадков первичной и вторичной генерализации, в ряде случаев – при миоклонических приступах.

Противопоказания. Гиперчувствительность, печеночная и почечная недостаточность.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, снижение аппетита, икота, боли в животе, диарея, похудение, головные боли, головокружение, раздражительность, эйфория, фотофобия, кожная сыпь, гирсутизм, нарушение сна, состояние тревоги, невозможность концентрации внимания, агрессивность, редко нарушение кроветворения (нейтропения, агранулоцитоз, эозинофилия, панцитопения, апластическая анемия), альбуминурия, микрогематурия, лекарственная системная красная волчанка, паркинсонизм, миопия. В отдельных случаях параноидально-галлюцинаторные симптомы, развитие больших эпилептических припадков.

Предостережения. Желательно периодическое определение препарата в плазме крови для корректировки дозы (терапевтическая концентрация этосуксимида в крови – 50–100 мкг/мл).

Взаимодействие. Замедляет биотрансформацию дифенина в печени, повышает его концентрацию в крови (может развиваться нистагм, атаксия, гиперплазия десен). Карбамазепин ускоряет метаболизм и снижает содержание этосуксимида в плазме. Значимо изменяет уровень препарата (уменьшает или увеличивает) вальпроевая кислота. Риск развития токсических эпизодов повышает изониазид.

Дозы и применение при эпилепсии. Назначается внутрь, детям 3–6 лет – 250 мг/сут. в один прием, детям 6 лет и старше – 500 мг/сут. (в 1–2 приема). Дозу увеличивают постепенно, 1 раз в 4–7 дней. Максимальная доза – 1,5 г, оптимальная суточная доза для детей – 20 мг/кг.

ХIII. Левитирацетам (кепра)

Показания. В качестве монотерапии (препарат первого выбора) при лечении парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и подростков старше 16 лет с вновь диагностированной эпилепсией. В составе комплексной терапии при лечении: парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и детей старше 4 лет с эпилепсией; миоклонических судорог у взрослых и подростков старше 12 лет с ювенильной миоклонической эпилепсией; первично-генерализованных судорожных (тонико-клонических) припадков у взрослых и подростков старше 12 лет с идиопатической генерализованной эпилепсией.

Противопоказания: нарушение толерантности к фруктозе (для раствора); детский возраст до 4 лет (безопасность и эффективность препарата не установлены); беременность; период лактации (грудного вскармливания); повышенная чувствительность к другим производным пирролидона; повышенная чувствительность к компонентам препарата. С осторожностью следует назначать препарат пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени, с почечной недостаточностью, пациентам пожилого возраста (старше 65 лет).

Побочные эффекты. Определение частоты побочных реакций: очень часто ($> 1/10$), часто ($> 1/100$, $< 1/10$), включая отдельные сообщения. *Со стороны ЦНС:* очень часто сонливость или бессонница, депрессивный синдром, эмоциональная неустойчивость, агрессивность, нервозность; часто головокружение, головная боль, амнезия, атаксия, судороги, гиперкинезия, тремор, диплопия, нарушение аккомодации; в отдельных случаях нарушение поведения, состояние гнева, тревожность, беспокойство, спутанность сознания, галлюцинации, раздражительность, психотические расстройства, самоубийство, попытки самоубийства и мысли о самоубийстве. *Со стороны пищеварительной системы:* часто абдоминальная боль, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, анорексия. *Дерматологические реакции:* часто кожная сыпь; в отдельных случаях алопеция (во многих случаях восстановле-

ние волосяного покрова наблюдалось после отмены препарата). *Со стороны системы кроветворения:* в отдельных случаях лейко-, нейтро-, панцито- и тромбоцитопения. *Прочие:* часто кашель, случайные травмы. Выраженной корреляции частоты возникновения побочных эффектов с возрастом пациента не наблюдается.

Предостережения. Пациентам с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести коррекция режима дозирования не требуется. При КК < 70 мл/мин рекомендуется сокращение суточной дозы на 50 %.

Взаимодействие. Возможно совместное применение с другими противосудорожными препаратами (фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота, фенобарбитал, габапентин и примидон), с пероральными контрацептивными ЛС (этинилэстрадиол и левоноргестрел) – при суточной дозе леветирацетама до 1 г; дигоксином и варфарином – при суточной дозе леветирацетама до 2 г.

Дозы и применение при эпилепсии. Принимают внутрь независимо от приема пищи. Суточную дозу препарата делят на два одинаковых приема. *В качестве монотерапии* детям до года начинать с 23 мг/кг/сут., максимальная доза – 35 мг/кг/сут. в два приема. Взрослым и подросткам старше 16 лет в начале лечения препарат назначают в дозе 500 мг/сут. в два приема (по 250 мг 2 раза в сутки). Через две недели доза может быть увеличена до начальной терапевтической – 1 г/сут. (по 500 мг 2 раза в сутки). Максимальная суточная доза составляет 3 г (по 1,5 г 2 раза в сутки). *В составе комплексной терапии:* детям до года начинать с 23 мг/кг/сут., максимальная доза – 35 мг/кг/сут. в два приема. Детям старше 4 лет лечение следует начинать с суточной дозы 20 мг/кг массы тела, разделенной на два приема (по 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки). Изменение дозы на 20 мг/кг массы тела можно осуществлять каждые две недели до достижения рекомендуемой суточной дозы 60 мг/кг (по 30 мг/кг 2 раза в сутки). При непереносимости рекомендуемой суточной дозы возможно ее снижение. Следует применять минимальную эффективную дозу.

Дозирование *раствора* осуществляют с помощью мерного шприца, входящего в комплект препарата, вместимостью 10 мл (что соответствует 1 г леветирацетама) с ценой деления 25 мг (что соответствует 0,25 мл). Отмеренную дозу препарата разводят в стакане воды.

Кенпра (UCB Pharma S.A) – таблетки 250, 500, 1000 мг.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: метод. рекомендации / сост.: Р.М. Баевский и др. М., 2002. 53 с.
2. *Астахова А.В.* Побочные реакции, вызываемые противосудорожными средствами у детей / А.В. Астахова, Е.А. Ушкалова // Российский вестн. перинатологии и педиатрии. 1999. № 1. С. 51–55.
3. *Бадалян Л.О.* Фебрильные судороги: диагностика, лечение, диспансерное наблюдение / Л.О. Бадалян, П.А. Темин, К.Ю. Мухин // Невропатология. 1990. № 9. С. 97–103.
4. *Баевский Р.М.* Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: метод. рекомендации / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов, Л.В. Чирейкин // Вестн. аритмологии. 2001. № 24. С. 65–87.
5. *Бакаева А.К.* Изменения в системе ионизированный кальций – кальцийрегулирующие гормоны при генерализованных пароксизмах у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.К. Бакаева. М., 1995. 24 с.
6. *Белова Е.М.* Нарушения гомеостаза кальция и их коррекция при неврологических заболеваниях у детей грудного и раннего возраста / Е.М. Белова // Вопр. современной педиатрии. 2004. № 3 (3). С. 92–93.
7. *Белоусова Е.Д.* Рациональная политерапия эпилепсии у детей / Е.Д. Белоусова // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спец. вып. 2014. Т. 114 (4). С. 35–40.
8. *Белоусова Е.Д.* Рациональная политерапия эпилепсии / Е.Д. Белоусова // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011. Т. 3 (4). С. 52–53.
9. *Биллер Х.* Практическая неврология. Т. 2: Лечение / Х. Биллер; пер. с англ. М.: Мед. лит., 2005. 416 с.
10. *Вейн А.М.* Заболевания вегетативной нервной системы / А.М. Вейн. М.: Медицина, 1991. 624 с.

