

ПРОЕКТ

Федеральные клинические  
рекомендации (протоколы) по  
диагностике и лечению эпилепсии у  
детей

# ПРОЕКТ

Авторы:

1. Гузева В.И.
2. Белоусова Е.Д.
3. Карлов В.А.
4. Мухин К.Ю.
5. Петрухин А.С.
6. Гузева О.В.
7. Гузева В.В
8. Егиазарова И.И.
9. Волков И.В.

# ПРОЕКТ

## СОДЕРЖАНИЕ

- I. Предисловие
- II. Определение
- III. Сокращения
- IV. МКБ шифры
- V. Классификация
- VI. Частота
- VII. Этиология
- VIII. Патогенез
- IX. Важные эпилептические синдромы детского и юношеского возраста
- X. Диагностика
- XI. Дифференциальный диагноз
- XII. Терапия
- XIII. Терапия отдельных эпилептических синдромов
- XIV. Алгоритм действий в виде схемы
- XV. Список использованной литературы

# ПРОЕКТ

## I. ПРЕДИСЛОВИЕ

В рекомендациях приводятся обобщение и оценка всех сведений, имеющихся на момент написания и касающихся определенной проблемы, с целью предоставления врачам дополнительной информации для выбора наилучшей стратегии лечения отдельных пациентов в конкретных условиях с учетом их влияния на результаты лечения и соотношения риска—польза конкретных диагностических и терапевтических мероприятий. Рекомендации должны помочь врачам принять решение в ежедневной клинической практике. Тем не менее, окончательное решение о тактике лечения конкретного пациента принимает лечащий врач.

Члены данной рабочей группы выбирались из числа профессионалов, занятых в лечении пациентов с соответствующей патологией. Была проведена критическая оценка имеющихся диагностических и терапевтических стратегий, включая соотношение риска—польза.

Классы доказательности и уровни рекомендаций конкретных методов лечения оценивался и определялся по принятой шкале.

Уровни доказательности**
Уровень А: не менее 1 РКИ Класса I или не менее 2 РКИ Класса II
Уровень В: 1 РКИ Класса II или не менее 3 РКИ Класса III
Уровень С: 2 РКИ Класса III
Уровень D: РКИ классов III или IV ИЛИ мнения экспертов
Уровень Е: Отсутствие клинических доказательств
Уровень F: Доказательства отсутствия эффективности или значительный риск агравации приступов

Связь между уровнем доказательности и выводами**
А - Установленная (доказанная) эффективность АЭП в инициальной монотерапии
В - АЭП вероятно эффективен в инициальной монотерапии
С - АЭП возможно эффективен в инициальной монотерапии
Д - АЭП потенциально эффективен в инициальной монотерапии
Е - Отсутствуют данные, позволяющие оценить эффективность АЭП в инициальной монотерапии
Ф - Установлена (доказана) неэффективность АЭП и значительный риск агравации приступов

Связь между уровнем доказательности и выводами: **уровень А** - установлена (доказанная) эффективность АЭП в инициальной монотерапии; **уровень В** - АЭП вероятно эффективен в инициальной монотерапии; **уровень С** - АЭП возможно эффективен в инициальной монотерапии; **уровень Д** - АЭП потенциально эффективен в инициальной

## ПРОЕКТ

монотерапии; **уровень Е** - отсутствуют данные, позволяющие оценить эффективность АЭП в инициальной монотерапии; **уровень F**-установлена неэффективность АЭП и значительный риск агравации приступов.

# ПРОЕКТ

## II. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Эпилепсия - хроническое заболевание, характеризующееся повторными эпилептическими приступами и психопатологическими расстройствами.

## III. СОКРАЩЕНИЯ

АЭП – антиэпилептическая терапия

ВБС – вторичная билатеральная синхронизация

ВГБ – вигабатрин

ВПК – вальпроевая кислота

ГБП – габапентин

ЗНС – зонисамид

КЗП – клоназепам

КЛБ – клобазам

КТ – компьютерная томография

ЛЕВ – леветирацетам

ЛТД – ламотриджин

МРТ – магнитно-резонансная томография

НСГ – нейросонография

ОКК – окскарбазепин

РЭ – роландическая эпилепсия

СТМ – сультиам

ФБ – фенобрабитал

ФТ – фенитоин

ТПМ – топирамат

ЭКГ - электрокордиография

ЭСМ – этосуксимид

ЭЭГ – электроэнцефалография

HLA – human leucocyte antigens

CYP- цитохромР450 система

UGT – уридиндифосфатглюкороносилтрансфераза

# ПРОЕКТ

## IV. МКБ ШИФРЫ

**G40.0** Локализованная (фокальная) (парциальная) идиопатическая эпилепсия и эпилептические синдромы с судорожными приступами с фокальным началом. Добропачественная детская эпилепсия с пиками на ЭЭГ в центрально-височной области. Детская эпилепсия с пароксизмальной активностью на ЭЭГ в затылочной области

**G40.1** Локализованная (фокальная) (парциальная) симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с простыми парциальными припадками

**G40.2** Локализованная (фокальная) (парциальная) симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с комплексными парциальными судорожными припадками

**G40.3** Генерализованная идиопатическая эпилепсия и эпилептические синдромы. Пикнолепсия. Эпилепсия с большими судорожными припадками (grandmal)

**G40.4** Другие виды генерализованной эпилепсии и эпилептических синдромов

**G40.5** Особые эпилептические синдромы. Эпилепсия парциальная непрерывная [Кожевникова] Эпилептические приступы, связанные с: употреблением алкоголя, применением лекарственных средств, гормональными изменениями, лишением сна, воздействием стрессовых факторов

**G40.6** Приступы grandmal неуточненные (с малыми припадками petitmal или без них)

**G40.7** Малые приступы petitmal неуточненные без припадков grandmal

**G40.8** Другие уточненные формы эпилепсии

**G40.9** Эпилепсия неуточненная

**F80.3** Приобретенная афазия с эпилепсией [Ландау-Клефнера]

**R56.0** Судороги при лихорадке

# ПРОЕКТ

## V. КЛАССИФИКАЦИЯ

Разработка метода электроэнцефалографии и внедрение его в клиническую практику позволили сопоставить электрофизиологические и клинические признаки эпилептических пароксизмов и способствовали созданию Международной классификации эпилептических приступов, которая была принята в 1981 году комиссией по терминологии и классификации Международной противоэпилептической лиги (ILAE). Согласно данной классификации выделяют парциальные (фокальные, локальные) приступы и генерализованные.

В дальнейшем было установлено, что эпилепсия не является единым заболеванием, а представляет собой гетерогенную группу эпилептических синдромов, отличающихся друг от друга по этиологии, характеру приступов, течению и прогнозу. Клиническая практика показала, что некоторые формы эпилепсии могут включать несколько типов приступов, а также, что один тип приступов может быть проявлением различных форм эпилепсий. Данные факты послужили основанием для разработки Международной классификации эпилепсий и эпилептических синдромов (ILAE, Нью-Дели, 1989)

**(Таблица 1)**

**ТАБЛИЦА 1. КЛАССИФИКАЦИЯ ЭПИЛЕПСИЙ И ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ (ILAE, НЬЮ-ДЕЛИ, 1989)**

I. Эпилепсия, и эпилептические синдромы, связанные с определенной локализацией эпилептического очага (локально обусловленная, парциальная, фокальная эпилепсия).
I.1. Локально обусловленная идиопатическая эпилепсия (связанная с возрастными особенностями).
а. Добропачественная детская эпилепсия с центровисочными спайками. б. Детская эпилепсия с затылочными пароксизмами. в. Первичная эпилепсия при чтении.
I.2. Локально обусловленная симптоматическая эпилепсия.
а. Хроническая прогрессирующая парциальная континуальная эпилепсия детей (синдром Кожевникова-Расмуссена). б. Синдромы, характеризующиеся приступами, вызываемыми специфическими провоцирующими факторами. в. Эпилепсия височной доли. г. Эпилепсия лобной доли. д. Эпилепсия теменной доли. е. Эпилепсия затылочной доли.
I.3. Локально обусловленная криптогенная эпилепсия.
II. Эпилепсия и эпилептические синдромы генерализованные.
II.1. Генерализованная идиопатическая эпилепсия (связанная с возрастными особенностями).

# ПРОЕКТ

<p>а. Доброподобные неонатальные семейные судороги. б. Доброподобные неонатальные судороги. в. Доброподобная миоклоническая эпилепсия раннего детского возраста. г. Детская абсанная эпилепсия. д. Ювенильная абсанная эпилепсия. е. Ювенильная миоклоническая эпилепсия. ж. Эпилепсия с генерализованными тонико-клоническими припадками при пробуждении. з. Другие формы генерализованной идиопатической эпилепсии, не определенные выше. и. Эпилепсия с припадками, характеризующимися специфическими факторами провокаций.</p>
<p>П.2. Генерализованная криптогенная или симптоматическая эпилепсия (связанная с возрастными особенностями).</p>
<p>а. Синдром Веста. б. Синдром Ленnox-Гасто. в. Эпилепсия с миоклонически-астатическими припадками. г. Эпилепсия с миоклоническими абсансами.</p>
<p>П.3. Генерализованная симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы.</p>
<p>П.3.1. Генерализованная симптоматическая эпилепсия неспецифической этиологии (связанная с возрастными особенностями).</p>
<p>а. Ранняя миоклоническая энцефалопатия. б. Ранняя детская эпилептическая энцефалопатия. в. Другие формы генерализованной симптоматической эпилепсии неспецифической этиологии.</p>
<p>П.3.2. Специфические синдромы</p>
<p>III. Эпилепсия и эпилептические синдромы, которые не могут быть отнесены к локально обусловленным или генерализованным.</p>
<p>III. 1. Эпилепсия и эпилептические синдромы с генерализованными и парциальными припадками.</p>
<p>а. Неонатальные судороги. б. Тяжелая миоклоническая эпилепсия раннего детского возраста. в. Эпилепсия с продолжительными спайк-волнами во время медленного сна. г. Приобретенная эпилептическая афазия (синдром Ландау-Клеффнера). д. Другие не определенные выше эпилепсии.</p>
<p>III.2. Эпилепсия и эпилептические синдромы без определенных проявлений, характерных для генерализованных или парциальных припадков.</p>
<p>IV. Специальные синдромы.</p>
<p>IV.1. Приступы, связанные с определенной ситуацией (ситуационно обусловленные).</p>
<p>а. Острые токсические энцефалопатии. б. Метаболические энцефалопатии соматогенно обусловленные. в. Энцефалопатии, обусловленные воздействием неблагоприятных физических факторов.</p>
<p>IV.2. Фебрильные судороги.</p>
<p>IV.3. Единичные приступы или единичный эпилептический статус.</p>

# ПРОЕКТ

**Данная классификация базируется на следующих принципах:**

1. Принцип локализации:

локализационно-обусловленные (фокальные, локальные, парциальные) формы эпилепсии;  
генерализованные формы;  
формы, имеющие черты как парциальных, так и генерализованных.

2. Принцип этиологии:

симптоматические,  
криптогенные,  
идиопатические.

3. Возраст дебюта приступов:

формы новорожденных,  
младенческие,  
детские,  
юношеские,  
взрослых.

4. Основной вид приступов, определяющий клиническую картину синдрома:

абсансы,  
миоклоническиеабсансы,  
инфантильные спазмы и др.

5. Особенности течения и прогноза:

добропачественные,  
тяжелые (злопачественные).

Принципы этиологии и локализации в классификации требуют разъяснения.

К симптоматической эпилепсии относят те случаи заболевания, когда удается определить наличие органического эпилептогенного поражения головного мозга и его этиологию. К идиопатической эпилепсии относят случаи, при которых не удается установить ни локализацию эпилептогенного очага, ни причины заболевания. Часто при этом определяется наследственное отягощение по эпилепсии. При криптогенной этиологии неизвестна.

## ПРОЕКТ

### ЛОКАЛИЗАЦИОННО-ОБУСЛОВЛЕННЫЕ (ФОКАЛЬНЫЕ, ЛОКАЛЬНЫЕ, ПАРЦИАЛЬНЫЕ) ФОРМЫ ЭПИЛЕПСИИ

Согласно классификации 1989 г. локализационно-обусловленные формы диагностируются в том случае, если характер пароксизмов, данные ЭЭГ и методы нейровизуализации подтверждают локальный генез приступов.

Парциальные приступы подразделяются на простые (без выключения сознания), сложные (с выключением сознания) и вторично-генерализованные.

Клиническая картина простого парциального приступа зависит от расположения эпилептогенного очага. Приступ протекает без выключения сознания, пациент сам рассказывает о своих ощущениях (в случае если эпизод не произошел во время сна). Простые парциальные приступы протекают с моторными проявлениями (локальные клонические или тонические судороги в лице, ноге, руке); с соматосенсорными проявлениями (парестезии в контралатеральных очагу конечностях или половине лица); специфическими сенсорными симптомами (простые галлюцинации); с вегетативными симптомами (ощущения в эпигастральной области, бледность, потение, покраснение кожи, расширение зрачков и др.); с психическими симптомами.

Простые парциальные приступы с моторными симптомами с маршем (джексоновские) и без марша характеризуются наличием очага в области прецентральной извилины и проявляются повторными ритмичными (клоническими) подергиваниями конечностей на противоположной от очага стороне. В случае приступов с маршем возбуждение нейронов распространяется на другие, близлежащие участки моторной коры, а в судорожные подергивания вовлекаются новые мышечные группы. После приступа нередко отмечается слабость мышц «судорожной» конечности (паралич Тодда).

Версивные простые парциальные приступы проявляются тоническим отведением головы, глаз, поворотом туловища в сторону. Очаг может быть расположен в лобной, височной или затылочной доле. При очагах в лобной доле (премоторная зона) отмечается поворот головы и глаз в сторону, контралатеральную очагу. При височной амигдалогиппокампальной эпилепсии возможен короткий поворот в сторону очага с последующей стойкой адверсией в противоположную сторону, приступ сопровождается автоматизмами. При затылочной эпилепсии чаще отмечается медленное отведение глазных яблок в сторону, противоположную очагу, с их последующими нистагмоидными подергиваниями.

Постуральные простые парциальные приступы возникают при очаге в премоторной или префронтальной области лобной доли, характеризуются повышением мышечного

## ПРОЕКТ

тонуса с изменением позы, иногда падением, часто с сочетаются с тоническим поворотом глаз и головы в сторону, противоположную очагу.

Фонаторные простые парциальные приступы (вокализация или остановка речи) возникают при локализации очага в лобной (область Брука, дополнительная моторная зона) или височной (зона Вернике) долях. Остановка речи при лобных очагах часто носит характер моторной пароксизмальной афазии. При височной локализации в клинике приступа доминирует сенсорная афазия. Фонаторные приступы могут проявляться стереотипным вербальным поведением и пароксизмальной дизартрией.

Простые парциальные приступы с соматосенсорными симптомами возникают при очаге в области постцентральной извилины или задних отделах лобной доли с последующим появлением двигательных проявлений. Наиболее характерными являются ощущения жжения, покалывания, «ползания мурашек» на коже лица, конечностей, туловища. Возможно распространение возбуждения нейронов на другие участки постцентральной извилины, проявляющееся «соматосенсорным маршем».

*Зрительные* простые парциальные приступы возникают при локализации очага в коре затылочной доли. Проявляются пароксизмальным амаврозом, зрительными иллюзиями, простыми и сложными зрительными галлюцинациями в зависимости от расположения очага в области первичных или ассоциативных зрительных зон.

*Слуховые* простые парциальные приступы развиваются при фокусе в височной доле. Проявляются простыми (очаг в области извилины Гешле) или сложными, вербальными (фокус в зоне Вернике) слуховыми «галлюцинациями».

*Обонятельные* простые парциальные приступы отмечаются при вовлечении височной доли, области гиппокампа (ункус) или орбитофронтальной зоны лобной доли и проявляются внезапным ощущением неприятного запаха.

*Вкусовые* простые парциальные приступы возникают при очаге в височной доле, области островка Рейля и характеризуются внезапным ощущением горького, кислого, реже — сладкого вкуса во рту.