11. *Власов П.Н.* Новые противоэпилептические препараты / П.Н. Власов, Г.И. Наумова, Г.Р. Дрожжина // *Качественная клиническая практика*. 2008. № 3. С. 12–28.
12. *Власов П.Н.* Современные аспекты эпилептологии: обзорение по материалам журнала «Epilepsia» за 2001 г. / П.Н. Власов // *Неврологический журнал*. 2002. № 5. С. 59–63.
13. *Воронков Г.Л.* К проблеме дебютов и ранней диагностике эпилепсии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г.Л. Воронков Киев, 1972. 32 с.
14. *Геппе Н.А.* Представления о механизмах лихорадки у детей и принципах жаропонижающей терапии / Н.А. Геппе, О.В. Зайцева // *Рус. мед. журнал*. 2003. Т. 11, № 1. С. 31–37.
15. *Гузеева В.И.* Специальные синдромы (ситуационно-обусловленные приступы) / В.И. Гузеева // *Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей*. М.: МИА, 2007. С. 443–457.
16. *Гузеева В.И.* Пароксизмальные расстройства сознания у детей раннего возраста (диагностика и реабилитация): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Гузеева. СПб., 1992. 37 с.
17. *Гузеева В.И.* Эпилептические и неэпилептические пароксизмы у детей раннего возраста (клиника, диагностика и лечение): автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.И. Гузеева. Л., 1983. 20 с.
18. *Гулямова Д.Н.* Клиника, дифференциальная диагностика и подходы к терапии судорожных состояний у детей раннего возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.Н. Гулямова. Томск, 2002. 22 с.
19. *Дарвиш А.А.* Электростимуляция нервов синокаротидной рефлексогенной зоны в лечении эпилепсии: дис. ... канд. мед. наук / А.А. Дарвиш. СПб., 2005. 114 с.
20. *Диагностика, профилактика и лечение фебрильных судорог у детей: метод. рекомендации для врачей / Лепесова М.М., Таирова Г.К.* Алматы, 2007. 155 с.

21. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова / Е.Д. Белоусова, А.Ю. Ермаков // Эпилептическая энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью во сне: обзор литературы. Спец. вып. 4. 2014. № 114 (4). С. 52–58.
22. *Зенков Л.Р.* Клиническая электроэнцефалография с элементами эпилептологии / Л.Р. Зенков. М.: Медпресс-информ, 2004. 368 с.
23. Исследование медико-социальных проблем эпилепсии в России / Ю.Б. Белоусов, Д.Ю. Белоусов, Е.С. Чикина, В.Ю. Григорьев, О.И. Медников, А.С. Бекетов // Качественная клиническая практика. 2004. № 4. Спец. вып. «Эпилепсия». 90 с.
24. *Каркашадзе Г.А.* Диагностические критерии неэпилептических пароксизмов у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г.А. Каркашадзе. М., 2000. 28 с.
25. *Карлов В.А.* Дисфункция вегетативной нервной системы как дополнительный фактор риска эпилепсии // Журн. неврологии и психиатрии им. Корсакова. 2012. № 5. С. 108–112.
26. *Карлов В.А.* Судорожный и бессудорожный эпилептический статус / В.А. Карлов. М.: Изд-во МГМСУ, 2007. 81 с.
27. *Карлов В.А.* Судорожный эпилептический статус / В.А. Карлов. М.: Медпресс-информ, 2003. 168 с.
28. *Карлов В.А.* Эпилепсия / В.А. Карлов. М.: Медицина, 1990. 336 с.
29. *Карлов В.А.* Эпилепсия Кожевникова / В.А. Карлов // Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010. С. 403–404.
30. *Карлов В.А.* Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: рук. для врачей. М.: ОАО «Издательство “Медицина”», 2010. 720 с.
31. *Кельин Л.Л.* Пароксизмальные расстройства сознания как преморбидные проявления эпилепсии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.Л. Кельин. Л., 1990. 24 с.

32. Клинические аспекты терморегуляции у детей / В.М. Студеникин, А.А. Степанов, В.И. Шелковский, О.И. Маслова // *Вопр. современной педиатрии*. 2003. Т. 2, № 4. С. 54–60.
33. *Лепесова М.М.* Диагностика, профилактика и лечение фебрильных судорог у детей: метод. рекомендации для врачей / М.М. Лепесова, Г.К. Таирова. Алматы, 2007. 27 с.
34. Лихорадка у детей. Рациональный выбор жаропонижающих лекарственных средств: рук. для врачей / Н.А. Корovina, А.Л. Заплатнтков и соавт. М., 2000. 67 с.
35. *Мазурина Е.М.* Нарушения обмена кальция у детей первых трех лет жизни при неврологической патологии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.М. Мазурина. М., 2005. 26 с.
36. *Миридонов В.Т.* Донозологический период эпилепсии у детей (клинико-электроэнцефалографическое исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.Т. Миридинов. Иваново, 1996. 44 с.
37. *Мионов М.Б.* Исходы и трансформация фебрильных приступов у детей по данным Института детской неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки / М.Б. Мионов, К.Ю. Мухин // *Русский журн. детской неврологии*. 2012. Т. 7 (4). С. 3–16.
38. *Михайлов В.М.* Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода / В.М. Михайлов. Иваново, 2002. 290 с.
39. *Мухин К.Ю.* Применение высоких доз пирарцетама в лечении синдрома кожевниковской эпилепсии / К.Ю. Мухин, С.В. Пилия, Э.Ю. Волкова, В.А. Чадаев, М.Б. Мионов, Н.Е. Кваскова, А.С. Петрухин // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007. Т. 3. С. 30–36.
40. *Мухин К.Ю.* MELAS-синдром / К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин, А.А. Холин // *Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей*. М.: АртСервис Лтд, 2011. С. 561–572.

41. Мухин К.Ю. Височная эпилепсия / К.Ю. Мухин // Журн. неврологии и психиатрии. 2000. Т. 100 (9). С. 48–57.
42. Мухин К.Ю. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия / К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин. М.: Арт-Бизнес-Центр, 2000. 320 с.
43. Мухин К.Ю. Палеокортикальная височная эпилепсия, обусловленная мезиальным височным склерозом: клиника, диагностика и лечение (обзор литературы) / К.Ю. Мухин, С.Х. Гатауллина, А.С. Петрухин // Русский журн. детской неврологии. 2008. Т. 3. № 3. С. 41–60.
44. Мухин К.Ю. Разрушительная эпилептическая энцефалопатия у детей школьного возраста: DESC-синдром / К.Ю. Мухин // Русский журн. детской неврологии. 2009. Т. 4, № 4. С. 22–29.
45. Мухин К.Ю. Фебрильные приступы (лекция) / К.Ю. Мухин, М.Б. Миронов, А.Ф. Долинина, А.С. Петрухин // Русский журн. детской неврологии. 2010. Т. 5 (2). С. 17–30.
46. Мухин К.Ю. Фебрильные судороги / К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин // Неврология детского возраста. М.: Медицина, 2004. С. 664–668.
47. Мухин К.Ю. Эпилепсия Кожевникова / К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин, А.А. Холин // Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис Лтд, 2011. С. 252–278.
48. Мухин К.Ю. Эпилепсия: атлас электроклинической диагностики / К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин, Л.Ю. Глухова. М.: Альварес Публишинг, 2004. 440 с.
49. Мухин К.Ю. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей / К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин, А.А. Холин // Эпилептические энцефалопатии детского возраста. М.: АртСервис Лтд, 2011. 680 с.
50. Мухин К.Ю. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия (справочное рук. для врачей) / К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин, М.Б. Миронов. М.: Системные решения, 2008. 224 с.

51. *Никанорова М.Ю.* Фебрильные судороги / М.Ю. Никанорова, П.А. Темин, Б.А. Кобринский // Эпилепсия и судорожные синдромы у детей / под ред. П.А. Темина, М.Ю. Никаноровой. М.: Медицина, 1999. С. 169–195.
52. Первые судороги у детей: какова вероятность эпилепсии? / Г.А. Каркашадзе, В.М. Студеникин, О.И. Маслова, В.И. Шелковский // Детский доктор. 2000. № 5. С. 34–37.
53. *Петрухин А.С.* Фебрильные судороги / А.С. Петрухин, К.Ю. Мухин, Н.К. Благодсконова, А.А. Алиханов // Эпилептология детского возраста. М.: Медицина, 2000. С. 279–284.
54. *Петрухин А.С.* Эпилептология детского возраста: рук. для врачей / под ред. А.С. Петрухина. М.: Медицина, 2000. 624 с.
55. Проблема фебрильных судорог у детей / В.И. Шелковский, В.М. Студеникин, О.И. Маслов, Е.М. Мазурина и др. // Вопр. современной педиатрии. 2005. № 4 (4). С. 50–53.
56. Рациональное применение антипиретиков у детей: пособие для врачей / сост.: В.П. Ветров, В.В. Длин и соавт. М., 2002. 23 с.
57. *Семенов Ю.Н.* Программное обеспечение Варикард-экспресс. Версия 1.0. Медицинская технология / ООО «Институт внедрения новых медицинских технологий “РАМЕНА”». М., 2010. 44 с.
58. *Студеникин В.М.* Фебрильные судороги / В.М. Студеникин, В.И. Шелковский, С.В. Балканская // Практика педиатра. 2007. № 1. С. 8–10.
59. *Таточенко В.К.* Рациональное применение жаропонижающих средств у детей / В.К. Таточенко // Русский мед. журн. 2000. № 3. С. 40–42.
60. Терминологический словарь по эпилепсии. Ч. 1: Определения / под ред. А. Гасто. М., 1975. 90 с.
61. Фебрильные приступы (лекция) / К.Ю. Мухин, М.Б. Миронов, А.Ф. Долинина, А.С. Петрухин // Русский журн. детской неврологии. 2010. Т. 5, вып. 2. С. 17–30.

62. Фебрильные судороги у детей: теоретические и практические аспекты / В.М. Студеникин, С.Ш. Турсунхужаева, В.И. Шелковский, Л.А. Пак // *Вопр. практической педиатрии*. 2010. Т. 5, № 2. С. 66–74.
63. Фебрильные судороги: диагностика, лечение, диспансерное наблюдение: метод. рек. / Л.О. Бадалян, П.А. Темин, К.Ю. Мухин. М., 1988. 24 с.
64. *Феничел Дж.М.* Педиатрическая неврология: основы клинической диагностики / Дж.М. Феничел; пер. с англ. М.: Медицина, 2004. 640 с.
65. Физические методы в комплексном лечении больных эпилепсией: метод. рек. / сост.: Н.П. Явербаум, В.Г. Ясногорский. Иркутск, 1981. 14 с.
66. *Чуйко З.А.* Гипертермические судороги у детей грудного возраста (клинические особенности, классификация, лечение): автореф. дис ... канд. мед. наук / З.А. Чуйко. Минск, 1982. 20 с.
67. *Шамансуров Ш.Ш.* Митохондриальная энцефаломиопатия, синдром MELAS (случай из практики) / Ш.Ш. Шамансуров, Ш.Х. Саидазизова // *Международный неврологический журн.* 2007. Т. 5 (15).
68. *Шанько Г.Г.* Принятие решения о назначении антиконвульсантов в детском возрасте при эпилепсии и угрожаемых по ее возникновению состояний / Г.Г. Шанько, В.Ф. Шанько, Е.Е. Шарко // *Социальная педиатрия: сб. науч. работ*. Киев: Интермед, 2005. Вып. 3. С. 396–402.
69. *Шанько Г.Г.* Фебрильные припадки как первоначальные проявления эпилепсии у детей / Г.Г. Шанько, Е.Е. Шарко // *Мед. панорама*. 2006. № 6. С. 30–32.
70. *Шанько Г.Г.* Эпилепсия у детей (классификация, диагностика, лечение): рук. для врачей / Г.Г. Шанько. Минск: ТОО «Харвест», 2000. 128 с.
71. *Шарко Е.Е.* Особенности течения эпилепсии в зависимости от характера первоначальных проявлений / Е.Е. Шарко // *Мед. новости*. 2005. № 10. С. 88–92.

72. *Шелковский В.И.* Проблема фебрильных судорог у детей / В.И. Шелковский, В.М. Студеникин, О.И. Маслова, Е.М. Мазурина и др. // *Вопр. современной педиатрии.* 2005. Т. 4 (4). С. 50–53.
73. Эпилепсия у детей и подростков / В.Д. Трошин, А.В. Густов, Ю.И. Кравцов, А.Л. Максимова. Новгород: НГМД, 2002. 316 с.
74. *Якунин Ю.А.* Пренатальные и перинатальные поражения нервной системы / Ю.А. Якунин, Э.И. Ямпольская // *Клиническая невропатология детского возраста* / под ред. М.Б. Цукер. М.: Медицина, 1986. С. 223–254.
75. *Ярыгин К.Н.* Нейрогенез в ЦНС и перспективы регенеративной неврологии / К.Н. Ярыгин, В.Н. Ярыгин // *Журн. неврологии и психиатрии.* 2012. № 1. С. 4–12.
76. A controlled trial of diazepam administered during febrile illnesses to prevent recurrence of febrile seizures / N.P. Rosman, T. Colton, J. Labazzo et al. // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 329 (2). P. 79–84.
77. A magnetic resonance study of complicated early childhood convulsion / R. A. Grünewald, T. Farrowa, P. Vaughanb, C.D. Ritteyd, J. Mundyc // *J. Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001. Vol. 71. P. 638–642.
78. A study of 43 patients with Panayiotopoulos syndrome: a common and benign childhood seizure susceptibility / C. Lada, K. Skiadas, V. Theodorou, A. Covanis // *Epilepsia.* 2003. Vol. 44. P. 81–88.
79. *Aicardi J.* Diseases of the nervous system in children / J. Aicardi. 3-rd ed. L.: Mac Keith Press / Distributed by Wiley-Blackwell, 2009. 966 p.
80. American Academy of Pediatrics Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures. Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures // *Pediatrics.* 2008. Vol. 121 (6). P. 1281–1286.
81. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile

- Seizures. Practice parameter: the neurodiagnostic evaluation of the child with a first simple febrile seizure // *Pediatrics*. 1996. Vol. 97 (5). P. 769–772.
82. An Institutional Experience with Cervical Vagus Nerve Trunk Stimulation for Medically Refractory Epilepsy: Rational, Technique, and Outcome / A.P. Amar, C.N. Heck, M.L. Levy et al. // *Neurosurgery*. 1998. Vol. 73, № 6. P. 1265–1280.
 83. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs: a review of issues / P. Crawford, M. Feely, A. Guberman, G. Kramer // *Seizure*. 2006. T. 15. P. 165–176.
 84. *Arzimanoglou A.* Aicardi's epilepsy in children. 3-rd ed. / A. Arzimanoglou, R. Guerrini, J. Aicardi. Philadelphia; Tokyo: Wolters Kluwer, 2004. 516 p.
 85. Autonomic effects of refractory epilepsy on heart rate variability in children: influence of intermittent vagus nerve stimulation / K. Jensen, S. Vandeput, M. Milosevic, B. Ceuleman et al. // *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2011. Vol. 10. P. 1111.
 86. Autonomic nervous system functions in interictal and postictal periods of nonepileptic psychogenic seizures and its comparison with epileptic seizures / Buient Miingen, M. Said Berilgen, Adalet Arikanoglu // *Seizure*. 2010. Vol. 19. P. 269–273.
 87. Autosomal dominant epilepsy with febrile seizures plus with missense mutations of the (Na⁺)-channel alpha 1 subunit gene, SCN1A / M. Ito, H. Nagafuji, H. Okazawa, K. Yamakawa, T. Sugawara, E. Mazaki-Miyazaki, S. Hirose, G. Fukuma, A. Mitsudome, K. Wada, S. Kaneko // *Epilepsy Res*. 2002. Vol. 48 (1–2). P. 15–23.
 88. *Awaya Y.L.* Acute non-herpetic encephalitis with severe refractory status epilepticus --its overwhelming ictogenicity, epileptogenicity, long-term prognosis and review of the literature / Y.L. Awaya, Y. Fukuyama, K. Hayashi, M. Osawa // *No To Hattatsu*. 2007. Mar. 39 (2). P. 138–44.