Эпилептические головокружения развиваются при очаге в медиобазальных отделах височной доли и проявляются внезапным ощущением падения, парения в пространстве, вращения тела или окружающих предметов.

Простые парциальные приступы с вегетативными симптомами возникают при локализации очага в медиобазальных отделах лобной или височной доли и проявляются внезапными ощущениями боли, щекотания в эпигастрине, бледностью, потливостью,

## ПРОЕКТ

гиперемией кожи, мидриазом. Вегетативные симптомы чаще наблюдаются при сложных парциальных приступах, а не изолированно.

Сложные парциальные приступы - приступы, манифестирующие фокальными клиническими и ЭЭГ-проявлениями и характеризующиеся полным нарушением сознания.

В ряде случаев при парциальных приступах, простых или сложных, патологическая биоэлектрическая активность, изначально фокальная, распространяется по всему мозгу - при этом развивается вторично-генерализованный приступ.

### ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЕ ФОРМЫ ЭПИЛЕПСИИ.

При генерализованных формах эпилепсии приступы должны быть генерализованными с самого начала, что подтверждается и данными ЭЭГ (билиатерально-синхронное распространение на обе гемисфера).

Выделяют следующие типы генерализованных приступов:

- 1.Абсансы и атипичные абсансы.
- 2.Миоклонические.
- 3.Клонические.
- 4.Тонические.
- 5.Тонико-клонические.
- 6.Атонические.

**Абсансы**(от *франц.* absense— отсутствие) характеризуются внезапным коротким выключением сознания с минимальными моторными проявлениями или без таковых. Начало приступов неожиданное, больные прерывают или замедляют свою активность, становятся неподвижными, с пустым, отсутствующим фиксированным взглядом, гипомимичным лицом (простые абсансы). Уровень сознания во время приступа может изменяться от некоторого сохранения памяти на события, происходящие во время приступа до полного выключения. Иногда больные в момент приступа реагируют на резкие звуки, болевые раздражители. Однако наиболее типичным является глубокое нарушение сознания с последующим моментальным его восстановлением. Аура и постприступная спутанность сознания нехарактерны; их наличие обычно указывает на возникновение сложных парциальных приступов («псевдоабсансов»). Очень короткие абсансы не всегдащаются больными и могут долгое время быть незаметными для окружающих и родственников. Продолжительность абсансов колеблется от 2—3 до 30 с.

## ПРОЕКТ

Абсансы принято разделять на простые и сложные. *Простые абсансы* характеризуются прекращением всякой деятельности, «замиранием» пациентов, фиксированным «отсутствующим» взглядом, гипомимичным выражением лица. *Сложные абсансы* протекают с двигательным компонентом. Различают сложные абсансы с миоклоническим, тоническим, атоническим, вегетативным компонентом, а также с автоматизмами и фокальными проявлениями. Проявления, как правило, симметричны. При сложных абсансах нередко отмечается сочетание двигательных и вегетативных симптомов.

В зависимости от особенностей ЭЭГ абсансы подразделяются на типичные и атипичные. При типичных абсансах на иктальной ЭЭГ регистрируется генерализованная активность «пик-медленная волна» с частотой 3 Гц. При атипичных абсансах — генерализованная, нередко асимметричная по амплитуде и морфологии комплексов активность «пик-медленная волна» с частотой 0,5—2 Гц.

**Миоклонус** (от греч. *myos* — мышца и *klonos* — беспорядочное движение) — внезапное быстрое неритмичное непроизвольное мышечное сокращение небольшой или средней амплитуды. Миоклонические приступы характеризуются неожиданными короткими молниеносными насильтвенными подергиваниями различных групп мышц при **очень** коротком отключении сознания или без такового. Больные нередко жалуются на то, что роняют предметы из рук или непроизвольно отбрасывают их в стороны. В некоторых случаях миоклонические приступы настолько интенсивны, что напоминают хорею (двигательная буря) и на некоторое время значительно нарушают повседневную деятельность больного. При возникновении миоклонических приступов в ногах больные ощущают как бы внезапный удар под колени и слегка непроизвольно приседают. При массивных пароксизмах они даже падают, «как подкошенные», на колени или ягодицы. Сознание при этом сохранено, и больные сразу же поднимаются. Выделяют негативный и позитивный эпилептический миоклонус. Особенностью негативного миоклонуса является резкое снижение мышечной активности по данным ЭМГ, иногда — вплоть до изолинии, в момент регистрируемого на ЭЭГ эпилептического разряда (спайк, спайк-волна).

**Генерализованные клонические приступы** — вид приступов, характеризующихся билатеральными клоническими подергиваниями конечностей с нарушением сознания. Клонические подергивания, как правило, асимметричны и нерегулярны, но имеют неизменную амплитуду. Иногда они сменяются тоническим напряжением с последующим падением и продолжающимися клоническими подергиваниями (клонико-тонико-клонические приступы).

## ПРОЕКТ

**Генерализованные тонические приступы** - билатеральные тонические мышечные сокращения с нарушением сознания. Как правило, выражены вегетативные симптомы (мидриаз, гиперемия лица, изменение артериального давления и числа сердечных сокращений).

**Генерализованный приступ тонико-клонических судорог** клинически проявляется внезапным (без ауры) выключением сознания с падением больного, судорогами, **заведением** глазных яблок, расширением зрачков. Сначала наступает короткая тоническая фаза приступа с преимущественным напряжением аксиальной мускулатуры, **которая** заканчивается трепором с переходом в клонические подергивания мускулатуры. Продолжительность генерализованного судорожного приступа составляет от 30с до 10 мин. У большинства больных продолжительность не превышает 5мин.

**Генерализованные атонические приступы** проявляются внезапным билатеральным снижением мышечного тонуса, что может сопровождаться падением. Атонические приступы обычно очень кратковременные, но могут продолжаться и до 1мин. У ребенка как бы внезапно отказывают ноги, и он падает. Формы атонических приступов: **астатические** (dropattack), **ограниченные билатеральные** атонические приступы (кивок, подгибание коленей), **ингибиторные** длительные приступы с постепенным нарастанием выраженности атонии. Продолжительность атонических приступов обычно невысока - около 1-2 с. Нередко атонический приступ предшествует миоклониям. Постприступная спутанность не характерна. Больной быстро начинает понимать и узнавать всех и также быстро восстанавливается способность стояния и ходьбы.

В 2001 г. опубликован проект новой классификации эпилептических приступов (табл. 2) и эпилептических синдромов (табл. 3). Данный проект пока не получил окончательного утверждения, но рекомендован в настоящее время для использования в клинической практике[19]. Классификация основана на классических представлениях о фокальных и генерализованных формах эпилепсии. Фокальные приступы и фокальные эпилептические синдромы диагностируются в том случае, если характер пароксизмов, данные электроэнцефалографии (ЭЭГ) и методы нейровизуализации подтверждают локальный генез эпилептических приступов. При генерализованных эпилептических приступах вовлечение обеих гемисфер происходит всегда билатерально и синхронно (одновременно). Согласно классификации пароксизмальные эпизоды диагностируются как эпилептические, если доказано их корковое происхождение вследствие возникновения гиперсинхронныхнейрональных разрядов. Диагноз эпилепсии устанавливается лишь в том

## ПРОЕКТ

случае, если эпилептические приступы повторяются и заболевание удовлетворяет дефиниции, приведенной выше.

В последней классификации введены существенные новшества, прежде всего терминологического плана. Термин “парциальные приступы и парциальные эпилепсии” заменен на “фокальные приступы и фокальные эпилепсии”. Произведена замена дефиниции “криптогенные формы” на “вероятно симптоматические формы”. В определении синдромов рекомендована замена слова “судороги” на “приступы”. Понятие “приступы” значительно шире “судорог”, и далеко не все приступы проявляются именно судорогами. Упразднено подразделение фокальных приступов на простые и сложные в зависимости от нарушения уровня сознания. Это связано с тем, что в большинстве случаев врачу не удается детально тестировать сознание пациента во время приступа, в связи с чем оценка уровня сознания всегда остается ориентировочной.

Достоинством классификации является разработка концепции детских эпилептических энцефалопатий. Подробно представлены рефлекторные приступы и рефлекторные формы эпилепсии. Описано много новых форм эпилепсии, как четко установленных, так и находящихся в процессе разработки.

Однако данная классификация весьма уязвима и вызывает много вопросов – в частности, отнесение таких приступов, как атонические, негативный миоклонус, атипичные абсансы и эпилептические спазмы, исключительно к генерализованным. В большинстве случаев эти приступы имеют фокальное начало, и в их основе нередко лежит феномен вторичной билатеральной синхронизации. В классификацию эпилептических синдромов не вошел синдром псевдоленнокса, встречающийся в педиатрической практике чаще синдрома Леннокса–Гасто.

# ПРОЕКТ

ТАБЛИЦА 2. ДОКЛАД КОМИССИИ ILAE ПО КЛАССИФИКАЦИИ И  
ТЕРМИНОЛОГИИ (2001г.)

КЛАССИФИКАЦИЯ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ	
<b>Самокупирующиеся приступы</b>	
<b>Генерализованные</b>	
Тонико-клонические (включая варианты начала с клонической или миоклонической фазы)	
Клонические (с легким тоническим компонентом или без него)	
Типичные абсансы	
Атипичные абсансы	
Миоклоническиеабсансы	
Тонические	
Эпилептические спазмы	
Эпилептический миоклонус	
Миоклонус век (с абсансами или без них)	
Миоклонически-атонические (миатонические)	
Негативный миоклонус	
Атонические	
Рефлекторные генерализованные	
<b>Фокальные</b>	
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	

## ПРОЕКТ

<b>Продолжающиеся приступы</b>
Генерализованный эпилептический статус
Статус генерализованных тонико-клонических приступов
Статус клонических приступов
Статус абсансов
Статус тонических приступов
Статус миоклонических приступов
<b>Фокальный эпилептический статус</b>
Кожевниковская эпилепсия
Продолженная аура
Статус лимбических приступов (психомоторный статус)
Гемиконвульсивный статус с гемипарезом
<b>Провоцирующие факторы при рефлекторных приступах</b>
Зрительные стимулы: мелькающий свет (желательно указать цвет), фотосенситивный паттерн, другие зрительные стимулы
Мыслительный процесс
Музыка
Еда
Выполнение движений
Соматосенсорные стимулы
Проприоцептивные стимулы
Чтение
Горячая вода
Резкий звук (стартл-приступы)

ТАБЛИЦА 3. КЛАССИФИКАЦИЯ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ (2001г.)

<b>Идиопатические фокальные эпилепсии младенчества и детства</b>
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)

# ПРОЕКТ

<b>Семейные (аутосомно-доминантные) фокальные эпилепсии</b>
Добропачественные семейные приступы новорожденных
Добропачественные семейные приступы младенчества
Аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия
Семейная височная эпилепсия
Семейная фокальная эпилепсия с вариабельным фокусом*
<b>Симптоматические (или вероятно симптоматические) фокальные эпилепсии</b>
<b>Лимбические эпилепсии</b>
Мезиальная височная эпилепсия с гиппокампальным склерозом
Мезиальная височная эпилепсия, обусловленная специфической этиологией
Другие формы определенной локализации и этиологии
<b>Неокортикальные эпилепсии</b>
Синдром Расмуссена
Гемиконвульсивно-гемиплегический синдром
Мигрирующие парциальные приступы раннего младенчества*
Другие формы определенной локализации и этиологии
<b>Идиопатические генерализованные эпилепсии</b>
Добропачественная миоклоническая эпилепсия младенчества
Эпилепсия с миоклонически-астатическими приступами
Детская абсанс - эпилепсия
Эпилепсия с миоклоническими абсансами
<b>Идиопатические генерализованные эпилепсии с вариабельным фенотипом</b>
Юношеская абсанс-эпилепсия
Юношеская миоклоническая эпилепсия
Эпилепсия с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами
Генерализованная эпилепсия с фебрильными приступами плюс*
<b>Рефлекторные эпилепсии</b>
Идиопатическая фотосенситивная затылочная эпилепсия
Другие формы эпилепсии с приступами, возникающими вследствие зрительной стимуляции
Первичная эпилепсия чтения
Стартл-эпилепсия

## ПРОЕКТ

### **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

### **Прогрессирующие миоклонус эпилепсии**

Специфические заболевания (типа болезней Лафора,

Унферрихта–Лундборга, нейронального щероидного липофусцинозаи др.)

### **Приступы, для обозначения которых дефиниция “эпилепсия”**

#### **необязательна**

Добропачественные 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)

\*Синдромы, находящиеся в процессе разработки.

# ПРОЕКТ

## VI. ЧАСТОТА

Согласно мировой статистике ежегодно регистрируемая заболеваемость эпилепсией составляет в среднем 70 на 100 тысяч населения. Дети, по мнению зарубежных исследователей составляют 18 % всех больных эпилепсией. Эпилепсия чаще встречается у детей до 15 лет, а также у лиц старше 65 лет. По данным Shorvon S., ежегодно регистрируемая заболеваемость эпилепсией в различных странах, исключая фебрильные судороги и единичные пароксизмы, варьирует от 20 до 120 случаев на 100 000 населения в год, в среднем 70 на 100 000 населения в год. Заболеваемость эпилепсией детей до 15 лет в разных странах мира обобщена Hauser A. (**таблица 4**).

ТАБЛИЦА 4. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЭПИЛЕПСИЕЙ ДЕТЕЙ ДО 15 ЛЕТ В РАЗЛИЧНЫХ СТРАНАХ МИРА (HAUSERA., 1995, В МОДИФИКАЦИИ)

Страна	Заболеваемость на 100 000 детей до 15 лет	Страна	Заболеваемость на 100 000 детей до 15 лет
Дания	39	Рочестер, США	55
Великобритания	52-70	Фарерские о-ва	86
Германия	50	Япония	63
Италия	80-100	Чили	114
Швеция	82	Эквадор	190
Норвегия	72		

Заболеваемость эпилепсией, как следует из таблицы, колеблется от 39 до 190 на 100 000 детей до 15 лет. Уровень распространенности (накопленной заболеваемости) широко варьирует – от 1,5 до 31 на 1000 населения. В исследовании, проведенном в Великобритании в 1983 г. D.Goodridge, S.Shorvon, распространенность определена как 20,3 на 1000 для больных, у которых наблюдался один афебрильный приступ, и 16,7 на 1000 для тех, у кого наблюдалось не менее двух приступов.

Распространенность эпилепсии в общей популяции большинства стран Европы, согласно ShorvonS., составляет 5-10 случаев на 1000 населения, тогда как распространенность судорог 17-20 случаев на 1000. Уровень распространенности активной эпилепсии – 4-6 на 1000 больных – подтвержден многими исследователями мира.

## ПРОЕКТ

Многолетние исследования показывают, что частота встречаемости конкретного типа эпилептических приступов также зависит от возраста. Так, миоклонические приступы чаще наблюдаются на первом году жизни - 10-5/100000. Частота встречаемости генерализованных тонико-клонических приступов на первом году жизни составляет 15 на 100000, в 10-65 лет – 10 на 100000, после 65 лет – 20 на 100000. Парциальные (фокальные) приступы наблюдаются с частотой 20 на 100000 от 1 до 65 лет, в более старшем возрасте их частота увеличивается до 40 на 100000. Абсансы имеют четкую зависимость от возраста и встречаются, главным образом, до 10 лет с частотой 11 на 100000.

В России около 800 тысяч детей и подростков страдают активной эпилепсией, 2/3 заболеваемости эпилепсией в нашей стране приходится именно на детский возраст. Заболеваемость эпилепсией в Санкт-Петербурге составила 1,56 на 1000 детского населения. У детей с эпилепсией в 81,9% случаев установлена генетическая природа заболевания.

# ПРОЕКТ

## VII. ЭТИОЛОГИЯ

Эпилепсия - полигенетическое заболевание, в возникновении и развитии которого важная роль отводится наследственному фактору, экзогенным причинам, сочетанному воздействию экзогенных причин и врожденной или приобретенной предрасположенности.

Типы наследования эпилепсии: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, полигенный). Полигенно наследуется предрасположение к эпилепсии. Имеются сведения о наличии у больных эпилепсией особенностей метаболизма (отклонения в водно-солевом балансе, кислотно-щелочном равновесии, углеводном, жировом, медиаторном обмене, в составе белковых фракций и др.), которые связывают с нейродеструктивными изменениями в центральной нервной системе и считают генетически детерминированными.

Эпилептические пароксизмы в структуре наследственно-дегенеративных поражений и врожденных аномалий мозга наблюдаются у 67% детей, возникают, как правило, на первом году жизни, бывают полиморфными и резистентными к терапии.

E.M.Bridge среди различных видов поражения головного мозга, выявленных у 742 детей, больных эпилепсией, в 12 % случаев наблюдал сосудистые окклюзии. Артериальные нарушения мозгового кровообращения у детей могут сопровождаться генерализованными или парциальными моторными приступами, за которыми развиваются, гемиплегия, гипертермия и нарушения сознания.

Артериовенозные мальформации являются причиной 30-50% геморрагических инсультов у детей. Приступы имеют склонность вначале быть парциальными, имея корковый характер, но часто становятся генерализованными и по характеру мало отличаются от приступов у взрослых. Артериовенозные мальформации наиболее часты в младенческом и детском возрасте и встречаются в 10 раз чаще, чем внутричерепные аневризмы.

Эпилептические приступы - один из наиболее значимых симптомов туберозного склероза и других факоматозов.

Занимая ведущее место в структуре неврологической патологии, перинатальное поражение центральной нервной системы нередко способствует развитию пароксизмальных расстройств сознания у детей как эпилептического, так и неэпилептического характера. Перинатальное повреждение мозга, как правило, имеет многофакторную природу (внутриутробная гипоксия плода, асфиксия и травма в родах,

## ПРОЕКТ

инфекции и др.) и может привести к поражению мозга разной степени (от биохимических нарушений до грубых аномалий развития).

Одним из факторов риска, способствующих проявлению наследственной предрасположенности к эпилепсии и детским судорогам неэпилептического характера и ухудшающих их течение, является аллергия. Частота аллергических реакций у больных эпилепсией и их родственников достоверно выше, чем в популяции. Инфекционно-аллергические энцефалиты в 25,2% случаев расцениваются как основная причина судорог у детей. Судорожный синдром может развиваться как проявление аллергии, и поэтому в таких случаях необходимо проводить дифференциальную диагностику с эпилепсией. Аллергические судорожные пароксизмы обычно сочетаются с другими проявлениями аллергии (ринит, конъюнктивит, сыпь и т.д.).

Постнатальные травмы в качестве этиологического фактора судорожного синдрома у детей составляют по данным литературы 5,7-17,2%.

У родителей, злоупотребляющих алкоголем, в  $32,6 \pm 5\%$  случаев дети могут страдать эпилепсией.

Эпилептические пароксизмы при опухолях головного мозга обнаруживают у 7,2% детей, причем в подкорковых областях лобных и височных долей опухоли глиальной природы могут длительно (несколько лет) проявлять себя только эпилептическими приступами.

В раннем детстве как этиологический фактор пароксизмальных расстройств сознания опухоли, по-видимому, не имеют большого значения.

К более редким причинам судорог у детей можно также отнести прием матерью наркотиков во время беременности, рентгеновское облучение беременных и детей.

## VIII. ПАТОГЕНЕЗ

В настоящее время считается, что эпилептогенез развивается на уровне нейроглиального комплекса при определяющей роли эпилептического нейрона. Существенная роль отводится мембранам, а также разным нарушениям внутриклеточного и межклеточного метаболизма. Существует мнение, что генетические, эндогенные и экзогенные факторы способствуют развитию одних и тех же механизмов возникновения и развития эпилепсии, проявляющихся «зарядкой» и «разрядкой» популяции эпилептического комплекса нейрон-глия при адекватном кровоснабжении. Образование (генерацию) эпилептической активности связывают преимущественно с нейронами, а

## ПРОЕКТ

распространение (генерализацию) – с дендритами и мембранами. Взаимоотношение этих процессов, по-видимому, определяет клинику эпилептического приступа.

У детей до трехлетнего возраста эпилептический фокус в 22.9% случаев находится в коре головного мозга, в 7.3% случаев – в мозговом стволе. Не исключено, что в детском возрасте в формировании эпилептического приступа участвует вся центральная нервная система, а не отдельные ее структуры. Генерализация эпилептического разряда в коре осуществляется через гиппокамп и гипоталамус, а некоторые ядра зрительного бугра, среднего мозга, каудальных отделов ретикулярной формации и хвостатого ядра оказывает тормозное влияние на нейроны в эпилептическом очаге.

Известно, что созревание различных полей коры головного мозга происходит неравномерно, начинаясь от перисильвьевской области, распространяется на задние отделы, особенно затылочные области, в последнюю очередь созревают лобные зоны. Этим объясняют, что лобная эпилепсия может дебютировать позже, чем затылочная при одной и той же этиологии.

Тяжесть течения при некоторых типах детских эпилепсий объясняют сочетанием приступов с продолженной межприступной пароксизмальной активностью, способствующей ухудшению не только когнитивных, но и других функций головного мозга. Такая пароксизмальная активность больше выражена во сне, чем при бодрствовании. Это обстоятельство используется в ЭЭГ мониторинге.

Постепенно к двум годам формируется миелинизация в обоих полушариях, возникает синхронизация по обоим полушариям головного мозга и, вместо гипсаритмии у детей первого года жизни, формируется спайк-волновая активность.

Правое полушарие созревает быстрее левого, поэтому у детей оно страдает реже, чем левое.

В конце беременности у плода и в первые недели жизни ребенка концентрация внутриклеточных хлоридов снижается из-за незрелости полного насоса мембраны. При недостатке деятельности транспортеров глутамата открытие каналов хлора приводит к возбуждению, что способствует формированию миоклонической эпилепсии.

В отношении патогенеза эпилепсии в настоящее время наиболее признанными являются миграционная и биохимические теории. У больных эпилепсией и их близайших родственников находят отклонение в водно-солевом балансе, кислотно-основном состоянии, углеводном, жировом, медиаторном обмене, в составе белковых фракций и др.

Особое значение придается роли медиаторов (ГАМК, серотонину, кинуренинам и др.), состоянию мембран нейронов, их проницаемости. Существует теория наличия в

## ПРОЕКТ

организме системы эндогенных конвульсантов и антиконвульсантов, дисбаланс которых может приводить к развитию болезни. Роль триггерного пускового фактора в развитии такого дисбаланса могут играть инфекции, травмы и другие неблагоприятные факторы.

В последние годы все более обосновано высказывается предположение об аутоиммунной природе эпилепсии и эпилептических синдромов. Правомерность такого предположения подтверждается выявлением аутоантител к нейроантителам в крови больных эпилепсией. Нейроиммунные процессы возникают, как правило, вторично и являются одним из патогенетических механизмов прогрессирования заболевания.

Одной из наиболее распространенных точек зрения на механизм развития эпилепсии является гипотеза о нарушении баланса между возбуждающим медиатором – глутаматом и тормозным медиатором – ГАМК. Определение количества глутамата и ГАМК в биологических жидкостях, посмертных препаратах и биоптатах мозга подтверждают эту концепцию.

При блоке глутаминсинтетазы возникает избыток аммиака, вызывающий нарушение проведения электрического импульса, деструкцию белков, нарушение осморегуляции и проницаемости мембран.

В настоящее время одной из основных причин поражения нервных клеток считается активация «глутаматного каскада» при высвобождении избыточного глутамата из поврежденных окончаний пресинаптических нейронов в межклеточное пространство. Нарушение захвата глутамата астроглией приводит к накоплению глутамата, перевозбуждению глутаматных рецепторов, активации  $Na^+$  - и  $Ca^{2+}$  - каналов. Это в свою очередь способствует высвобождению  $Ca^{2+}$  из внутриклеточного депо и активизации ряда ферментов (фосфолипазы, ксантиноксидазы, протеазы, калпаина), накоплению арахидоновой кислоты, усилинию процесса перекисного окисления липидов и деструкции клеточных мембран.

Известно, что ГАМК-ergicические нейроны разнообразны в анатомическом строении и способны блокировать или ограничивать распространение судорожной активности. Об активации ГАМК-ergicических систем в течение фокальной судорожной активности свидетельствует увеличение экстрацеллюлярной концентрации ГАМК в очаге или в контролатеральной коре. Ослабление ГАМК модулирующих процессов приводит к судорогам.

Аноксические повреждения нейронов приводят к нейродегенеративным нарушениям, значительному выбросу медиаторов, активации глутаматных рецепторов и развитию эпилепсии.

## ПРОЕКТ

Другими причинами возникновения эпилептических приступов могут быть изменения концентрации Н-ионов, ацетилхолина, серотонина, изменение проницаемости К-каналов. При судорогах в холинергических структурах обнаруживается уменьшение содержания ацетилхолина и увеличение активности холинэстераз, снижение содержания РНК. Различные варианты дисфункцииmonoаминергических систем, вырабатывающих и утилизирующих адреналин, норадреналин, дофамин, серотонин оказывают влияние на мозг и могут провоцировать судороги.

Недостаточность тормозных медиаторов глицина и таурина также повышает эпилептическую активность мозга.

В формировании эпилептогенеза придается значение изменению проницаемости мембран, мембранным ганглиозидам, липидным компонентам нейрональных мембран перекисному окислению липидов.

Перекисное окисление липидов, являющееся универсальной свободнорадикальной реакцией, протекающей во всех биологических мембранах. Перекисное окисление липидов - играет важную роль в осуществлении физиологических процессов сохранения внутриклеточного гомеостаза. Однако усиление перекисного окисления липидов, возникающее при различных повреждениях клетки, может приобретать значение патогенного фактора.

Особое значение процессы свободнорадикального окисления и перекисное окисление липидов имеют при мозговой патологии. Ткань мозга наиболее подвержена воздействию свободных радикалов из-за ее значительного липидного компонента. Уровень защитных антиоксидантных ферментов мозговой ткани низкий. Вместе с генерацией активных форм кислорода в биоэнергетических и специфических нейрохимических процессах это создает условия для окисления как мембранных липидов, так и белков и нуклеиновых кислот.

В результате активации перекисного окисления липидов изменяется число и сродство мембранных рецепторов к нейромедиаторам и фармакологическим препаратам, нарушается работа ионных насосов и сопряжение рецепторов с ферментными системами реализующими клеточный ответ. Также следует учитывать важность расстройств нейромедиаторных функций, возникающих в мозге под влиянием перекисного окисления липидов. Принимая во внимание существенную роль повреждения серотонинергической системы в формировании эпилептического процесса, удается проследить модифицирующее влияние на нее активации перекисного окисления липидов.

## ПРОЕКТ

При обсуждении молекулярных механизмов развития и подавления эпилептической активности немалая роль отводится так называемой мембранный теории эпилептогенеза. Согласно теории триггерным фактором эпилептизации нейронов могут быть структурные перестройки нейрональных мембран, в том числе синаптических мембран, которые индуцируют обратимую инактивацию ионных насосов и активацию ионных каналов. В результате этого развивается длительная и стойкая деполяризация мембран нейронов, в частности, мембран нервных окончаний, приводящая к патологической гиперактивности нейронов. Различные стрессоры (электроток, звук, специфические эпилептогенные агенты), обладающие деполяризующим действием на мембранны путем изменения ее ионной проводимости, могут вызывать эпилептический "разряд" нейронов, который связан через мембрану нейронов с перемещением потенциалобразующих по градиенту.

При эпилептической активности в головном мозге очевиден ионный дисбаланс, одной из причин которого является нарушение мембранный проницаемости и работы энергозависимых ионных насосов. Изменения вне- и внутриклеточного содержания ионов поддерживают патологическую гиперактивность и проявляются спонтанной "разрядной" и "зарядкой" нейронов. Стабилизация клеточных мембран с помощью лекарственных средств в ряде случаев позволяет нормализовать ее проницаемость для ионов и снизить патологическую деполяризацию нейронов головного мозга.

Одним из механизмов эпилептогенеза считается накопление в ткани мозга свободного аммиака. Установлена взаимосвязь и взаимозависимость энергетического обмена с обменом аммиака, существует также и белковая система связывания аммиака: радикалы аминокислот, входящих в полипептидную цепь белка, свободны и по ним легко осуществляются те или иные химические реакции, в том числе амидирование белков.

Система аммиак-глутаминовая кислота участвует в деполяризации мембран тканей мозга, тем самым регулируя процессы возбуждения и торможения. Этот процесс осуществляется через систему нейрон-нейроглия. В нейроне образуются ионы аммония и такие медиаторы, как ГАМК и глутамат, которые могут пассивно или активно проникать в глию. Нейроглия регулирует постоянство не только ионного, но и медиаторного состава внеклеточной среды. Основной фонд ГАМК, глутамата и ферментов их синтеза локализован в нейронах, в частности в нервных окончаниях, а основной фонд глутамина – в глии. После постсинаптического действия часть глутамата может захватываться глией, где глутаминовая кислота превращается в глутамин, который затем переносится в нейрон. В нейронах глутамин превращается в глутамат в ходе реакции освобождения аммиака,

## ПРОЕКТ

который в виде ионов аммония может регулировать обмен аминокислот в системе нейрон-нейроглия.

Изучению состояния мозгового кровообращения при эпилепсии посвящено значительное число как клинических, так и экспериментальных работ, в которых анализировались изменения просвета сосудов, интенсивность тотального, регионарного и локального кровотока, взаимосвязь метаболизма и кровоснабжения головного мозга.

Известны факты повышения уровня пароксизмальной готовности головного мозга при хронической дисциркуляторной гипоксии нейронов, возникновение эпилептического синдрома при острых церебральных заболеваниях, после острого нарушения мозгового кровообращения.

Имеются данные, свидетельствующие о том, что гемодинамические изменения в межприступном периоде эпилепсии проявляются снижением кровотока, наиболее выраженным в эпилептогенном очаге. Отмечено увеличение кровотока непосредственно перед приступом, во время него и спустя один час после приступа. Обращается внимание на возможность компенсаторной интенсификации гемоциркуляции в эпилептическом фокусе. Доказано в экспериментах, что увеличение локального мозгового кровотока происходит после введения животным ликвора больных эпилепсией.

Важным последствием приступа считается несоответствие церебрального метаболизма и кровотока. Несмотря на увеличение кровоснабжения, метаболизм превышает возможности сосудистого обеспечения, возникающее несоответствие между потребностями мозга и характером кровотока, максимально выраженное в области эпилептического очага, играет важную роль в механизмах возникновения симптомов выпадения, развивающихся во время приступа и сохраняющихся определенное время после него, таких как паралич Тодда, афатические явления, выпадение обоняния или вкуса.

Развитие эпилептогенеза обусловлено нарушением метаболизма в нервной ткани под влиянием разных этиологических факторов. Ранее отмечалось, что эти особенности метаболизма могут быть генетически детерминированными, врожденными и приобретенными. В частности, при алиментарном или генетически обусловленном недостатке витамина В<sub>6</sub> нарушается синтез аминокислот, в том числе триптофана. Нарушение обмена триптофана приводит к снижению серотонина - тормозного медиатора центральной нервной системы в крови и в головном мозге, играющего важную роль в регуляции возбудимости нейронов и распространении эпилептических разрядов.

## ПРОЕКТ

О механизмах, приводящих к развитию злокачественных эпилепсий раннего возраста, таких как инфантильные спазмы, синдром Леннокса-Гасто, прогрессирующая миоклоническая эпилепсия известно немного. Особенности развивающегося мозга значительно затрудняют распознавание молекулярных и клеточных изменений, являющихся патогенетически значимыми. Но сходство клинических проявлений позволяет думать о единых специфических механизмах развития данных заболеваний. В частности, рассматриваются три основные теории развития катастрофических форм эпилепсии у детей: теория кортикотропин-релизинг гормона, N-метил-D-аспартата, серотонин-кинуренина.

Использование позитронно-эмиссионной томографии показало первое прямое функциональное подтверждение, что подкорковые структуры мозга (ствол и базальные ганглии) вовлечены в патогенез инфантильных спазмов.

Метаболизм в базальных ганглиях и стволе у пациентов с инфантильными спазмами усилен независимо от степени или типа коркового повреждения. Эти закономерности не выявлены при других видах эпилепсии.