89. *Baram T.Z.* Febrile seizures / T.Z. Baram, Sh. Shinnar. Orlando: Academic Press, 2002. 337 p.
90. *Barlow W.E.* Centers for Disease Control and Prevention Vaccine Safety Datalink Working Group. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine / W.E. Barlow, R.L. Davis, J.W. Glasser et al. // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345 (9). P. 656–661.
91. *Bauer J.* Seizure-inducing effects of antiepileptic drugs: A review / J. Bauer // *Acta Neurol. Scand.* 1996. Vol. 94. P. 367–377.
92. *Baumann R.J.* Technical report: treatment of the child with simple febrile seizures / R.J. Baumann // *Pediatrics.* 1999. Vol. 103. P. 86.
93. *Beaumanoir A.* The Lennox – Gastaut syndrome / A. Beaumanoir, Ch. Dravet // *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence.* 2-nd ed. J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet et al. (eds.). John Libbey. 1992. P. 307–312.
94. *Berg A.T.* Febrile seizures and epilepsy: the contributions of epidemiology / A.T. Berg // *Pediatr. Perinat. Epidemiol.* 1992. Vol. 6 (2). P. 145–152.
95. *Berquin P. et al.* Treatment of childhood refractory epilepsy // *Arch. Pediatr.* 2012. Vol. 19 (1). P. 3–8.
96. *Bidabadi E.* Association between iron deficiency anemia and first febrile convulsion: a case-control study / E. Bidabadi, M. Mashouf // *Seizure.* 2009. Vol. 18. P. 347–351.
97. *Bien C.G.* Epilepsia partialis continua: semiology and differential diagnoses / C.G. Bien, C.E. Elger // *Epileptic Disord.* 2008. Mar. 10 (1). P. 3–7.
98. *Blumstein M.D.* Seizures. Chapter 14 / M.D. Blumstein, M.J. Friedman // *Neonatal and infant emergencies / G.Q. Sharieff, M. McCollough (eds.).* N. Y.: Cambridge University Press, 2009. P. 141–155.
99. BOLD fMRI deactivation of limbic and temporal brain structures and mood enhancing effect by transcutaneous vagus nerve stimulation / T. Kraus, K. Hösl, O. Kiess,

- A. Schanze, J. Kornhuber, C. Forster // *J. Neural. Transm.* 2007. Vol. 114. P. 1485–1493.
100. Burden of epilepsy: the Ontario Health Survey / S Wiebe., D.R. Bellhouse, C. Fallahay, M. Eliasziw // *Can. J. Neurol. Sci.* 1999. Nov. Vol. 26 (4). P. 263–270.
 101. *Camfield C.* Febrile seizures / C. Camfield, P.J. Camfield, J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet, P. Genton, C.A. Tassinari, P. Wolf // *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence.* 4-th ed. L.: John Libbey Eurotext, 2005. P. 159–169.
 102. *Camfield P.* Febrile seizures and genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+)/ P. Camfield, d C. Camfiel, I. Scheffer, C Marini // *Epileptic Syndromes in infancy, childhood and adolescence.* Fifth edition with video in eds. M. Bureau, P. Genton, C. Dravet, A.V. Delgado-Escueta, C.A. Tassinari, P. Thomas, P. Wolf. Paris: John Libbey Eurotext, 2012. P. 175–187.
 103. Can seizures be the sole manifestation of meningitis in febrile children? / S.M. Green, S.G. Rothrock, K.J. Clem, R.F. Zurcher, L. Mellick // *Pediatrics.* 1993. Vol. 92 (4). P. 527–534.
 104. Cardiac asystole during a cluster of right temporo-parietal seizures / A. Serafini, Ph. Gelisse, V. Reana et al. // *Seizure.* 2011. Vol. 20. P. 181–186.
 105. Cardiac asystolia in epilepsy / Rocamora R., Kurthen M., Lichtfett L. et al. // *Epilepsia.* 2003. Vol. 44. P. 179–185.
 106. Cardiovascular autonomic functions in well-controlled and intractable partial epilepsies / S. Mukherjee, M. Tripathi, P.S. Chandra et al. // *Epilepsy Res.* 2009. Vol. 85. P. 261–269.
 107. Centers for Disease Control and Prevention Vaccine Safety Datalink Working Group. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine / W.E. Barlow, R.L. Davis, J.W. Glasser et al. // *N Engl J. Med.* 2001. Vol. 345 (9). P. 656–661.
 108. Centers for Disease Control and Prevention. Update: recommendations of the Advisory Committee on

- Immunization Practices (ACIP) regarding use of CSL seasonal influenza vaccine (Afluria) in the United States during 2010–2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010. Vol. 59 (31). P. 989–992.
109. Characteristics and treatment of temporal lobe epilepsy with a history of complicated febrile convulsion / Kousuke Kanemotoa, Natori Takujib, Jun Kawasakia, Itsuo Kawai // *J. Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998. Vol. 64. P. 245–248.
 110. Childhood-onset epilepsy with and without preceding febrile seizures / A.T. Berg, S. Shinnar, S.R. Levy, F.M. Testa // *Neurology.* 1999. Vol. 53. P. 1742–1748.
 111. *Chung B.* Relationship between five common viruses and febrile seizure in children / B. Chung, V. Wong // *Arch Dis Child.* 2007. Vol. 92 (7). P. 589–593.
 112. *Chung W.Y.* Peripheral muscarinic receptors mediate the anti-inflammatory effects of auricular acupuncture / W.Y. Chung, H.Q. Zhang, S.P. Zhang // *Chinese Medicine.* 2011. Vol. 6. Article 3.
 113. *Claude G. Wasterlain.* Epilepsia partialis continua / Claude G. Wasterlain // *Epilepsia partialis continua.* Medscape. 2011. <http://emedicine.medscape.com/article/1186731-overview>.
 114. *Cockerell O.C.* Prognosis of epilepsy: a review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of Epilepsy, a prospective population based study / O.C. Cockerell, A.L. Johnson, J.W.S. Sander et al. // *Epilepsia.* 1997. Vol. 38. P. 31–46.
 115. Death in children with febrile seizures: a population-based cohort study / M. Vestergaard, M.G. Pedersen, J.R. Ostergaard, C.B. Pedersen, J. Olsen, J. Christensen // *Lancet.* 2008. Vol. 372 (9637). P. 457–463.
 116. Degree of hippocampal atrophy is not related to a history of febrile seizures in patients with proved hippocampal sclerosis / P.C. Simon, B.C. Bowera, Christine J. Kilpatrickb, Simon J. Vogrin, K. Morrisc, Mark J. Cooka // *J. Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000. Vol. 69. P. 733–738.