В последние годы установлены новые факты в обосновании функционирования в центральной нервной системе автономной иммунной системы, хотя длительное время считалось, что таковая отсутствует. Возможность образования аутоантител к ткани мозга доказана работами многих авторов не только в эксперименте, но и у больных с разными заболеваниями центральной нервной системы. Наряду с антителами, взаимодействующими с мозговыми липоидами, у больных в сыворотке крови находили антитела к белковым антигенным веществам мозга. В развитии аутоиммунных механизмов при поражении нервной системы имеет значение изоляция здорового мозга от лимфоидной ткани. Нарушение такой иммунологической изоляции может привести к

Проведенные в последнее десятилетие исследования показывают, что в центральной нервной системе функционируют три морфологически и функционально, отличающиеся системы клеток и синтезируемых ими веществ. Первая система представлена лимфоидными клетками (Т- и В-лимфоциты и их субпопуляции, естественные киллеры, моноциты, макрофаги). Вторая система представлена нелимфоидными клетками нервной системы: клетки микроглии, астроциты, олигодендроциты. К третьей системе относятся гуморальные факторы, биологически активные вещества медиаторы, пептиды, цитокины и другие. Сложные взаимодействия лимфоидных и нелимфоидных клеток иммунной и нервной систем, при сохранении функции гематоэнцефалического барьера, осуществляются с помощью различных

## ПРОЕКТ

цитокинов (низкомолекулярных белков), синтезируемых клетками указанных систем и свободно проходящих через неповрежденный гематоэнцефалический барьер в обоих направлениях. Вышеприведенные данные меняют представления об относительной роли мозга в иммунитете и дают основание считать, что мозг, помимо уже известных сложных психических функций, обладая высокоэффективным набором лимфоидных и нелимфоидных клеточных элементов и их продуктов, осуществляет иммунные функции, участвует в генерации и регуляции иммунных ответов центральной нервной системы и общей иммунной системы организма.

В крови и ликворе больных эпилепсией, в том числе и у детей, находят антитела к разным структурам мозга и мозговые антигены. Аутоиммунные сдвиги обнаруживаются не только у больных эпилепсией (противомозговые антитела - у 7,7%, аутоантиген мозга - у 30,8%), но и у их родственников (28,5%).

Противомозговые антитела изменяют биоэлектрическую активность мозга и могут способствовать формированию эпилептической активности.

У больных эпилепсией находят изменения как клеточного, так и гуморального иммунитета. К ним относятся уменьшение числа Т-лимфоцитов и увеличение В-клеток в спинномозговой жидкости и крови, снижение спонтанного и повышение комплементарного розеткообразования, снижение иммуноглобулинов всех классов. Последнее связывают с лечением некоторыми антиконвульсантами. По-видимому, иммунные нарушения при эпилепсии по своему происхождению могут иметь несколько вариантов: аутоиммунные, генетически детерминированные иммунодефициты, приобретенные иммунодефициты как патогенетический механизм болезни и лекарственные.

Склонность к развитию аутоиммунных и других иммунологических заболеваний в основном определяется HLA системой. Взаимоотношения между различными формами эпилепсии, аутоиммунными заболеваниями, в частности системной красной волчанкой, и некоторыми иммунными аномалиями (дефицит IgA) определяются общей генетической предрасположенностью. Гены главного комплекса гистосовместимости и первичного иммунодефицита IgA локализованы на 6 хромосоме, там же локализован ген ювенильной миоклонической эпилепсии. Дети с селективным дефицитом IgA имеют аллели HLA-A1, B8, DR2, а пациенты с системной красной волчанкой - HLA-DR3. При HLA-типировании у 39,5% пациентов с ювенильной миоклонической эпилепсией выявлено повышение встречаемости аллели HLA-DRW 13 (W6), 55% больных с криптогенным синдромом Леннакса-Гасто имели повышение частоты встречаемости аллели HLA-DR5 и снижение

## ПРОЕКТ

HLA-DR4. При анализе семейных случаев с генерализованными формами эпилепсии в 89% отмечено статистически значимое повышение встречаемости аллели HLA-A2.

Современные данные нейрохимии, нейроиммунологии свидетельствуют о тесной взаимосвязи и взаимодействии нервной и иммунной систем. Регулирующее влияние на иммунный ответ оказывают гипоталамус, гиппокамп и ретикулярная формация. Разрушение переднего гипоталамуса снижает функциональную активность клеточного иммунитета, влияет на синтез антител, нарушает систему комплемента, угнетает фагоцитоз. Повреждение гипоталамуса, ретикулярной формации ведет к инволюции тимуса, нарушению строения селезенки и лимфатических узлов. Иммунная система в свою очередь осуществляет контроль за развитием нейроэндокринных центров гипоталамуса. Двусторонняя передача осуществляется нейропептидами, гормонами, медиаторами иммунитета. При нарушении нормальных взаимоотношений между системами возможен нейроиммунный конфликт, с развитием дисфункции иммунной и нервной систем.

У 50% больных симптоматической эпилепсией проницаемость гематоэнцефалического барьера выше нормы.

Иммунные нарушения играют существенную роль в патогенезе ряда неврологических заболеваний, сопровождающихся эпилептическим синдромом. Нередко они определяют течение основного заболевания. Примером таких заболеваний может служить синдром Веста, который сопровождается значительными аутоиммунными нарушениями в ЦНС и высоким уровнем антител к основному белку миелина. Одним из проявлений хронического прогрессирующего энцефалита Расмуссена является парциальная эпилепсия continua. В сыворотке крови у этих больных обнаруживаются антитела к глутаматным рецепторам. Известно, что аутоиммунные процессы лежат в основе лейкоэнцефалитов, которые характеризуются прогредиентным течением, полиморфизмом клиники и эпилептическими приступами.

Вероятность развития и разнообразие форм эпилепсии у детей объясняется особенностями нейротрансмиссии, соотношениями возбуждающих и тормозных синапсов, участием разных структур головного мозга, состоянием межструктурных связей и миелинизации в разные возрастные периоды. Наиболее тяжелые эпилептические синдромы возникают у детей (в период созревания головного мозга). В их этиологии и патогенезе ведущее значение имеют генетика и повреждения мозга.

# ПРОЕКТ

## IX. ВАЖНЫЕ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ ДЕТСКОГО И ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА

КРИПТОГЕННЫЕ И/ИЛИ СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ ЭПИЛЕПСИИ				
Эпилептический синдром	Возраст дебюта	Виды приступов	ЭЭГ-паттерны	Препарат выбора
Синдром Веста	1-ый год жизни (пик в 3-7 мес.)	инфантильные спазмы	гипсаритмия (рекиевые высокоамплитудные спайки и медленные волны)	валпроаты, ламотриджин, топамакс; синактен-депо
Синдром Леннокса-Гасто	1-8 лет с пиком (пик в 3-5 лет)	тонические, атипичные абсансы, <b>атонические</b> , миоклонические, тонико-клонические судорожные приступы, различные типы парциальные	диффузные комplexы пик-медленная волна	валпроаты, ламотриджин, топамакс
Эпилепсия с миоклоническими-астатическими приступами (Синдром Дузе)	7 мес. – 5 лет, (пик в 1-3 года)	миоклонически-астатические, миоклонические, абсансы, тонико-клонические, типичные абсансы	генерализованная пик- и полипик-волновая активность с частотой 3 Гц	валпроаты + ламотриджин; валпроаты + бензодиазепины
Эпилепсия с миоклоническими абсансами (Синдром Тассинари)	1-12 лет	миоклонические абсансы		
Ранняя миоклоническая энцефалопатия (синдром Айкарди)	в первые 28 дней	миоклонические		валпроаты, карбамазепины
Ранняя младенческая эпилептиформная энцефалопатия с паттерном «вспышка-угнетение» на ЭЭГ (синдром Отахара)	до 3 мес.	тонические спазмы	«вспышка-угнетение»	валпроаты, фенобарбитал
ФОРМЫ ЭПИЛЕПСИИ, ИМЕЮЩИЕ КАК ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЕ, ТАК И ПАРЦИАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ				
Неонатальные судороги	Первые 4 недели жизни (пик в	скрытые, тонические, клонические, миоклонические		фенобарбитал, фенитоин,

## ПРОЕКТ

	48-72 часа)			
Тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества (синдром Драве)	1-ый	миоклонические приступы, тонико-клонические, парциальные		
Электрический эпилептический статус медленного сна (EFES-синдром)	8 мес.-12 лет	парциальные моторные, альтернирующие гемиконвульсии, атонические, атипичные абсансы, тонико-клонические	в фазу медленного сна: продолженная пик-волновая эпилептифорная активность; в фазу быстрого сна: короткие разряды пик-волн	валъпроаты, бензодиазепины, синактен-депо
Приобретенная эпилептическая афазия (синдром Ландау-Клеффнера)	3-8 лет (пик в 4-6 лет)	простые и сложные парциальные; редко атонические, миоклонические.	мультирегиональные изменения; электрический эпилептический статус в фазу медленного сна	депакин + топирамат, депакин + ламотриджин, депакин+бензодиазепины
<b>СПЕЦИФИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ</b>				
Фебрильные судороги простые	6 мес – 5 лет	тонические, тонико-клонические	нет эпилептиформных изменений	–
Фебрильные судороги сложные	до 1 года или старше 5 лет	очаговый характер приступа	наличие эпилептиформной активности	валъпролевая кислота или фенобарбитал
<b>ИДИОПАТИЧЕСКИЕ ПАРЦИАЛЬНЫЕ ПРИСТУПЫ</b>				
Роландическая эпилепсия	3-14 лет	гемифациальные, фарингооральные, брахиофациальные,	бифазные комплексы по типу QRSв центрально-височной области	

# ПРОЕКТ

## Х. ДИАГНОСТИКА

Для определения наличия у пациента эпилептических приступов необходимо уточнить тип приступов. Для этого особенно важен сбор анамнеза. Уточняющие вопросы о состоянии приступе должны быть заданы самому больному и свидетелям, наблюдавшим его (**таблица 5**).

ТАБЛИЦА 5. ВОПРОСЫ, КОТОРЫЕ СЛЕДУЕТ ЗАДАТЬ ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ ПРИСТУП (Мументалер М., Маттле Х., 2009)

<b>Непосредственно после эпизода:</b>
Были ли предвестники?
Была ли амнезия?
Была ли потеря сознания?
Как пациент приходил в сознание?
Была ли усталость после приступа?
Есть ли повреждения после травмы?
Есть ли прикус языка?
Было ли непроизвольное мочеиспускание/дефекация?
Какие могли быть провоцирующие факторы?
<b>При наличии приступа в анамнезе:</b>
Была ли в семье эпилепсия?
Для выяснения этиологии приступа:
- Была ли родовая травма (леворукость, замедленное психомоторное развитие)
- Менингит, энцефалит?
- Черепно-мозговая травма?
Были ли раньше расстройства сознания?
- Фебрильные судороги в раннем детстве?
- Обмороки?
- Ночнойэнурез (приочных генерализованных приступах)?
- Эпизоды сумеречных состояний (при парциальных сложных приступах и déjà vu)
Если раньше были эпилептические приступы:
- Когда был первый приступ?
- Когда последний?
- Как часто они бывают?
- Какие симптомы характерны?
- Делали ли ЭЭГ? Какие результаты?
- Противоэпилептические препараты: какие? Какая доза? Регулярно ли принимает?
- Какова эффективность? Побочное действие?

## ПРОЕКТ

При обследовании пациента непосредственно во время приступа рекомендуется прежде всего обратить внимание на признаки, приведенные в **таблице 6**.

ТАБЛИЦА 6. ДАННЫЕ ОСМОТРА И ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТА С ЭПИЛЕПТИЧЕСКИМ ПРИСТУПОМ (Мументалер М., Маттле Х., 2009)

<b>Доказательства эпилептической природы приступа:</b>	
<b>Данные осмотра:</b>	
- прикусывание языка	
- непроизвольное мочеиспускание/дефекация	
- кровоизлияние в конъюнктиву	
- внешние проявления	
- переломы костей	
- вывих плеча	
<b>Данные лабораторного исследования</b>	
- повышение уровня СОЭ	
- повышение уровня пролактина (в течение нескольких минут после приступа)	
<b>Выяснение причины эпилепсии:</b>	
<b>Данные осмотра:</b>	
- очаговые неврологические симптомы при структурных поражениях головного мозга	
- признаки повышения внутричерепного давления	
- психические изменения	
- возможны соматические заболевания	
<b>Дополнительные исследования:</b>	
- КТ	
- ЭЭГ спустя 24 часа и более после приступа (в раннем постиктальном периоде возможны неспецифические изменения)	

При установленном диагнозе эпилепсии течение болезни можно оценить с помощью вопросов, приведенных в **таблице 7**.

ТАБЛИЦА 7. ВОПРОСЫ, ЗАДАВАЕМЫЕ ПРИ ИЗВЕСТНОМ ДИАГНОЗЕ ЭПИЛЕПСИЯ  
(Мументалер М., Маттле Х., 2009)

<b>Семейный анамнез</b>
<b>Указания на приобретенное поражение головного мозга:</b>
Патология в родах?
Черепно-мозговая травма?
Менингиты, энцефалиты?
<b>Приступообразные состояния в анамнезе:</b>
Фебрильные судороги
Ночной энурез (может быть признаком ночных приступов)
<b>Особенности приступов</b>
Когда был первый приступ?
Когда был последний приступ?
Средняя частота?
Провоцирующие факторы:

## ПРОЕКТ

- недосыпание?
- алкоголь
- зрительные стимулы (телевизор)?
- Характер приступов:
- аура?
- потеря сознания?
- двигательные феномены?
- начало с определенной части тела?
- прикус языка?
- другие повреждения?
- нарушения функции сфинктеров?
- амнезия?
- постиктальная фаза?
- постиктальные парезы?

Антиэпилептические препараты:

Какие?

В каких дозах?

Какова эффективность?

Побочное действие?

## ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ЭПИЛЕПСИИ

В обследовании детей с судорожными пароксизмами важное диагностическое значение сохраняет электроэнцефалография, позволяющая выявить особенности функционального состояния мозга.

Первичный диагноз эпилепсии ставится на основании клинико-анамнестических данных, но ЭЭГ играет ведущую роль в диагностике эпилепсии. Однако отсутствие изменений на рутинной ЭЭГ не исключает диагноз эпилепсии.

Цель электроэнцефалографического исследования - выявление интериктальной (межприступной) активности и локализации области интериктальной активности и (или) иктальной (во время приступа) активности. ЭЭГ помогает определить тип приступа, форму эпилепсии.

Рутинная ЭЭГ у пациентов с эпилепсией может не выявить эпилептиформную активность примерно в 50% случаев. Поэтому необходимо проводить активационные процедуры, такие как гипервентиляция, фотостимуляция, сон и депривация сна. Запись ЭЭГ во время сна особенно информативна при подозрении на эпилепсию с парциальными приступами или синдромом детской эпилепсии с центротемпоральными спайками. Гипсаритмия при синдроме Веста является ЭЭГ паттерном, который изменяется при бодрствовании и во время сна. Использование активирующих процедур позволяет выявлять патологию примерно у 90% пациентов. Если рутинная ЭЭГ и ЭЭГ после

## ПРОЕКТ

депривации сна не выявили патологии, то может применяться длительный ЭЭГ-мониторинг, который увеличивает диагностические возможности исследования межприступных и/или приступных изменений.

С целью специфической дифференциальной диагностики при исследовании проводится ЭКГ-мониторинг и мониторинг других параметров, таких как дыхание и мышечная активность (полиграфическая запись).

### **ЭЭГ детей первого года жизни в норме**

**ЭЭГ новорожденного.** Полиморфный уплощенный характер. Медленные колебания (1-3/с). Амплитуда – не более 10 мкВ. Максимальная амплитуда в центральных областях.

**ЭЭГ в 2-3 месяца.** Увеличение амплитуды до 50 мкВ и формирование ритмической активности 4-6/с, фокусирующейся в затылочных и центральных областях

**ЭЭГ в 6 месяцев.**

1. Частота 5 Гц, амплитуда до 50 мкВ

В затылочных областях 6-8 колбаний в секунду

2. Генерализованный тета-ритм, связанный с активностью подкорковых структур.

- Онтогенетический вариант альфа-ритма в затылочных областях (реактивность к световым раздражителям при закрытых глазах до 50-100 мкВ)
- Роландический мю-ритм, связанный с сенсомоторным анализатором 7-8/с 20-50мкВ выражен при открытых глазах
- Диффузная тета-и дельта активность является вариантом нормы
- При положительных эмоциональных реакциях во всех областях коры регистрируются тета-ритм до 150-200 мкВ
- Звук и свет, тактильные раздражители – уплощение ритма.

**ЭЭГ в 12 месяцев.** В затылочных областях колебания незрелого альфа-ритма 6-9/с, который доминирует в правом полушарии. Мю-ритм - то в левом, то в правом полушарии. Тета- и дельта –волны регистрируются в центральных областях коры.

### **ЭЭГ детей 1-3 лет в норме**

- Активность доминирует в задних отделах (альфа) не ниже 20 мкВ
- Диффузные дельта волны
- Тета-волны в виде высокоамплитудных ритмических групп колебаний в центральных отделах
- Усиленная бета-активность

## ПРОЕКТ

- Снижена функциональная активность передних отделов до 3 лет
- Полифазные потенциалы – сочетание альфа-волны с предшествующим или последующим за ней медленным колебанием (от 1 до 64 в 100 с 50-100 мкВ). При открытых глазах- подавление полифазных потенциалов.
- Slow posterior rhythm -2,5-4,5/с в каудальных отделах мозга
- При гипервентиляции появление неритмических медленных колебаний у 70% детей.

### ЭЭГ детей 4-6 лет в норме

- Альфа-ритм вариабелен, 8,5-9,5/с, амплитуда от 30 до 50 мкВ, имеет заостренную конфигурацию, асимметрия достигает 20%
- Доминируют медленные колебания -тета-волны от 4 до 6/с.
- Дельта-волны не должны быть локальными
- Выражен альфа-ритм-супернорма у 18% детей
- Альфа доминирует и сочетается с тета ритмом, доминирующим в передних отделах коры у 40% детей
- Полиморфная кривая – единичные альфа, диффузно – тета и дельта волны у 33% детей
- Высокоамплитудные колебания, преимущественно в центральных и теменных областях коры (4-7/с), но до 100-150 мкВ, билатеральные, веретенообразные (похожи на веретена сна), связанные с активностью стволовых структур
- Полифазные потенциалы встречаются у 70% детей
- Синусоидальные ритмические медленные волны 2,4-4,5/с до 100 мкВ у 40% детей (SPR). При открытых глазах -депрессия SPR в 2-10% записи в затылочных областях
- Бета-ритм 10-20 мкВ
- Увеличение функциональной активности передних областей коры
- Реакция активации (свет, звук) в виде экзальтации медленного ритма максимально в затылочных областях
- При гипервентиляции выявляется диффузная ритмическая медленно-волновая активность до 4/с (bulbup) в затылочно-теменных областях коры

# ПРОЕКТ

## ЭЭГ детей 7-9 лет в норме

- Созревание альфа-ритма проявляется его учащением до 10,5/с и регулярностью, амплитудой до 100 мкВ, в среднем 50 МкВ, доминирует справа в затылочно-теменном отведении, асимметрия не более 20%
- В центральных отделах у 10% детей- мю-ритм, депрессия при проприоцептивных раздражителях
- Усиление полифазных потенциалов, особенно у девочек
- SPR не более 2% записи
- Тип ЭЭГ с четким альфа ритмом у 33% детей
- Сочетание альфа-ритма в затылочно-теменных отделах с медленными колебаниями тета-диапазона в центральных отделах
- Полиморфный тип ЭЭГ
- Реакция активации (свет, звук) в виде депрессии и десинхронизации коркового ритма
- Реакция усвоения ритма

## Эпилептические паттерны (Кливлендская классификация ЭЭГ)

- Пик.
- Острая волна.
- Комплекс «пик-волна»
- Полипики.
- Добропачественные эпилептические разряды детского возраста.
- Медленные комплексы «пик-волна» (2,5 и менее Гц).
- Комплексы «пик-волна» (не менее 3 Гц).
- Гипсаритмия.
- Фотопараксизмальная реакция.
- ЭЭГ-паттерн приступа (указать тип приступа).
- ЭЭГ-паттерн эпилептического статуса.

## Локализация.

- Генерализованный характер (в обоих полушариях диффузно).
- Генерализованный с максимумом патологических изменений (указать зону).
- Фокальные.
- Мультифокальные.

## ПРОЕКТ

- Региональные.
- Мультирегиональные.
- Латерализованные (одно полушарие, но не одна доля).
- Нелокализованные (только для приступной ЭЭГ).

### *Функциональные нагрузки.*

- Фотостимуляция.
- Гипервентиляция.
- Депривация сна.

### *Фотостимуляция.*

- Активирует генерализованные эпилептические изменения.
- Особенно информативна при первичных генерализованных формах эпилепсии.
- Пробу целесообразно проводить при открытых и закрытых глазах, закрывание глаз при фотостимуляции усиливает эпилептические изменения.
- Изменения на ЭЭГ могут быть генетически детерминированы и встречаются у здоровых людей.

### *Гипервентиляция.*

- Провоцирует аблсансы у детей (Форстер, 1924 год).
- Вызывает генерализованные эпилептические изменения.
- Активирует фокальные эпилептические изменения (до 10 % пациентов с парциальными приступами).
- Нейрональные изменения обусловлены гипокапнической церебральной вазоконстрикцией.

### *Депривация сна.*

- Используется при отсутствии достаточной информации после первичной ЭЭГ.
- Выявляет эпилептические изменения на ЭЭГ как при парциальных, так и при генерализованных приступах у пациентов всех возрастных групп.
- Не разработана общепринятая методика проведения, нерешенными остаются вопросы: какой тип депривации лучше – всю ночь или половину, как долго необходимо записывать ЭЭГ после депривации сна.

### *Интериктальное (межприступное) ЭЭГ.*

- Наличие эпилептических изменений, в основном, подтверждает диагноз эпилепсии.
- Необходима осторожность при трактовке интериктальных эпилептических изменений.

## ПРОЕКТ

- Частота «случайных» эпилептических изменений у здоровых взрослых достигает 0,5%, впоследствии практически никто из них не имеет эпилептических приступов.

- Частота «случайных» эпилептических изменений у лиц, перенесших эпизоды ОНМК, ЗЧМТ, нейроинфекцию, приступы мигрени достигает 2%, впоследствии эпилептические приступы развиваются у 14% больных.

- У детей без эпилептических приступов эпилептические изменения при рутинной ЭЭГ достигают 5%, при дополнительной записи ЭЭГ сна – 8%, как правило, это генетически детерминированные эпилептические изменения (добропачественные роландические или затылочные пики, генерализованная активность пик-волна 3 Гц). Риск эпилептических приступов в этой группе детей составляет 6%.

- Существуют ЭЭГ паттерны-маркеры эпилептических приступов: гипсаритмия, генерализованная активность комплексов пик-волна с частотой 1-2,5 Гц. Практически в 100% случаев тяжесть клинических проявлений соответствует степени ЭЭГ изменений.

### *Иктальное ЭЭГ.*

Является золотым стандартом в диагностике эпилепсии. Возможность зарегистрировать иктальное событие (приступ) в течение рутинной 20-30 минутной ЭЭГ у пациента, имеющего один приступ в неделю, составляет менее 1%. Обеспечивает надежную информацию о типе приступа и локализации фокуса.

### *Парциальные приступы.*

ЭЭГ-картина парциальных приступов полиморфна. Паттерн приступа состоит из серии ритмических волн, следующих за ними пиков, острых волн, сочетания пиков и ритмических волн или регионального снижения амплитуды. При распространении приступа на соседние и отдаленные области ритмические волны и пики меняются по амплитуде, частоте и пространственному расположению.

Височные приступы часто дебютируют с альфа- или тета-частот с последующим незначительным замедлением ритма. Приступы другой локализации начинаются с бета-активности. Судороги заканчиваются ритмическими волнами, спайками и следующим за ними пик-волновым паттерном, который постепенно уменьшается по частоте.

### *Генерализованные приступы*

Типичные абсансы характеризуются внезапным стереотипным паттерном, не изменяющимся в течение приступа. Частота пик-волновой активности колеблется от 3,5-4 Гц в начале приступов до 2-3 Гц при его развитии. В конце приступа амплитуда пиков уменьшается. Атипичные абсансы имеют постепенное развитие и частоту пик-волн менее 3 Гц.

## ПРОЕКТ

Генерализованным судорожным приступам может предшествовать диффузная полиспайк-волновая активность. Тоническая фаза характеризуется появлением быстрых ритмических пиков, которые постепенно увеличиваются по частоте (эпилептический рекруитированный-веретенообразный ритм).

Клоническая фаза характеризуется спайковой активностью, перемешанной медленными волнами; медленные волны преобладают к концу приступа, амплитуда их постепенно снижается. После приступа медленные волны затухают с последующим постепенным восстановлением.

При миоклонических приступах регистрируется с 10-15 Гц полиспайковая активность с последующими медленными волнами или без них. Атонические приступы проявляются в виде вспышек 2-3 Гц спайк-волновой активности, но возможно отсутствие каких-либо изменений рутинной ЭЭГ.

ЭЭГ помогает определить тип эпилепсии или эпилептического синдрома, тактику лечения, течение и прогноз (при идиопатических и криптогенных формах). Риск рецидивов после первого приступа: у детей составляет 54% в случае эпилептических изменений на ЭЭГ и 25% при нормальной ЭЭГ; у взрослых – 12% при нормальной ЭЭГ, включая депривацию сна, 83% - при наличии эпилептических изменений на ЭЭГ. Риск рецидивов приступов после отмены терапии при наличии эпилептических изменений на ЭЭГ составляет 45%.

Кроме того результаты ЭЭГ позволяют оценить эффективность противоэпилептических препаратов, их влияние на биоэлектрическую активность головного мозга.

## МЕТОДЫ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ

К современным методам нейровизуализации относятся компьютерная томография и магнитно-резонансная томография головного мозга. Эти нейрорадиологические методы исследования проводятся с целью поиска нарушений в структуре головного мозга (врожденные пороки развития, опухоли, травматические повреждения и другие), являющихся причиной развития эпилептических приступов. В ряде случаев обнаруживаются специфические изменения, свидетельствующие о конкретном заболевании, основными проявлениями которого являются эпилептические приступы (туберозный склероз, toxоплазмоз и другие).

Показания к проведению компьютерной и магнитно-резонансной томографии головного мозга:

## ПРОЕКТ

- прогрессирующий характер заболевания;
- развитие эпилептических приступов после «мозговой катастрофы» - черепно-мозговой травмы, менингоэнцефалита, инсульта и т.д.
- любые формы эпилепсии с парциальными (очаговыми) приступами;
- наличие очаговой неврологической симптоматики;
- регистрация фокальных стойких изменений на ЭЭГ;
- резистентность приступов к противоэпилептическим препаратам.

## XI. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальный диагноз следует проводить с неэпилептическими пароксизмальными расстройствами сознания:

1. синкопальные состояния – синкопы (рефлекторные, кардиогенные, дисметаболические и др.);
2. невротические приступы (аффективно-респираторные приступы, псевдоэпилептические приступы, панические атаки);
3. мигрень (зрительные и сенсорные симптомы);
4. неэпилептические пароксизмы во сне (снохождение, ночные страхи, бруксизм, доброкачественный миоклонус сна у новорожденных, ночной энурез и др.);
5. нарушения мозгового кровообращения (транзиторные ишемические атаки);
6. экстрапирамидные расстройства (тики, синдром Туретта, неэпилептический миоклонус, пароксизмальный хореоатетоз);
7. соматические нарушения (гастроэзофагальный рефлюкс, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта);
8. мастурбация (дети раннего возраста).

**Синкопальные состояния (обморочные)** развиваются при временном прекращении церебральной перфузии; проявляются внезапной транзиторной потерей сознания и постурального тонуса со спонтанным его восстановлением без развития неврологического дефицита.

Выделяют следующие синкопальные состояния:

## ПРОЕКТ

- рефлекторные (вазовагальные; обусловленные гиперчувствительностью каротидного синуса);
- болевые;
- ситуационные: (при глотании, при дефекации, при кашле и чихании и др.);
- кардиогенные (вследствие органических болезней сердца); при ортостатической гипотензии;
- обусловленные недостаточностью мозгового кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне (при вертебрально-базиллярной недостаточности, синдроме подключичного обкрадывания, синдроме Унтерхарнштейда);
- дисметаболические (гипогликемические);
- психогенные (истерические, панические атаки, эмоционально-стрессовые реакции, гипервентиляционный синдром);
- при воздействии экстремальных факторов (вестибулярные, гипербарические, гравитационные, гипертермические, гиперкапнические, после физической нагрузки).

Наиболее часто у детей наблюдают рефлекторные, дисметаболические (гипогликемические) и психогенные обмороки.

**Рефлекторные обмороки** нередко сочетаются с вегетососудистой дистонией, астенизацией, невротическими проявлениями.

В зависимости от интенсивности и длительности церебральной ишемии выделяют липотимии (предобмороочные состояния) и собственно обмороочные состояния.

Несмотря на определенные (иногда существенные) особенности различных видов обмороков, их клиническая картина во многом сходна.

Частая липотимия не сопровождается утратой или помрачением сознания, а проявляются в основном общей слабостью и различными вегетативными нарушениями. Обычно возникает резкая бледность лица, , похолодание рук и ног, слабость, выступают капельки пота на лбу. Бывает зевота, звон в ушах, затуманивание зрения, тошнота, отрыжка, слюнотечение, усиленная перистальтика кишечника. После кратковременного учащения пульса нередко значительно замедляется, наполнение его падает. Артериальное давление снижается. Такие состояния возникают обычно в вертикальном положении, улучшение наступает в горизонтальном положении. Если условия не позволяют лечь или хотя бы присесть, может наступить потеря сознания (обморок).

## ПРОЕКТ

При обмороке ребенок теряет сознание, падает, иногда при этом ушибается. В это время больной лежит без движений, мускулатура расслаблена. Кожные покровы бледные. Зрачки обычно расширены, реакция их на свет несколько ослаблена, конъюнктивальный рефлекс отсутствует. Пульс на лучевой артерии часто не прощупывается или очень слабый (нитевидный), но пульсация сонных и бедренных артерий определяется легко. Частота сердцебиений обычно несколько уменьшена или наблюдается частый, малый пульс. Тоны сердца ослаблены. Артериальное давление низкое. Дыхание поверхностное.

Приступ длится 10-30 секунд, редко несколько больше минуты. Восстановление сознания обычно быстрое и полное. После обморока иногда наблюдается общая слабость, разбитость. Дети младшего возраста часто засыпают.

Важной особенностью всех видов рефлекторных обмороков является то, что они обычно не возникают в горизонтальном положении. При развитии обморока принятие горизонтального положения, как правило, быстро приводит к восстановлению сознания и других церебральных функций.

Обмороки не бывают во сне, ночью они возникают лишь при вставании (когда ребенок идет в туалет).

У детей с ранними проявлениями вегетативно-сосудистой дисфункции (при так называемой конституциональной вегетативной лабильности) обморочные состояния могут проявляться очень рано – в 2-3 года.

**Гипогликемия.** Известно, что при гипогликемии могут возникнуть различные пароксизмальные нарушения – от легкой сонливости, синкопальных состояний до судорожных пароксизмов и коматозных состояний со смертельным исходом. Критический уровень сахара в крови, ниже которого развиваются признаки гипогликемии и пароксизмальные нарушения, составляет 2,5-3,5 ммоль/л.

Клинически гипогликемия проявляется снижением артериального давления, бледностью кожных покровов, холодным потом, сердцебиением, трепетом рук, чувством страха, возможно синкопальное состояние. При более тяжелом течении наблюдается двигательное беспокойство, судороги, изменения сознания от легкого оглушения до гипогликемической комы.

Обычно выделяют гипогликемию инсулиновую - при введении инсулина (как осложнение инсулинотерапии при сахарном диабете, связанное с передозировкой инсулина) и спонтанную.