117. *Dhar K.L.* Milk protein allergy – a rare cause of pyrexia of unknown origin in an adult female / K.L. Dhar, B. Gupta, A. Adlakha, A.V. Choudhrie // *Postgrad. Med. J.* 1989. Vol. 65. P. 183–184.
118. *DiMario F.J. Jr.* Children presenting with complex febrile seizures do not routinely need computed tomography scanning in the emergency department / F.J. Jr. DiMario // *Pediatrics.* 2006. Vol. 117 (2). P. 528–530.
119. *Dominic C.H.* Treatment of epilepsy: generic or brand-name drugs? / C.H. Dominic, W.S. Josemir // *International J. of Neurological.* 2008. T. 5. Vol. 21.
120. Double-blind, randomized trial of diazepam versus placebo for prevention of recurrence of febrile seizures / E. Autret, C. Billard, P. Bertrand, J. Motte, F. Pouplard, A.P. Jonville // *J. Pediatr.* 1990. Vol. 117 (3). P. 490–494.
121. *Douglas R.* Idiopathic generalized epilepsy, officially recognized by the International League for the antiepileptic / R. Douglas, J.R. Nordli // *International J. of Neurological.* 2008. T. 21. Vol. 5.
122. *Drake Jr. M.E.* Electrophysiologic assessment of autonomic function in epilepsy / Jr. M.E. Drake, J.M. Andrews, C.M. Castleberry // *Seizure.* 1998. Vol. 7. Issue 2. P. 91–96.
123. *Dravet C.* Severe myoclonic epilepsy in infancy // *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence* / J. Roger, M. Bureau, C. Dravet et al. (eds.), 3-rd ed. John Libbey, Eastleigh, 2002. P. 81–103.
124. *Dreifuss F.E.* Prognosis of childhood seizure disorders: preset and future // *Epilepsia.* 1994. Vol. 35, № 2. P. 30–34.
125. *Dube C.M.* Epileptogenesis Provoked by Prolonged Experimental Febrile Seizures: Mechanisms and Biomarkers / C.M. Dube, T. Ravizza // *The J. of Neuroscience.* 2010. Vol. 30 (22). P. 7484–7494.
126. Effects of antiepileptic drug therapy on heart rate variability in children with epilepsy / Hallioglu O., Okuyaz C., Mert E., Makharoblidze K. // *Epilepsy Res.* 2008. Vol. 79. P. 49–54.

127. Effects of Febrile and Afebrile Seizures on Oxidant State in Children / S. Akarsu, A. Kurt, M.K. Gurgoze S. Yilmaz, S. Ozan, F. Benzer // *J. Pediatric Neurology*. 2007. Vol. 36, № 5. P. 307–311.
128. Effects of vagus nerve stimulation on amino acids in the CSF of patients with partial seizures. / Ben-Menachem E., Hamberger A., Hedner T. et al. // *Epilepsy Res*. 1995. Vol. 20. P. 221–227.
129. Encyclopedia of basic epilepsy research / P. Schwartzkroin, ed. // Philadelphia: Elsevier-Academic Press. 3-rd ed. 2009. Vol. 1–3. 2496 p.
130. *Engel J.Jr*: A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology / J.Jr. Engel // *Epilepsia*. 2001. Vol. 42 (6). P. 796–803.
131. *Engel J.Jr*: Report of the ILAE Classification Core Group / J.Jr. Engel // *Epilepsia*. 2006. Vol. 47. P. 1555–1568.
132. Epilepsy Action. Epilepsy information: continuity of drugs / Leeds: Epilepsy Action. Ref. Type: Pamphlet, 2006.
133. Epilepsy. Decision Base 4. March 2000, Decision Resources, Inc. www.dresources.com.
134. Epileptogenesis Provoked by Prolonged Experimental Febrile Seizures: Mechanisms and Biomarkers / Céline M. Dubé, Teresa Ravizza, Mark Hamamura, Qinqin Zha, Andrew Keebaugh, Kimberly Fok, Adrienne L. Andres, Orhan Nalcioglu, Andre Obenaus, Annamaria Vezzani, and Tallie Z. Baram // *The J. of Neuroscience*. 2010. 2 June. Vol. 30 (22). P. 7484–7494.
135. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions / J.F. Annegers, W.A. Hauser, S.B. Shirts, L.T. Kurland // *N. Engl. J. Med*. 1987. Vol. 316 (9). P. 493–498.
136. *Faustmann P.M*. Central cardio-autonomic disorganization in interictal states of epilepsy detected by phase space analysis / P.M. Faustmann, R.E. Ganz // *International J. of Neuroscience*. 1994. Vol. 78. Issue 1–2. P. 43–47.

137. Febrile seizures and primary human herpesvirus 6 infection / I. Laina, V.P. Syriopoulou, G.L. Daikos et al. // *Pediatr. Neurol.* 2010. Vol. 42 (1). P. 28–31.
138. *Feigin R.D.* Textbook of pediatric infectious diseases / Feigin R.D., Cherry J., Demmler G.J., Kaplan S., eds. 5-th ed. Philadelphia; L.: Elsevier Saunders, 2003. 2880 p.
139. *Fejerman N.* Benign focal epilepsies in infancy, childhood and adolescence / N. Fejerman, R.H. Caraballo // *J.L. UK.* 2007. P. 185–187.
140. *Fenichel G.M.* Clinical pediatric neurology. A signs and symptoms approach. 5-th ed. / G.M. Fenichel et al. // Philadelphia: Elsevier Saunders. 2005. 414 p.
141. *Ferrie C.D.* Early-onset benign occipital seizure susceptibility syndrome / C.D. Ferrie, A. Beaumanoir, R. Guerrini et al. // *Epilepsia.* 1997. Vol. 38. P. 285–293.
142. *Forsgren L.* Pre- and perinatal factors in febrile convulsions / L. Forsgren, R. Sidenvall, H.K. Blomquist // *Acta Paediatr. Scand.* 1991. Vol. 80. P. 218–225.
143. Functional and Biochemical Analysis of a Sodium Channel $\beta 1$ Subunit Mutation Responsible for Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus Type 1 / Laurence S. Meadows, Jyoti Malhotra, Andrew Loukas, Veena Thyagarajan, Kristin A. Kazen-Gillespie, Matthew C. Koopman, Steven Kriegler, Lori L. Isom, and David S. // *The J. of Neuroscience.* 15 December, 2002. Vol. 22 (24). P. 10699–10709.
144. Functional Effects of Two Voltage-Gated Sodium Channel Mutations That Cause Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus Type 2 / Jay Spampinato, Andrew Escayg, Miriam H. Meisler, and Alan L. Goldin // *The J. of Neuroscience.* 2001. 1 October. Vol. 21 (19). P. 7481–7490.
145. *Ganesh R.* Serum zinc levels in children with simple febrile seizure / R. Ganesh, L. Janakiraman // *Clin Pediatr (Phila).* 2008. Vol. 47 (2). P. 164–166.
146. *Ganesh R.* Serum zinc levels in children with simple febrile seizure / R. Ganesh, L. Janakiraman // *Clin. Pediatr. (Phila).* 2008. Vol. 47 (2). P. 164–166.

147. *Gleissner U.* Memory Outcome after selective amygdalohippocamp ectomy: a study in 140 patients with temporal lobe epilepsy / U. Gleissner, C. Helmstaeder, J. Schramm, C.E. Elger // *Epilepsia*. 2002. Vol. 43. P. 87–95.
148. *Goorhuis J.F.* Acute hepatic injury in a child with Dravet syndrome: no protective effect of stiripentol / J.F. Goorhuis, H.J. Verkade, O.F. Brouwer // *Seizure*. 2008. Vol. 17 (5). P. 477–478.
149. *Groves D.A.* Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects / Groves D.A., V.J. Brown // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2005. Vol. 29 (3). P. 493–500.
150. *Guerrini R.* Myoclonic-astatic epilepsy / R. Guerrini, L. Parmeggiani, P. Bonanni, A. Kaminska, O. Dulac // *Epileptic Syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 4-th edi. with video / in eds. J. Roger, M. Bureau, C. Dravet, P. Genton, C.A. Tassinari, P. Wolf. John Libbey Eurotext Ltd., Montrouge, 2005. P. 115–124.
151. Guidelines for therapeutic monitoring on antiepileptic drugs. Commission on Antiepileptic Drugs, International League Against Epilepsy // *Epilepsia*. 1993. Vol. 34. P. 585–587.
152. Haker E. Effect of sensory stimulation (acupuncture) on sympathetic and parasympathetic activities in healthy subjects / E. Haker, H. Egekvist, P. Bjerring // *J. Auton. Nerv. Syst.* 2000. Vol. 79 (1). P. 52–59.
153. *Hampers L.C.* Evaluation and management of pediatric febrile seizures in the emergency department / L.C. Hampers, L.A. Spina // *Emerg. Med. Clin. North. Am.* 2011. Vol. 29 (1). P.83–93.
154. *Hartfield D.S.* The association between iron deficiency and febrile seizures in childhood / D.S. Hartfield, J. Tan, J.Y. Yager et al. // *Clin Pediatr (Phila)*. 2009. Vol. 48 (4). P. 420–426.
155. Heart rate variability in individuals with epilepsy / T. Tomson, M. Ericson, C. Ihrman, L.E. Lindblad // *Epilepsy Res*. 1998. Vol. 30. P. 77–83.

156. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use // *Circulation*. 1996. Vol. 93. P. 1043–1065.
157. *Henry T.R.* Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation / T.R. Henry, R. Thomas // *Neurology*. 2002. Vol. 59, № 6, suppl. 4. P. 3–14.
158. *Hilz M.J.* Decrease of sympathetic cardiovascular modulation after temporal lobe epilepsy surgery / M.J. Hilz et al. // *Brain*. 2002. Vol. 125. P. 985–989.
159. *Hoecker C.C.* Recurrent febrile seizures: an unusual presentation of nutritional rickets / C.C. Hoecker, J.T. Kaneyage // *J. Emerg. Med.* 2002. Vol. 23. P. 367–370.
160. <http://classics.mit.edu/Hippocrates/sacred.html>.
161. <http://emedicine.medscape.com/article/1184846-overview#a3>.
162. <http://neuronews.com.ua/page/evropejskie-principy-lecheniya-epilepticheskogo-statusa>
163. *Hwang P.A.* The hemispheric epileptic disorders: indications for hemispherectomy / P.A. Hwang, C. Graveline, V. Jay, H.J. Hoffman // *Epilepsy Surgery* / in: Lu ders H., Comair Y.G., eds. 2-nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001. P. 157–163.
164. *Ikeda A.* Clinical trial of piracetam in patients with myoclonus: nationwide multiinstitution study in Japan. The Myoclonus: Piracetam Study Group / A. Ikeda, H. Shibasaki, K. Tashiro, Y. Mizuno, J. Kimura // *Mov Disord. J.* 1996. Vol. 11 (6). P. 691–700.
165. ILAE Commission report // *Epilepsia*. 2001. Vol. 42. P. 1212–1218.
166. ILAE Commission report: glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology // *Epilepsia*. 2001. Vol. 42. P. 1212–1218.
167. ILAE. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy / *Epilepsia*. 1993. Vol. 34. P. 592–596.

168. Increase in the vagal modulation by acupuncture at Antiguan point in the healthy subjects / S.T. Huang, G.Y. Chen, H.M. Lo, J.G. Lin, Y.S. Lee, C.D. Kuo // *Am. J. Chin. Med.* 2005. Vol. 33. P. 157–164.
169. Interictal alterations of cardiovagal function in chronic epilepsy / E. Chroni, V. Sirrou, E. Trachani, G.C. Sakellaropoulos, P. Polychronopoulos // *Epilepsy Res.* 2008. Vol. 83. P. 117–123.
170. Intermittent oral diazepam prophylaxis in febrile convulsions: its effectiveness for febrile seizure recurrence / Verrotti A., Latini G., di Corcia G. et al. // *Eur. J. Pediatr. Neurol.* 2004. Vol. 8 (3). P. 131–134.
171. Iron deficiency as a risk factor for first febrile seizure / R.K. Vaswani, P.G. Dharaskar, S. Kulkarni, K. Ghosh // *Indian Pediatr.* 2010. Vol. 47 (5). P. 437–439.
172. Iron status. First febrile seizure / Azhar S. Daoud, Anwar Batieha, Faisal Abu-Ekteish, Nayef Gharaibeh, Saleh Ajlouni, Saad Hijazi // *J. Epilepsia.* 2002. T. 43, № 7. P. 740–743.
173. *James Millar*. Evaluation and Treatment of the Child with Febrile Seizure / James Millar // *Am. Fam. Physician.* 2006. May 15. Vol. 73 (10). P. 1761–1764.
174. James G. Heida. The role of interleukin-1 β in febrile seizures / G. James Heida, Solomon L. Moshé, Quentin J. Pittman // *J. Brain and Development.* 2009. Vol. 31. Issue 5. P. 388–393.
175. *Jansen K.* Cardiac changes in epilepsy / K. Jansen, L. Lagae // *Seizure.* 2010. Vol. 19. P. 455–460.
176. *Jeremy J. Moeller*. Epilepsia partialis continua / Jeremy J. Moeller, Lawrence J. Hirsch // *Clinical Summaries. Medlink.* 2011. URL:<http://www.medlink.com/medlinkcontent.asp>
177. *Jing-Qiong Kang*. Why Does Fever Trigger Febrile Seizures? GABAA Receptor $\gamma 2$ Subunit Mutations Associated with Idiopathic Generalized Epilepsies Have Temperature-Dependent Trafficking Deficiencies / Jing-Qiong Kang, Wangzhen Shen, and Robert L. Macdonald // *The J. of Neuroscience.* 2006. Vol. 26 (9). P. 2590–2597.

178. *Kale R.* The treatment gap / R. Kale // *Epilepsia*. 2002. Vol. 43, suppl. 6. P. 31–33.
179. *Katherine B.* Long-term follow-up of febrile infection-related epilepsy syndrome / Katherine B. Howell, Kamornwan Katanyuwong, Mark T. Mackay et al. // *Epilepsia*. 2012. Vol. 53 (1). P. 101–110.
180. *Kimia A.* Yield of lumbar puncture among children who present with their first complex febrile seizure / A. Kimia, E.P. Ben-Joseph, T. Rudloe et al. // *Pediatrics*. 2010. Vol. 126 (1). P. 62–69.
181. *Kiviranta T.* Histamine in cerebrospinal fluid of children with febrile convulsions / T. Kiviranta, L. Tuomisto, E.M. Airaksinen // *Epilepsia*. 1995. Vol. 36. P. 276–280.
182. *Kramer U.L.* Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): pathogenesis, treatment, and outcome: a multicenter study on 77 children / U.L. Kramer, C.S. Chi, K.L. Lin, N. Specchio, M. Sahin, H. Olson, R. Nabbout, G. Kluger, J.J. Lin, A. van Baalen // *Epilepsia*. 2011. Nov. 52 (11). P. 1956–1965.
183. *Lathers C.M.* Autonomic dysfunction in epilepsy: characterization of autonomic cardiac neural discharge associated with pentylentetrazol-induced epileptogenic activity / C.M. Lathers, P.L. Schraeder // *Epilepsia*. 1982. Vol. 23. Issue 6. P. 633–647.
184. *Livingston S.* The diagnosis and treatment of convulsive disorders in children / S. Livingston. Springfield: Charles C. Thomas, 1954.
185. *Loisea P.* Prognosis of benign childhoodepilepsy with centrotemporal spikes: a follow-up study of 168 patients / P. Loisea, B. Duche, S. Cordova et al. // *Epilepsia*. 1988. Vol. 29. P. 229–235.
186. Long-term seizure outcome in patients with juvenile absence epilepsy; a retrospective study in a tertiary referral center / P. Danhofer, M. Brázdil, H. Ošlejšková, R. Kuba // *European Journal of Epilepsy*. Vol. 23. Issue 6. 2014. June. P. 443–447.