## ПРОЕКТ

Спонтанная гипогликемия может иметь органический характер (в связи с патологическим состоянием желез внутренней секреции, а также при недостаточности секреции гормонов-антагонистов) и быть функциональной.

Функциональная гипогликемия обычно связана с гипоталамическими нарушениями вегетативной иннервации, либо является так называемой стимулятивной.

Примерно 70% спонтанной гипогликемии имеет функциональный характер.

Гиперинсулинизм, возникающий вследствие инсулиномы (опухоли из островковых клеток поджелудочной железы), встречается редко и более характерен для детей старшего возраста. Гипогликемические состояния при этом обусловлены усиленным поступлением инсулина в кровь, более или менее резким снижением сахара крови и возникают в виде приступов, частота и тяжесть которых со временем прогрессирует.

Наличие островковой аденомы можно заподозрить у детей с длительными гипогликемическим состоянием, резистентным к терапии.

Функциональную гипогликемию можно наблюдать у детей с явлениями вегетососудистой дистонии. Это обычно дети легко возбудимые, эмоционально неустойчивые, астенического телосложения, подверженные частым простудным заболеваниям. Гипогликемический криз у таких детей возникает в любое время суток и наступают обычно внезапно при эмоциональном напряжении, лихорадочных состояниях. С годами часто наблюдается постепенное улучшение и приступы гипогликемии могут прекратиться.

**Гипогликемия новорожденных** («неонатальная» гипогликемия) наблюдается у детей, родившихся с массой до 2500 г, у младших близнецов, у детей, родившихся от матерей с сахарным диабетом или предиабетом, а также при нарушении сосания и глотания. Симптомы гипогликемии у новорожденных возникают при уровне сахара в крови ниже 1,5-2 ммоль/л и проявляются уже в первые 12-72 часа.

Ранними признаками гипогликемии у новорожденных являются мышечная гипотония, тремор, цианоз, нарушения дыхания, судороги. Примерно у половины детей с неонатальной гипогликемией в дальнейшем возникает отставание в психомоторном развитии.

При гипотрофии у детей отмечают значительную подверженность гипогликемии, которая может представлять непосредственную опасность для жизни ребенка. Даже несколько часов голодания могут стать причиной резко выраженной гипогликемии.

Большое разнообразие клинических проявлений гипогликемии нередко ведет к затруднениям в диагностике заболевания. Участие гипогликемического фактора в

## ПРОЕКТ

развитии пароксизмальных расстройств сознания можно считать достоверным, если они возникают преимущественно натощак, либо после физического напряжения (или того и другого), при наличии низкого уровня сахара в крови (ниже 2,5 ммоль/л).

**Для дифференциальной диагностики** различных обмороков следует провести комплексное обследование, включающее: анализ анамнестических данных, неврологический осмотр, ЭЭГ, ЭКГ, проведение ортостатических проб (пассивной и активной), биохимический анализ крови, транскраниальную допплерографию, КТ или МРТ головного мозга, рентгенографию шейного отдела позвоночника, церебральную ангиографию (по показаниям).

**Невротические приступы (аффективно-респираторные приступы, психогенные приступы, панические атаки).**

**Аффективно-респираторные приступы (АРП)** представляют собой гетерогенную группу заболеваний, среди них выделяют: невротические АРП; неврозоподобные АРП; аффективно провоцируемые синкопы; аффективно провоцируемые эпилептические приступы.

Невротические АРП являются выражением недовольства, неисполненного желания, гнева, т.е. имеют психогенный характер. При отказе выполнить требования, добиться желаемого, обратить на себя внимание, ребенок начинает плакать, кричать. Прерывистое глубокое дыхание останавливается на вдохе, появляется бледность или цианоз кожи. В легких случаях дыхание восстанавливается через несколько секунд и состояние ребенка нормализуется. Такие приступы внешне сходны с ларингоспазмом. Аффективно провоцируемые синкопы чаще бывают реакцией на боль при падении или инъекциях, нередко сопровождаются выраженными вазомоторными нарушениями.

Необходимо отметить, что цианоз кожи во время приступа более характерен для невротических и неврозоподобных приступов, тогда как бледность кожи чаще возникает при аффективно провоцируемых синкопах.

При более тяжелых и длительных аффективно-респираторных приступах нарушается сознание, развивается резкая мышечная гипотония, ребенок «обмякает» на руках у матери, могут быть кратковременные тонические или клонические судороги, непроизвольное мочеиспускание.

**Для дифференциальной диагностики** различных видов аффективно-респираторных приступов целесообразно проведение ЭЭГ, кардиоинтегрографии.

# ПРОЕКТ

## **Психогенные приступы.**

В настоящее время существует несколько терминов для определения психогенных пароксизмальных состояний неэпилептического генеза у детей – «истерические пароксизмы», «псевдоэпилептические приступы», «псевдосудороги», «психические приступы», «конверсионные расстройства», «психогенные приступы». Наибольшее распространение получил термин «псевдоэпилептические приступы».

Частота псевдоэпилептических приступов составляет около 10% от общего числа пароксизмальных состояний, до 10-летнего возраста эти приступы встречаются у мальчиков и девочек с одинаковой частотой, старше 10 лет - чаще у девочек.

Основными причинами возникновения псевдоэпилептических приступов являются: проблемы в семье и/или проблемы в школе, последствия «травмирующего» опыта или нераспознанных психологических проблем, неправильная интерпретация родителями поведенческих особенностей ребенка, зачастую родители отмечают приступы, не существующие на самом деле, «фабрикуют» их; часто причины неясны.

Псевдоэпилептические приступы по клиническим проявлениям могут напоминать любой тип эпилептических пароксизмов, характеризуются высокой (ежедневной) частотой; могут возникать практически в любое время суток за исключением утреннего, вскоре после пробуждения. В большинстве случаев псевдоэпилептические приступы отмечаются в присутствии окружающих людей, характеризуются большой изменчивостью и возможностью имитации пароксизмов, которые больные наблюдали ранее у окружающих их людей. Псевдоэпилептический пароксизм характеризуется, как правило, постепенным, замедленным, «мягким» падением, травматизация крайне редка. Обычно наблюдается нормальная реакция зрачков на свет, нередко прикус губ, щеки; непроизвольного мочеиспускания не бывает. По окончании псевдоэпилептических приступов у больных могут отмечаться жалобы на сонливость, разбитость, нередко возникает желание прилечь, отдохнуть, но внезапно наступающий постприступный сон отсутствует.

При псевдоэпилептических приступах больные во время осмотра часто оказывают сопротивление врачу, действия всегда носят целенаправленный характер. Во время и после приступа отсутствуют очаговые неврологические симптомы (патологические стопные знаки, паралич Тодда). Продолжительность приступов вариабельна - от нескольких минут до нескольких часов.

Диагностика псевдоэпилептических приступов сложна. Для установления диагноза, наряду с детально собранным анамнезом, клиникой пароксизмов, как по

## ПРОЕКТ

описанию родителей, так и при непосредственном наблюдении, рекомендуется проведение ЭЭГ-мониторинга. Следует отметить, что часто диагноз «псевдоэпилептические приступы» вызывает негодование и протест со стороны родителей. Данные эмоции со стороны родителей вполне понятны и являются своеобразной реакцией на «перенос» проблемы от заболевания ребенка к ситуации в семье.

Диагностика осуществляется на основании анализа истории заболевания (подробное описание приступов, реакции на терапию, данные ЭЭГ и нейрорадиологических методов исследования), результатов наблюдения за поведением ребенка в палате, данных ЭЭГ-мониторинга, в отдельных случаях - на результатах проведения «пробной» терапии.

### **Неэпилептические пароксизмы во сне.**

Выделяют следующие неэпилептические пароксизмы во сне:

1. парасомнии;

- ночные страхи,
- снохождение,
- ночное ритмичное качание головой,
- вздрагивания при засыпании,
- ночные судороги икроножных мышц,
- энурез,
- доброкачественный миоклонус сна у новорожденных,
- синдром аномального глотания во сне,
- детское апноэ во сне,
- бруксизм и др.

2. диссомнии;

3. расстройства сна при соматических заболеваниях;

4. расстройства сна при психиатрических заболеваниях

**Ночные страхи** возникают, как правило, у впечатлительных, возбудимых детей. Характерным для ночных невротических страхов считается зависимость их возникновения от эмоциональных переживаний в течение дня, психотравмирующих ситуаций, нарушений режима. Нередко ночные страхи впервые возникают после соматических заболеваний, астенизирующих нервную систему ребенка.

## ПРОЕКТ

Типичной для клиники ночных страхов является их выразительность. Ребенок внезапно, не просыпаясь, садится в постели, вскакивает, кричит, пытается бежать, не узнает окружающих, не может фиксировать происходящее в памяти. Глаза широко открыты, на лице выражение ужаса, лицо бледное или наоборот красное, иногда лицо и тело покрыто потом. Ребенок вырывается из рук, его руки напряжены. По-видимому, он видит устрашающий сон, о чем можно догадаться по его виду или по отдельным выкрикам, отражающим впечатления дня, события, взволновавшего его. С ребенком можно установить некоторый контакт, хотя во время приступа наблюдается измененное сознание. Через несколько минут ребенок успокаивается и засыпает. На следующее утро о случившемся или не помнит, или сохраняются какие-то неотчетливые воспоминания как о страшном сне.

**Сомнамбулизм** (снохождение) - представляет собой своеобразное пароксизмальное нарушение сна, достаточно часто наблюдающееся в детском и юношеском возрасте. Наиболее частой причиной снохождений являются функциональные расстройства нервной системы – невротический сомнамбулизм. Среди этих больных можно выделить группу детей, снохождения у которых возникают в связи со стрессовыми ситуациями и развитием невротического срыва.

Нарушения сна и снохождения возможны у детей в связи с психотравмирующими ситуациями, незаслуженным наказанием, ссорами в семье, просмотром «страшных» кино и фильмов. Чаще снохождения возникают у астенизованных детей. Снохождения легко возникают при невропатии, «конституциональной нервозности». Проявления невропатии наиболее характерны для детей первых лет жизни, но в той или иной форме и степени встречаются и в более старшем возрасте. Особенностью снохождений, развивающихся при неврозах, является то, что такие дети, не просыпаясь, садятся в постели, разговаривают или громко кричат, глаза открыты, взор блуждающий. Во время снохождений, которые делятся обычно несколько минут, дети обходят препятствия, ведут себя так, как будто они выполняют какую-то работу в темноте. Нередко разыскивают какую-то вещь, перебирают или собирают вещи, открывают или закрывают дверцы шкафов, ящики стола и др.

В такое время дети легко внушаемы. Иногда они отвечают на вопросы и сравнительно легко могут быть разбужены.

## ПРОЕКТ

В содержании снохождений обычно находят отражение эмоциональные реакции, переживания предшествующего дня. При улучшении общего состояния снохождения становятся более редкими или вовсе прекращаются.

Ночные страхи и сомнамбулизм необходимо дифференцировать с психомоторными приступами височной и лобной локализации.

**Ночное ритмичное качание головой** возникает, как правило, в первые 2 года жизни. Типичны стереотипные движения головы и шеи, возникающие непосредственно перед засыпанием и сохраняющиеся во время поверхностного сна. Отмечаются различные виды стереотипных движений – удары головой, вращение, качание в стороны, катание на полу. В подростковом возрасте эти нарушения иногда наблюдаются при аутизме, минимальной мозговой дисфункции, «пограничных» психических расстройствах. При полисомнографическом исследовании регистрируется нормальная биоэлектрическая активность. Эпилептические паттерны отсутствуют.

### **Вздрагивания при засыпании.**

Характерны внезапные кратковременные сокращения мышц рук, ног, иногда головы, возникающие при засыпании. При этом больные нередко испытывают ощущения падения, гипнагогические дремы, иллюзии. Данные изменения не являются патологическими и наблюдаются у 60-70% здоровых людей. В ряде случаев вздрагивания приводят к частичному пробуждению, в результате чего может нарушаться засыпание. При полисомнографическом исследовании выявляются короткие высокоамплитудные мышечные подергивания (миоклонии) в момент засыпания, частичные пробуждения. Дифференциальный диагноз следует проводить с миоклоническими эпилептическими синдромами. Необходимо также исключить органические и психиатрические заболевания, сопровождающиеся сходными симптомами.

### **Бруксизм.**

Основными симптомами являются стереотипный скрежет зубами во сне и прикус зубов во сне. Утром больной нередко жалуется на боли в мышцах лица, челюстных суставах, боли в области шеи. При объективном осмотре часто выявляются аномальные зубы, неправильный прикус, воспаление десен. Согласно данным литературы, около 90% населения хотя бы раз в жизни имели эпизод бруксизма, но лишь у 5 % симптоматика бывает настолько выраженной, что требует терапии. Провоцирующими, либо триггерными факторами часто являются протезирование зубов, стрессы. Описаны семейные случаи бруксизма.

## ПРОЕКТ

В ряде случаев диагноз бруксизма ошибочно ставится больным с эпилептическими пароксизмами, у которых во время ночных приступов наблюдается прикус языка. В пользу бруксизма свидетельствует отсутствие прикуса языка, сильная изношенность (сточенность) зубов.

### **Ночные судороги икроножных мышц (крампи)**

Типичны пароксизмы внезапного пробуждения, сопровождающиеся интенсивными болями в икроножных мышцах; длительность приступа до 30 мин. Нередко подобные пароксизмы могут быть вторичными и встречаются при широком круге заболеваний - ревматизме; эндокринных, нервно-мышечных, метаболических заболеваниях, болезни Паркинсона, боковом амиотрофическом склерозе.

### **Доброкачественный миоклонус во сне у новорожденных**

Дебют - в раннем детском возрасте. Типичны асинхронные подергивания конечностей и туловища во время спокойного сна.

При полисомнографическом исследовании регистрируются короткие асинхронные миоклонии.

### **Экстрапирамидные расстройства (тики, синдром Туретта, пароксизмальный хореоатетоз, неэпилептический миоклонус)**

**Тики** – короткие, стереотипные, нормально скоординированные, но неуместно совершаемые движения, которые могут подавляться усилием воли на короткий период времени, что достигается ценой нарастающего эмоционального напряжения и дискомфорта. В настоящее время принята следующая классификация тиков:

- первичные (идиопатические) спорадические или семейные:
  - а. Транзиторные тики
  - б. Хронические тики (моторные или вокальные)
  - в. Хронические моторные и вокальные тики (синдром Туретта);
- вторичные тики (Туреттизм):
  - а. Наследственные (Хорея Гентингтона, нейроаканцитоз, торсионная дистония и другие заболевания)
  - б. Приобретенные (инфаркт, ЧМТ, эпидемический энцефалит, аутизм, нарушения развития, интоксикации угарным газом, медикаментозные и другие)

### **Пароксизмальный хореоатетоз.**

Характеризуется приступами, сопровождающимися хореоатетоидными, баллистическими, миоклоническими движениями. Приступы короткие – до 1 минуты, в редких случаях до нескольких минут. Приступы возникают в разное время суток, часто

## ПРОЕКТ

при пробуждении; сознание во время приступа всегда сохранено. Описаны семейные случаи пароксизмального хореоатетоза. ЭЭГ и неврологический статус в межприступном периоде обычно нормальные. ЭЭГ во время приступа зарегистрировать трудно из-за артефактов, связанных с движениями (дискинезиями).

Дифференциальный диагноз проводится с псевдоэпилептическими приступами, с лобно-височными парциальными эпилептическими приступами.

**Гастроэзофагальный рефлюкс** возникает при нарушении замыкательной функции нижнего пищеводного сфинктера, желудочное содержимое оказывается на слизистой оболочке пищевода. Наблюдается, как правило, у детей грудного возраста. Клиническая картина: приступообразные срыгивания (рвота), боли за грудиной, возникающие после еды, в положении лежа, при наклонах вперед; изжога разной степени выраженности; кашель в ночное время за счет аспирации желудочного содержимого в дыхательные пути. В момент регургитации желудочного содержимого, а также во время приступов срыгиваний (рвоты) могут возникать кратковременные синкопальные состояния.