187. *Lorin M.I.* The Febrile Child: Clinical Management of Fever and Other Types of Pyrexia. N. Y.: John Wiley&Sons, 1982. P. 226–227.
188. Low risk of bacteremia in children with febrile seizures / S.S. Shah, E.R. Alpern, L. Zwerling, J.R. Reid, K.L. McGowan, L.M. Bell // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2002. Vol. 156 (5). P. 469–472.
189. *Malmgren K.* ILAE Commission of European Affairs, Subcommittee on European Guidelines. The provision of epilepsy care across Europe / K. Malmgren, R. Flink, A.B. Guekht, R. Michelucci, B. Neville, B. Pedersen, F. Pinto, U. Stephani, C. Ozkara // Epilepsia. 2003. May. Vol. 44 (5). P. 727–731.
190. *McAbee G.N.* A practical approach to uncomplicated seizures in children / G.N. McAbee, J.E. Wark // Am. Fam. Physician. 2000. Vol. 62. P. 1109–1116.
191. *Menkes J.H.* Child neurology / J.H. Menkes, H.B. Sarnat, B.L. Maria et al. 7-th ed. Lippincott Williams&Wilkins: Philadelphia-Baltimore, 2006. 1286 p.
192. *Milby A.H.* Vagus nerve stimulation for epilepsy and depression / A.H. Milby, C.H. Halpern, G. H. Baltuch // Neurotherapeutics. 2008. Vol. 5. P. 75–85.
193. Millar J.S. Evaluation and treatment of the child with febrile seizure / J.S. Millar // Am. Fam. Physician. 2006. Vol. 73 (10). P. 1761–1764.
194. MMR vaccination and febrile seizures: evaluation of susceptible subgroups and long-term prognosis / M. Vestergaard, A. Hviid, K.M. Madsen et al. // JAMA. 2004. Vol. 292 (3). P. 351–357.
195. *Mona Sazgar.* Aggravation of epilepsy caused by taking anti-epileptic drugs / Mona Sazgar, FD Blaise // International J. of Neurological. 2008. Vol. 5. № 21
196. *Morrice J.K.* Slow wave production in EEG with reference to hyperpnoea, carbon dioxide and autonomic balance / J.K. Morrice // EEG and clinical Neurophysiol. 1956. Vol. 8. P. 49–72.

197. Müngen B. Autonomic nervous system functions in interictal and postictal periods of nonepileptic psychogenic seizures and its comparison with epileptic seizures / B. Müngen, M.S. Berilgen, A. Arikanoğlu // *Seizure*. 2010. Jun. Vol. 19 (5). P. 269–273.
198. *Nablout R.* Efficacy of ketogenic diet in serve refractory status epilepticus initialing fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES) / R. Nablout et al. // *Epilepsy*. 2010. Vol. 10. P. 1528.
199. *Nakayama J.* Progress in searching for the febrile seizure susceptibility genes. / J. Nakayama // *Brain Dev.* 2009. Vol. 31 (5). P. 359–365.
200. National Institute for Clinical Excellence (NICE), (2004). Guidelines for the diagnosis and management of epilepsy in adults and children in primary and secondary care. URL: www.nice.org.uk/CG20
201. *Naveed-ur-Rehman.* Association between iron deficiency anemia and febrile seizures / Naveed-ur-Rehman, A.G. Billoo // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2005. Vol. 15. P. 338–10.
202. *Nelson K.B.* Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures / K.B. Nelson, J.H. Ellenberg // *N. Engl. J. Med.* 1976. Vol. 295. P. 1029–1033.
203. *Nelson textbook of pediatrics* / R.M. Kliegman, R.E. Behrman., H.B. Jenson, B.F. Stanton, eds. Saunders. 18-th ed. Philadelphia: Elsevier Press. International Ed., 2007. P. 3148.
204. *Newton R.W.* Randomised controlled trials of phenobarbitone and valproate in febrile convulsions / R.W. Newton // *Arch. Dis. Child.* 1988. Vol. 63. P. 1189–1191.
205. *Offringa M.* Prophylactic drug management for febrile seizures in children (Review) / M. Offringa, R. Newton // *The Cochrane Library*. 2012. Issue 4.
206. *Panayiotopoulos C.P.* Benign childhood partial seizures and related epileptic syndromes. L.: John Libbey & Company Ltd., 1999.

207. *Ostergaard J.R.* Febrile seizures / J.R. Ostergaard // *Acta Paediatr.* 2009. Vol. 98. P. 771–773.
208. *Panayiotopoulos C.P.* Kozhevnikov – Rasmussen Syndrom and the New Proposal on Classification / C.P. Panayiotopoulos // *Epilepsia J.* 2002. Vol. 43 (8). P. 948–949.
209. *Peiffer A.* A locus for febrile seizures (FEB3) maps to chromosome 2q23-24 / A. Peiffer, J. Thompson, C. Charlier, B. Otterud, N. Varvil, C. Pappas, C. Barnitz et al. // *Ann. Neurol.* 1999. Vol. 46 (4). P. 671–678.
210. Practice parameter: treatment of the child with a first unprovoked seizure: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society / D. Hirtz, A. Berg, D. Bettis, C. Camfield, P. Camfield, P. Crumrine et al. // *Neurology.* 2003. Vol. 60. P. 166–175.
211. Predictors of recurrent febrile seizures. A prospective cohort study / A.T. Berg, S. Shinnar, A.S. Darefsky et al. // *Arch. Paediatr. Adolesc. Med.* 1997. Vol. 151 (4). P. 371–378.
212. Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. Practice parameter: the neurodiagnostic evaluation of the child with a first simple febrile seizure // *Pediatrics.* 1996. Vol. 97. P. 769–772.
213. *Bickford R.D.* Electroencephalography / R.D. Bickford // *Encyclopedia of Neuroscience* / in G. Adelman ed. Cambridge, 1987. P. 371–373.
214. Randomized, controlled trial of ibuprofen syrup administered during febrile illnesses to prevent febrile seizure recurrences / M. Stuijvenberg, G. Derksen-Lubsen, E.W. Steyerberg et al. // *Pediatrics.* 1998. Vol. 102. P. 51.
215. *Rees C. Graves.* Febrile Seizures: Risks, Evaluation, and Prognosis / Rees C. Graves, Karen Oehler, E. Leslie // *Am. Fam. Physician.* 2012. Jan. 15. Vol. 85 (2). P. 149–153.
216. Regional induction of fos immunoreactivity in the brain by anticonvulsant stimulation of the vagus nerve / D.K. Naritoku, W.J. Terry, R.H. Helfert // *Epilepsy Res.* 1995. Vol. 22. P. 53–62.

217. Risk factors for a first febrile seizure: a matched case-control study / A.T. Berg, S. Shinnar, E.D. Shapiro, M.E. Salomon, E.F. Crain, W.A. Hauser // *Epilepsia*. 1995. Vol. 36 (4). P. 334–341.
218. *Robinson R.* Genetics of childhood epilepsy / R. Robinson, M. Gardner // *Arch. Dis Child*. 2000. Vol. 82. P. 121–125.
219. Role of early EEG and neuroimaging in determination of prognosis in children with complex febrile seizure / Oya Yucel, Sibel Aka, Levent Yazicioglu, Omer Ceran // *J. Pediatrics International*. 2005. Vol. 46, № 4. P. 463–467.
220. *Rose W.* Intermittent clobazam therapy in febrile seizures / W. Rose, C. Kirubakaran, J.X. Scott // *Indian J. Pediatr*. 2005. Vol. 72. P. 31–33.
221. *Sackellares J.C.* Stupor following administration of valproic acid to patients receiving other antiepileptic drugs / J.C. Sackellares, S.I. Lee, F.E. Dreifuss // *Epilepsia*. 1979. Vol. 20. P. 697–703.
222. *Sander J.W.A.S.* Some aspects of prognosis in the epilepsies / J.W.A.S. Sander // *Epilepsia*. 1993. Vol. 34. P. 1007–1016.
223. *Schraeder P.L.* Paroxysmal autonomic dysfunction, epileptogenic activity and sudden death / P.L. Schraeder, C.M. Lathers // *Epilepsy Research*. 1989. Vol. 3. Issue 1. P. 55–62.
224. Severe myoclonic epilepsy in infancy: toward an optimal treatment / A. Ceulemans, M. Boel, L. Claes, L. Dom, H. Willekens, P. Thiry, L Lagae. // *J. Child Neurology*. 2004. Vol. 19. P. 516–521.
225. *Shinnar S.* Febrile seizures / S. Shinnar, T.A. Glauser // *J. Child. Neurol*. 2002. Vol. 17, suppl. 1. P. 44–52.
226. *Stockmans F.* Inhibitory effect of piracetam on platelet-rich thrombus formation in an animal model / F. Stockmans, W. Deberdt, A. Nyström, E. Nyström, J.M. Stassen, J. Vermynen, H. Deckmyn // *Thromb Haemost. J*. 1998. Vol. 79 (1). P. 7.
227. *Strengell T.* Antipyretic agents for preventing recurrences of febrile seizures: randomized controlled trial / T. Strengell,

- M. Uhari, R. Tarkka et al. // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2009. Vol. 163 (9). P. 799–804.
228. Study of autonomic nervous activity of night shift workers treated with laser acupuncture / J.H. Wu, H.Y. Chen, Y.J. Chang, H.C. Wu, W.D. Chang, Y.J. Chu, J.A. Jiang // Photomed. Laser Surg. 2008. Vol. 27. P. 273–279.
229. Stuporous episodes during treatment with sodium valproate: Report of seven cases / C. Marescaux, J.M. Warter, G. Micheletti, L. Rum-bach, G. Coquilla, D. Kurtz // Epilepsia. 1982. Vol. 23. P. 297–305.
230. Subcommittee on Febrile Seizures; American Academy of Pediatrics. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure / Pediatrics. 2011. Vol. 127 (2). P. 389–394.
231. *Tacconi M.T.* Piracetam: physiological disposition and mechanism of action / M.T. Tacconi, R.J. Wurtman // Adv. Neurol. 1986. Vol. 43. P. 675–685.
232. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standarts of Measurement. Physiological interpretation and clinical use // Circulation. 1996. Vol. 93. P. 1043–1065.
233. *Tekdemir I.* clinico-anatomic study of the auricular branch of the vagus nerve and Arnold's ear-cough reflex / I. Tekdemir, A. Asian, A.A. Elhan // Surgical and Radiologic Anatomy. 1998. Vol. 20. Issue 4. P. 253–257.
234. *Teng D.* Is routine EEG helpful in the management of complex febrile seizures? / D. Teng, P. Dayan, S. Tyler et al. // Arch. Dis. Child. 2004. Vol. 89 (3). P. 290.
235. *Teng D.* Risk of intracranial pathologic conditions requiring emergency intervention after a first complex febrile seizure episode among children / D. Teng, P. Dayan, S. Tyler et al. // Pediatrics. 2006. Vol. 117 (2). P. 304–308.
236. *Teplan M.* Fundamentals of EEG measurement / M. Teplan // Measurement science reiew. 2002. Vol. 2. Section 2. P. 11.

237. The association between iron deficiency and febrile seizures in childhood / D.S. Hartfield, J. Tan, J.Y. Yager et al. // *Clin Pediatr (Phila)*. 2009. Vol. 48 (4). P. 420–426.
238. The long-term risk of epilepsy after febrile seizures in susceptible subgroups / M. Vestergaard, C.B. Pedersen, P. Sidenius, J. Olsen., J. Christensen // *Am. J. Epidemiol.* 2007. Vol. 165 (8). P. 911–918.
239. Theory and practice / C.P. Panteliadis, R. Korinthenberg et al. // *Paediatric neurology*. Stuttgart; N. Y.: Georg Thieme Verlag, 2005. 974 p.
240. *Thoman J.E.* Do serum sodium levels predict febrile seizure recurrence within 24 hours? / J.E. Thoman, P.K. Duffner, J.L. Shucard // *Pediatr. Neurol.* 2004. Vol. 31 (5). P. 342–344.
241. Time and frequency domain analyses of heart rate variability in individuals with epilepsy / H. Evrengul, H. Tanriverdi, D. Dursunoglu et al. // *Epilepsy Res.* 2005. Vol. 63. P. 131–139.
242. Tonia Jones. Childhood Febrile Seizures: Overview and Implications / Tonia Jones, Steven J. Jacobsen // *International Journal Medical Sciences*. 2007. Vol. 4. P. 110–114.
243. Transient suppression of seizures by repetitive transcranial magnetic stimulation in a case of Rasmussen’s encephalitis / A. Rotenberg, D. Depositario-Cabacar, E.H. Bae, C. Harini, A. Pascual-Leone, M. Takeoka // *Epilepsy Behav.* 2008. Jul. Vol. 13 (1). P. 260–262.
244. *Trimble M.R.* Sodium valproate and cognitive functioning in normal volunteers / M.R. Trimble, P.J. Thompson // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1981. Vol. 12 (6). P. 819–824.
245. Utility of lumbar puncture for first simple febrile seizure among children 6 to 18 months of age / A.A. Kimia, A.J. Capraro, D.Hummel, P. Johnston, M.B. Harper // *Pediatrics*. 2009. Vol. 123 (1). P. 6–12.
246. Vaccines for measles, mumps and rubella in children / V. Demicheli, T. Jefferson, A. Rivetti, D. Price // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. Vol. 4.
247. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of

- outcome / H.A. Sackeim, A.J. Rush, M.S. George et al. // *Neuropsychopharmacology*. 2001. Vol. 25, № 5. P. 713–728.
248. *Vb'lzke E.* Dipropylacetate (Depakine, Ergenyl) in the treatment of epilepsy / E. Vb'lzke, H. Doose // *Epilepsia*. Vol. 14. P. 185–193.
249. Verbal memory outcome in patients with normal preoperative verbal memory and left mesial temporal sclerosis / A. LoGalbo, S. Sawrie, D.L. Roth et al. // *Epilepsy Behav.* 2005. Vol. 6. P. 337–341.
250. *Verity C.M.* Long-term intellectual and behavioral outcomes of children with febrile convulsions / C.M. Verity, R. Greenwood, J. Golding // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 338 (24). P. 1723–1728.
251. *Verity C.M.* Risk of epilepsy after febrile convulsions: a national cohort study / C.M. Verity, J. Golding // *BMJ*. 1991. Vol. 303 (6814). P. 1373–1376.
252. *Vestergaard M.* MMR vaccination and febrile seizures: evaluation of susceptible subgroups and long-term prognosis / M. Vestergaard, A. Hviid, K.M. Madsen et al. // *JAMA*. 2004. Vol. 292 (3). P. 351–357.
253. *Wallace S.J.* Successful prophylaxis against febrile convulsions with valproic acid or phenobarbitone / S.J. Wallace, J.A. Smith // *Brit. Med. J.* 1980. Vol. 1. P. 353–354.
254. *Waruiru C.* Febrile seizures: an update / C. Waruiru, R. Appleton // *Arch. Dis. Child.* 2004. Vol. 89 (8). P. 751–756.
255. *Wendorf J.* Występowanie drgawek gorączkowych w zespołach padaczkowych u dzieci / J. Wendorf // *Epileptologia*. 2003. Vol. 11, suppl. 1. S. 10.
256. William A. Inherited Neuronal Ion Channelopathies: New Windows on Complex Neurological Diseases / William A. Catterall, Sulayman Dib-Hajj, Miriam H. Meisler, and Daniela Pietrobon // *The J. of Neuroscience*. 2008. Nov. 12. Vol. 28 (46). P. 11768–11777.
257. *Wischer S.* Piracetam affects facilitatory I-wave interaction in the human motor cortex / S. Wischer, W. Paulus, M.

- Somme et al. // Clin Neurophysiol. 2001. Vol. 112 (2).
P. 275–279.
258. *Zarrelli M.M.* Incidence of epileptic syndromes in Rochester (Minnesota, 1980–1984) / M.M. Zarrelli, E. Beghi, W.A. Rocca, W.A. Hauser // *Epilepsia*. 1999. Vol. 40. P. 1708–1714.

**Тынар Обосбековна Мусабекова,
Анна Идрисовна Хамзина**

ЭПИЛЕПСИЯ

Учебное пособие

Редактор *И.В. Верченко*
Компьютерная верстка *З.Б. Турашевой*

Подписано в печать 12.12.2017
Формат 60×84 ¹/₁₆. Печать офсетная.
Объем 14,5 п. л. Тираж 200 экз. Заказ 15

Издательство КРСУ
720000, г. Бишкек, ул. Киевская, 44

Отпечатано в типографии КРСУ
720048, г. Бишкек, ул. Горького, 2