**Мастурбация** - самостимуляция эрогенных зон (чаще половых органов).

Наиболее типичный возраст дебюта - 15-19 месяцев, однако проявления мастурбации возможны и в более раннем возрасте - 5-6 месяцев. Характерны приступообразные состояния, сопровождающиеся тоническим напряжением, подергиваниями мышц, тахипноэ, гиперемией кожи лица, криком. Сознание во время приступов всегда сохранено. В неврологическом статусе, а также на ЭЭГ не обнаруживают отклонений от нормы.

# ПРОЕКТ

## XII. ТЕРАПИЯ

При лечении детей с эпилепсией необходим индивидуальный подход с учетом не только специфики течения заболевания, но и возраста ребенка, соматического и иммунного статусов, метаболических процессов, роли наследственных факторов, аллергических реакций и других.

Рекомендуемое лечение должно иметь достаточно четкое обоснование и проводиться с учетом мнения родителей об особенностях действия на ребенка того или иного противоэпилептического препарата.

ТАБЛИЦА 8. ДЕСЯТЬ ПРИНЦИПОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНОГО  
ЭПИЛЕПСИЕЙ(Мументалер М., Маттле Х., 2009)

1. Тщательный сбор анамнеза заболевания
2. Устранение эпилептогенных факторов: -устранить причину эпилепсии (например, удаление опухоли) - избегать провоцирующих факторов (например, мелькающего света) - избегать ситуаций, способствующих возникновению приступа (употребление алкоголя, недосыпания)
3. Выбор лекарственного средства, эффективного для данного вида приступов
4. Постепенное увеличение дозы до достижения эффекта (или неприменимого побочного действия)
5. Вначале частые, затем более редкие контрольные обследования пациента для выявления возможного побочного действия
6. При недостаточном эффекте – контроль за регулярностью приема препарата, в случае необходимости – исследование концентрации препарата в плазме
7. Если лечение препаратом первого ряда неэффективно – постепенный переход на другой препарат первого ряда
8. Если монотерапия по крайней мере 2 разными разными препаратами неэффективна, переходят к комбинированной терапии
9. Определение концентрации препаратов в плазме применяют при:

## ПРОЕКТ

<ul style="list-style-type: none"> <li>- подозрении на недобросовестный прием препарата или токсический эффект</li> <li>- возможности взаимодействия препаратов, особенно если они индуцируют или тормозят печеночные ферменты</li> <li>- необходимости увеличения дозы препарата, уже принимаемого в достаточно высокой дозе</li> </ul>
10. Отмена противоэпилептического лечения:
<ul style="list-style-type: none"> <li>- отсутствие приступов в течение 2 лет</li> <li>- отсутствие специфической активности на ЭЭГ</li> <li>- обычно проводят постепенное уменьшение дозы в течение нескольких месяцев (необходимость подобного способа отмены препаратов не обоснована)</li> <li>- <i>пациент и его близкие должны быть предупреждены о возможности рецидива</i></li> </ul>

ТАБЛИЦА 9.

Международные рекомендации ILAE 2013 (Международной Противоэпилептической Лиги) по оптимальному назначению инициальной терапии у пациентов с недавно диагностированными или нелеченными приступами.

Типы приступов	Класс I*	Класс II*	Класс III*	Уровень эффективности и доказательства эффективности
Парциальные	1	0	19	<b>Уровень А:</b> ОКК <b>Уровень В:</b> нет <b>Уровень С:</b> КБЗ, ФБ, ФТ, ТПМ, ВПК, ВГБ <b>Уровень D:</b> КЛБ, КЗП, ЛТД, ЗНС
Генерализованные	0	0	14	<b>Уровень А:</b> нет <b>Уровень В:</b> нет <b>Уровень С:</b> КБЗ, ФБ, ФТ, ТПМ, ВПК <b>Уровень D:</b> ОКК
Абсансы	1	0	7	<b>Уровень А:</b> ЭСМ, ВПК <b>Уровень В:</b> нет <b>Уровень С:</b> ЛТД <b>Уровень D:</b> нет
Доброкачественная эпилепсия с центро-tempоральными спайками	0	0	3	<b>Уровень А:</b> нет <b>Уровень В:</b> нет <b>Уровень С:</b> КБЗ, ВПК <b>Уровень D:</b> ГБП, ЛЕВ, ОКК, СТМ
Ювенильная миоклоническая	0	0	1	<b>Уровень А:</b> нет <b>Уровень В:</b> нет

## ПРОЕКТ

эпилепсия				<b>Уровень С:нет</b> <b>Уровень D:ТПМ,</b> <b>ВПМ</b>
-----------	--	--	--	---

ВГБ – вигабатрин, ВПК – вальпроевая кислота, ГБП – габапентин, ЗНС – зонисамид, КЛБ – клобазам, КЗП – клоназепам, ЛТД – ламотриджин, ЛЕВ – леветирацетам, ОКК – окскарбазепин, СТМ – сультиам, ТПМ – топирамат, ФБ – фенобарбитал, ФТ – фенитоин, ЭСМ – этосуксимид

\*число исследований соответствующего класса

**Втабл. 10** обобщены специфические синдромы и типы приступов, возникшие или усугубившиеся вследствие приема определенных противоэпилептических средств. Была предпринята попытка установить, прием какого средства может вызвать определенный синдром или новый тип приступа (Mona Sazgar, Blaise F.D. Bourgeois, 2008; Панайотопулос С.П., 2007).

**ТАБЛИЦА 10. АЭП-ИНДУЦИРОВАННАЯ АГГРАВАЦИЯ ПРИСТУПОВ ИЛИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ (Панайотопулос С.П.).**

Тип приступа	КБЗ	ОКК	ФТ	ЛТД	ВПК	ГБП	ВГБ	ТГБ	БДЗ
Абсансы	+++	+	+++		+	+	++	+	
Миоклонический	+++	+	+++	+		+	+		
ЮМЭ	++	+	++	+					
СЛГ/МАЭ	++	+	++	+		+	++		++
ДЭЦТП	++			+	+				
ТМЭМВ	+			++			+		
СЛК/ЭСЭС	+		+						
БУЛ			+						

*Примечания: потенциальная или установленная агравация: «+» - ограниченная, «++» - умеренная, «+++» - достоверная*

*БДЗ – бензодиазепин; БУЛ – болезнь Унферихта-Лундборга; ВГБ – вигабатрин; ВПК – вальпроевая кислота; ГБП – габапентин; ДЭЦТП – доброкачественная эпилепсия с центрально-временным пиком; КБЗ – карбамазепин; ЛТД – ламотриджин; МАЭ – миоклоническая астatische эпилепсия; ОКК – окскарбамазепин; СЛГ – синдром Ленокса-Гасто; СЛК – синдром Ландау-Клеффнера; ТГБ – тиагабин; ТМЭМВ – тяжелая миоклоническая эпилепсия младенческого возраста; ФТ – фенитоин; ЭСЭС – электрический статус эпилепсии сна; ЮМЭ – ювенильная миоклоническая эпилепсия;*

## ПРОЕКТ

ТАБЛИЦА 11. ОСНОВНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ АЭП, КОТОРЫЕ МОГУТ БЫТЬ СЕРЬЕЗНЫМИ И ИНОГДА ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИМИ (Панайотопулос С.П., 2007).

АЭП	Основные побочные реакции	Серьезные, иногда жизнеугрожающие реакции
Карбамазепин	Идиосинкразия, седация, головная боль, атаксия, нистагм, диплопия, трепор, импотенция, гипонатриемия, аритмии сердца	Синдром Стивенса-Джонса, АГС, поражение печени, гематологические изменения
Клобазам	Выраженная седация, нарушения поведения и когнитивных функций, утомляемость, агрессивность, гиперсаливация, координаторные нарушения, сонливость, синдром отмены	Нет
Клоназепам	Выраженная седация, нарушения поведения и когнитивных функций, утомляемость, агрессивность, гиперсаливация, координаторные нарушения, сонливость, синдром отмены	нет
Этосуксимид	Идиосинкразия*, расстройства функций ЖКТ, анорексия, снижение массы тела, сонливость, фотофобия, головная боль	Синдром Стивенса-Джонсона, АГС, нарушения функции почек и печени, гематологические изменения
Габапентин	Увеличение массы тела**, периферические отеки, изменения поведения.	Нет
Ламотриджин	Идиосинкразия (сыпь)*, тики, инсомния, головокружение, диплопия, головная боль, атаксия, астения	Синдром Стивенса-Джонсона, АГС, поражение печени
Леветирацетам	Раздражительность, нарушения поведения, инсомния, астения, головокружения	нет
Окскарбазепин	Идиосинкразия (сыпь)*, головная боль, головокружение, слабость, тошнота, сомнолентность, атаксия, диплопия,	АГС, гематологические нарушения

## ПРОЕКТ

	гипонатриемия.	
Фенобарбитал	Идиосинкразия (сыпь)*, выраженное головокружение, седация, нарушение концентрации внимания, гиперкинезия и ажитация у детей, синдром плечо-ксить	Синдром Стивенса-Джонса, АГС, гематологические нарушения
Фенитоин	Идиосинкразия (сыпь)*, атаксия, головокружение, летаргия, седация, энцефалопатия, гиперплазия десен, гипрсузизм, дисморфизм, ракит, остеомаляция	Синдром Стивена-Джонсона, АГС, поражение печени и почек, гематологические нарушения
Тиагабин	Ступор, слабость	нет
Топирамат	Сомнолентность, анорексия, усталость, нервозность, трудность концентрации внимания, нарушение памяти, психомоторная заторможенность, метаболический ацидоз, снижение массы тела**, нарушение речи, открытоугольная глаукома и другие нарушения зрения, парестезии, камни в почках	Нарушение функции печени, ангидроз***
Вальпроат	Тошнота, рвота, диспепсия, трепор, увеличение массы тела**, выпадение волос, гормональные нарушения у женщин	Поражение печени и поджелудочной железы
Вигабатрин	Сонливость, утомляемость, увеличение массы тела**, нарушения поведения	Нарушения полей зрения
Зонисамид	Идиосинкразия*, сонливость, анорексия, раздражительность, фотосенситивность, снижение массы тела**, камни в почках	Синдром Стивенса-Джонсона, АГС, ангидроз***

*Примечания: АГС – синдром гиперчувствительности к антiconвульсантам, который является потенциально фатальным, но редким, манифестирует сыпью, лихорадкой, лимфаденопатией, гепатитом и эозинофилией. Обычно отмечается перекрестная чувствительность между АЭП, которые потенциально обуславливают АГС; эти ПЭП нельзя назначать пациентам со склонностью к идиосинкразии пари приеме других препаратов.*

## ПРОЕКТ

*\*При появлении кожной сыпи требуется немедленное ее устранение, т.к. она может прогрессировать в сидром Стивенса-Джонсона и АГС.*

*\*\* Риск ожирения оценивался рутинно в основном в США и других развитых странах, где ожирение является эпидемией. Пациенты, особенно женщины, должны быть проинформированы, что АЭП могут вызвать увеличение массы тела (габапентин, прегабалин, вальпроат, вигабатрин). Наоборот, топирамат и зонисамид могут вызвать умеренное снижение веса, который не восстанавливается впоследствии. Ламотриджин, леветирацетам и фенитоин являются нейтральными в отношении колебаний массы тела.*

*\*\*\*Гипогидроз (в большинстве случаев ангиодроз – неспособность к потовыделению)-редкая, но серьезная побочная реакция топирамата и зонисамида, возможно, из-за снижения карбоангидразы изофермента II и IV. Более высокий риск у детей, особенно в условиях теплого климата.*

## ПРОЕКТ

ТАБЛИЦА 12. МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПУТЬ, ЭФФЕКТЫ АЭП, ОКАЗЫВАЕМЫЕ НА ФЕРМЕНТЫ ПЕЧЕНИ И ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ПРЕПАРАТАМИ

(Панайотопулос С.П., 2007)

АЭП	Путь метаболизма	Печеночные фермент-индукторы	ВП
Карбамазепин	печеночный	Фермент-индуктор (CYP2C, CYP3A, CYP1A2, микросомальная эпоксидгидролаза)	да
Клобазам	печеночный	нет	нет
Клоназепам	печеночный	нет	нет
Этосуксимид	печеночный	нет	да
Габапентин	почечный	нет	нет
Ламотриджин	печеночный	Фермент-индуктор (UGT)	да
Леветирацетам	почечный	нет	нет
Окскарбазепин	печеночный	Фермент-индуктор (CYP3A4, UGT), фермент-ингибитор CYP2C19	да
Фенобарбитал	печеночный	Фермент-индуктор (CYP2C, CYP3A, микросомальная эпоксидгидролаза, UGT)	да
Фенитоин	печеночный (90%)	Фермент-индуктор (CYP2C, CYP3A, микросомальная эпоксидгидролаза, UGT)	да
Тиагабин	печеночный	нет	да
Топирамат	печеночный < почечный	Фермент-индуктор (CYP3A4, б-окисление) и фермент-ингибитор (CYP2C19)	да
Вальпроат	печеночный	Фермент-индуктор (CYP2C9, микросомальная эпоксидгидролаза, UGT)	да
Вигабатрин	почечный	нет	нет
Зонисамид	печеночный	нет	да

Примечания: CYP (цитохромР450 система), предшественник изоферментов, ответственных за метаболизм многих препаратов, экзогенных связей и эндогенных веществ. Расположены на мембранах гладкого эндоплазматического ретикулума, в основном печени. CYP-ферменты классифицированы на группы (обозначены заглавными буквами, следующими за арабскими цифрами) и изоферменты соответственно подобным им по последовательности аминокислот.

UGT – (уридиндифосфатглюконосильтрансфераза) – предшественники ферментов, которые отвечают за обеспечение обмена гидрофильных препаратов, выводимые в основном через почки или с желчью. Они катализируют глюкуронизацию препаратов и эндогенных веществ. Они расположены в эндоплазматическом ретикулуме клеток печени, почек и других органов, в том числе в мозге.

# ПРОЕКТ

ТАБЛИЦА 13. ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АЭП И СПЕКТР ЭФФЕКТИВНОСТИ(Панайотопулос С.П., 2007).

АЭП	Основные механизмы действия	Границы спектра
Карбамазепин	Блоепотенциалзависимые $\text{Na}^+$ -каналы (уменьшение $\text{Na}^+$ )	Нет
Клобазам	Увеличивает ингибиование с помощью ГАМК (увеличение ГАМК)	Нет
Клоназепам	Увеличивает ингибиование с помощью ГАМК (увеличение ГАМК)	Нет
Этосуксимид	Блокирует $\text{Ca}^{2+}$ каналы Т-типа	Нет
Габапентин	Множественный (модифицирует $\text{Ca}^{2+}$ каналы и высвобождает нейротрансмиттеры)	Нет
Ламотриджин	Блокирует потенциалзависимые $\text{Na}^+$ -каналы (уменьшение $\text{Na}^+$ )	Да
Леветирацетам*	Новый. Связывается с синаптическим протеином SV2A	Да
Окскарбазепин	Блокирует потенциалзависимые $\text{Na}^+$ -каналы (уменьшение $\text{Na}^+$ )	Нет
Фенобарбитон	Множественный (уменьшение $\text{Na}^+$ уменьшение $\text{Ca}^{2+}$ увеличение ГАМК, уменьшение глутамата)	Да
Фенитоин	Блокирует потенциалзависимые $\text{Na}^+$ -каналы (уменьшение $\text{Na}^+$ )	Нет
Тиагабин	Увеличивает ингибиование с помощью ГАМК (увеличение ГАМК)	Нет
Топирамат	Множественный уменьшение $\text{Na}^+$ уменьшение $\text{Ca}^{2+}$ увеличение ГАМК, уменьшение глутамата	Да
Вальпроат	Множественный (уменьшение $\text{Na}^+$ уменьшение $\text{Ca}^{2+}$ увеличение ГАМК, уменьшение глутамата)	Да
Вигабатрин	Увеличивает ингибиование с помощью ГАМК (увеличение	Нет

## ПРОЕКТ

	ГАМК). Избирательно увеличивает ингибиторы ГАМК-трансаминазы до уровня ГАМК в мозге	
Зонисамид	Множественный (уменьшение $Na^+$ уменьшение $Ca^{2+}$ )	Да

*Примечание: Основные механизмы действия АЭП: 1) блокирование потенциалзависимых ионных каналов ( $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $K^+$ -каналы);*

*2) увеличение активности ингибиторов ГАМКергической системы;*

*3) снижение активности возбуждения глутаматергической системы*

*\*У леветирацетама механизм действия отличается от других АЭП.*

*Синаптический белок SV2A связывается с леветирацетамом в мозге, и леветирацетам действует, модулируя эффекты SV2A.*

## ПРОЕКТ

ТАБЛИЦА 14. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО МЕДЛЕННОМУ ТИТРОВАНИЮ И  
ЛАБОРАТОРНЫМ ИССЛЕДОВАНИЯМ (Панайотопулос С.П., 2007)

АЭП	Необходимость в медленном титровании (недели до достижения терапевтической дозы*)	Необходимость в лабораторных исследованиях**	Терапевтический лекарственный мониторинг***
карбамазепин	да (~4 недели)	min	желателен
клобазам	да (~4 недели)	min	не обязателен
клоназепам	да (~4 недели)	min	не обязателен
этосуксимид	да (~4 недели)	min	желателен
габапентин	нет или min (0-2 недели)	min	не рекомендуется
ламотриджин	да (~8 недель)	max	желателен
леветирацетам	нет или min (0-2 недели)	max	не рекомендуется
окскарбазепин	да (~4 недели)	max	не обязателен
фенобарбитал	да (~6 недель)	min	желателен
фенитоин	да (~4 недели)	max	желателен
тиагабин	да (~4 недели)	min	нет необходимости
топирамат	да (~6 недель)	max	желателен, особенно при совместном приеме с другими аэп
валпроат	да (~6 недель)	max	не обязателен
вигабатрин	да (~4 недели)	max	нет необходимости
зонисамид	да (~4 недели)	max	желателен

Примечания: \*оценка приблизительная. У некоторых пациентов необходимо более медленное титрование и увеличение дозировки, в то время как у других – ускорение титрования и снижение дозировки.

\*\*это относится к мониторингу сывороточной концентрации АЭП и добавлению к АЭП других препаратов, что может навредить; также исследование крови и другие тесты нужны для определения возможных побочных эффектов препаратов, таких как гипонатриемия для окскарбазепина или метаболический ацидоз для топирамата.

\*\*\*смотреть фармакопею для каждого АЭП.

## ПРОЕКТ

ТАБЛИЦА 15. ОСНОВНЫЕ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ, ФОРМЫ ВЫПУСКА И ДОЗЫ [Vidal, 2013]

Активное вещество	Название препарата	Форма выпуска	Средняя суточная доза
Карбамазепин	Тегретол Тегретол ЦР Финлепсин Финлепсин-ретард	Таблетки, 200, 400мг Сироп 5мл/100 мг Таблетки, 200, 400мг Таблетки, 200 мг Таблетки, 200, 400мг	10-30 мг/кг в день
Вальпроаты	Депакин-энтерик Депакин Депакин-хроно Депакинхроносфера Конвулекс Конвульсофин	Таблетки, 300мг Сухое вещество для внутривенного введения 400 мг в комплекте с растворителем. Питьевой раствор 200мг/мерная ложка Таблетки, 300, 500 мг Гранулы, 100, 250, 500, 750, 1000 мг Таблетки, 300 мг, 500 мг Капсулы, 150, 300 500 мг; Капли, 300мг/1мл; Сироп для детей, 50мг/1мл Раствор для в/в инъекций 100 мг/1 мл Таблетки, 300 мг; Таблетки с контролируемым высвобождением, 150 мг;	30-50 (иногда до 80) мг/кг в день

## ПРОЕКТ

Клоназепам	Антелецин	Таблетки, 1 мг и 250 мкг	У детей до 10 лет – 0,01 - 0,03 мг/кг.
	Клоназепам	Таблетки, 500 мкг, 1мг	В возрасте до 1 г -0,5 - 1 мг, 1-5 лет – до 1-3 мг.
	Ривотрил	Таблетки, 500 мкг,2мг; Раствор для инъекций, ампулы, 1мг/2мл	У детей 5-12 лет-до 3-6 мг.
Ламотриджин	Ламиктал	Таблетки, 25,50,100 мг; Таблетки жевательные,5, 25,100 мг	У детей до 12 лет, принимающих препараты - индукторы микросомальных ферментов печени -5-15 мг/ кг в два приема. У детей, принимающих ингибиторы ферментов печени (валпроат)- до 1-5 мг/кг. При монотерапии - 100-200 (редко до 500 мг) в сутки в 2 приема.
Топирамат	Топамакс	Капсулы 25,50 мг	<i>Монотерапия:</i> детям старше 2 лет - 3-6 мг/кг/сутки (для детей с недавно диагностированными парциальными приступами- до 500 мг/сутки). <i>В сочетании с другими противосудорожными препаратами:</i> 5-9 мг/кг/сутки
Этосуксимид	Суксилен	Капсулы, 250 мг	У детей до 6 лет не более 250 мг в сутки. У детей старше 6 лет – 15-30 мг/кг в день

## ПРОЕКТ

Барбитураты	Фенобарбитал  Бензонал  Стирипентол	Таблетки по 5, 50, 100 мг; раствор для приема внутрь для детей 0,2%  Таблетки, 50,100 мг  Порошок для раствора для перорального применения, 250 мг, 500 мг  Капсулы 250 мг, 500 мг	3-5 мг/кг/день.
Фенитоин	Дифенин	Таблетки, 117 мг	4 - 8 мг/кг в день, максимальная – 300 мг.
Леветирацетам	Кеппра	Таблетки по 250, 500 и 1000 мг  Сироп 100 мг/мл	2000 - 3000 мг
Габапентин	Нейронтин	Препарат не зарегистрирован в РФ	1200 - 4200 мг
Тиагабин	Габитрил	Таблетки, 10 мг	20-40 мг
Фелбамат	Талокса	Препарат не зарегистрирован в РФ	2400 мг
Лакосамид	Вимпат	Таблетки 200 мг, 150 мг, 100 мг, 50 мг  сироп 15 мг/1 мл  р-р д/инф. 10 мг/1 мл	100 мг
Лоразепам	Лоразепам	Таблетки 0,5; 1; 2 мг	3 мг
Вигабатрин	Вигабатрин	Таблетки 500 мг	40 мг/кг
Перампанел	Файкомпа	Таблетки 2; 4; 6; 8; 10;12 мг	У детей с 12 лет  4-8 мг

При отмене АЭП или снижении его дозировки необходимо выбрать промежуток времени, за который она будет снижаться – это зависит от риска возникновения приступов, связанных с отменой АЭП. В таблице 16 представлены рекомендации по скорости уменьшения дозировки различных АЭП.(B.F.D.Bourgeois, 2002).

## ПРОЕКТ

Таблица 16. Скорость снижения дозировки различных препаратов (B.F.D.Bourgeois, 2002).

АЭП	снижение дозировки препарата (%)
Фенобарбитал	20-25% в месяц
Бензодиазепины	20-25% в месяц
Фенитоин	20-25% в неделю
Карбамазепин	20-25% в 2 недели
Вальпроаты	25% в неделю
Этосуксимид	50% в неделю
Другие АЭП	20-25% в 2 недели

В зависимости от степени экзацербации приступов можно либо вернуться к прежней дозировке АЭП, либо задержать последующее снижение дозировки (B.F.D.Bourgeois., 2002)

Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) – это метод, позволяющий подобрать индивидуальную эффективную дозу антikonвульсанта, не вызывая при этом токсических эффектов. Метод основан на измерении концентрации лекарственного препарата в крови в различные промежутки времени после его введения в организм в целях определения соответствия ее терапевтическому диапазону и выработки рекомендаций по коррекции режима дозирования (Айвазян С.О., 2010).

Концентрация АЭП в плазме крови – это количество препарата (в единицах измерения веса), растворенного в единице объема плазмы. Для указания на концентрацию антikonвульсанта также правомочен термин «уровень препарата в плазме» (Айвазян С.О., 2010). Применяются следующие единицы измерения концентрации антikonвульсантов в плазме крови: мкг/мл и микромоль.

Терапевтический диапазон определен для многих АЭП (таблица 17). Терапевтический диапазон должен рассматриваться как ориентир, а концентрация препарата в плазме оцениваться в контексте клинических симптомов и течения заболевания. Кроме того, имеются основания считать, что терапевтические уровни для детей, особенно в грудном возрасте, могут быть выше, чем для взрослых.

Таблица 17. Терапевтический диапазон концентраций антikonвульсантов (мкг/мл).

CBZ	PB	PHT	PRM	VPA	ETS	CZP	LTG	LEV	OXC	TPM	VGB	CLB

## ПРОЕКТ

4-12	10-40	10-20	4-13	50-100	40-100	0,02-0,08	1-15	6-20	13-28	2-25	1-36	0,06-0,85
------	-------	-------	------	--------	--------	-----------	------	------	-------	------	------	-----------

Примечания: CBZ – карbamазепин, PB – фенобарбитал, PHT – фенитоин, PRM – примидон, VPA – вальпроат, ETS – этосуксимид, CZP – клоназепам, LTG – ламотриджин, LEV – леветирацетам, OXC – окскарбазепин, TPM – топирамат, VGB – вигабатрин, CLB – клубазам

Обязательным является выбор времени забора крови в зависимости от дозы. Стандартная методика предполагает 2-х кратный забор крови: 1-я пробы – непосредственно перед приемом препарата, 2-я пробы – в момент наступления предполагаемого пика концентрации для определения минимального и максимального уровней в плазме (Айвазян С.О., 2010, Fisheretal, 2004, BourgeoisB.F.D., 2006).

Актуальность проведения терапевтического лекарственного мониторинга АЭП в детском возрасте особенно велика, в связи с тем, что организм ребенка в процессе онтогенеза претерпевает значительные возраст-зависимые физиологические и биохимические изменения, влияющие на фармакокинетику и фармакодинамику антikonвульсантов. В дополнение к этому, многие дети не в состоянии сообщить о побочных эффектах в силу своего возраста. В этой связи, ТЛМ является ценным инструментом в оптимизации противоэпилептического лечения у детей. Наиболее полезен ТЛМ для антikonвульсантов, которые имеют ограниченный терапевтический индекс (когда терапевтические дозы близки к токсическим). Фармакологические характеристики некоторых АЭП, например фенитоина, делают практически невозможным адекватный подбор режима дозирования без проведения мониторинга.

Имеется недостаточная корреляция между дозами и уровнем концентрации в плазме карbamазепина. Для карbamазепина и вальпроевой кислоты интерпретация результатов ТЛМ осложнена в связи с наличием активных метаболитов, значительными суточными колебаниями концентрации в плазме и широкой вариабельностью концентрации у разных пациентов.

## ПРОЕКТ

Таблица 18. Наиболее существенные фармакокинетические взаимодействия АЭП (A.Fisher, P. Patsalos, 2004; B. Bourgeois, 2006).

	<b>CBZ</b>	<b>PHT</b>	<b>PB</b>	<b>PRM</b>	<b>VPA</b>	<b>ESM</b>	<b>LTG</b>	<b>TPM</b>	<b>VGB</b>	<b>OXC</b>	<b>LEV</b>	<b>GBP</b>
<b>CBZ</b>	↓	↓	↓	↓	↑E					↑E		
<b>PHT</b>										↓		
<b>PB</b>					↑							
<b>PRM</b>	↓	↓	↓		↑PB							
<b>VPA</b>	↓	↓	↓	↓								
<b>ESM</b>	↓	↓	↓	↓	↑							
<b>LTG</b>	↓	↓	↓	↓	↑					↓		
<b>TPM</b>	↓	↓	↓	↓								
<b>VGB</b>												
<b>OXC</b>	↓	↓	↓	↓								
<b>LEV</b>												
<b>GBP</b>												

Примечания. CBZ – карбамазепин, PB – фенобарбитал, PHT – фенитоин, PRM – примидон, VPA – вальпроат, ETS – этосуксимид, CZP – клоназепам, LTG – ламотриджин, LEV – леветирацетам, OXC – окскарбазепин, TPM – топирамат, VGB – вигабатрин, E – карбамазепинаэпоксид.

Верхняя горизонтальная строка – добавляемый препарат. Крайний слева вертикальный столбец – препарат, концентрация которого оценивается. ↑ – повышение концентрации, ↓ – понижение концентрации

Как видно из таблицы, существуют абсолютно «безобидные» антиконвульсанты, не оказывающие никакого влияния на уровень других АЭП с одной стороны, и не меняющие своей концентрации под действием прочих с другой стороны. К ним относятся леветирацетам и габапентин. Вигабатрин не подвержен влияниям со стороны, хотя сам снижает концентрацию фенитоина. Не оказывают какого-либо существенного воздействия на другие антиконвульсанты этосуксимид, ламотриджин и топирамат, но сами подвержены этому влиянию.

Примеры наиболее частых и важных взаимодействий между АЭП в лечебной практике:

1. Индуцирующий эффект карбамазепина, фенитоина, фенобарбитала и примидона приводит к клинически значимой редукции уровней карбамазепина, этосуксимида, ламотриддина, окскарбазепина, тиагабина, топирамата, вальпроата и зонизамида. Например, в одном исследовании концентрация вальпроата была снижена до 76%, 49% и 66% в результате добавления фенобарбитала, фенитоина и карбамазепина, соответственно (ShorvonS. 2005).

## ПРОЕКТ

2. Ингибирующий эффект валпроата может увеличить уровень ФБ и ламотриджина, иногда до 80% и почти всегда требует изменения дозы. Меньшие эффекты валпроат оказывает на концентрацию фенитоина и карбамазепина-эпоксида.
3. К менее существенным эффектам относятся влияния фенитоина и фенобарбитала на метаболизм друг друга и ингибирующий эффект карбамазепина и окскарбазепина на метаболизм фенитоина, тем самым повышая его уровень в крови.
4. Фелбамат безусловно является мощным ингибитором активности фермента СYP и оказывает клинически существенное повышение уровня фенитоина, валпроата, фенобарбитала, карбамазепина эпоксида и N-десметилклобазама.

Особенности детского организма, применительно к основным фармакокинетическим параметрам АЭП:

- Гастроинтестинальная абсорбция у новорожденных замедлена и непредсказуема, особенно это касается нерастворимых АЭП, таких, как карбамазепин и фенитоин, которые демонстрируют плохую биодоступность у новорожденных.
- Многие АЭП связываются белками плазмы крови, в первую очередь альбумином. Фракция препарата, не связанная с белками плазмы, проникает через гематоэнцефалический барьер и оказывает антikonвульсивное действие. Поэтому изменение степени связывания препарата белками имеет важное клиническое значение. Связывание с белками плазмы таких АЭП, как фенитоин, фенобарбитал и валпроевая кислота значительно снижено у новорожденных, в особенности, если ребенок незрелый. Указанные особенности вызывают увеличение объема свободной фракции препарата, но с другой стороны приводят к снижению общей его концентрации в плазме. Корректная интерпретация данных ТЛМ у новорожденных возможна в случае понимания этого феномена. Таким образом, проведение мониторинга свободной фракции антikonвульсанта может быть целесообразно в периоде новорожденности.
- Большинство давно применяемых АЭП выводятся из организма почти исключительно в результате печеночного метаболизма, осуществляющего микросомальными ферментами гепатоцитов. Среди «новых» АЭП исключением являются габапентин, леветирацетам и вигабатрин. Новые сведения об изоферментах, вовлекающих АЭП в метаболизм, полученные в течение последних лет, значительно улучшили понимание лекарственных взаимодействий (таб. 3) [].

## ПРОЕКТ

Имеется два основных семейства ферментов: цитохром Р-450 (CYP) и уридинифосфатглюкуронилтрансфераза (UGT). Система фермента Р450 вовлечена в 1 фазу метаболизма большинства АЭП. Шесть основных изоферментов CYP (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4) осуществляют метаболизм большинства АЭП в печени. Фаза реакций 2 (конъюгация) обычно запускается семейством фермента уридинглюкуронилтрансферазы (UGTs), в котором идентифицировано 16 подтипов. UGT осуществляет глюкуронидацию и имеет два семейства изоферментов UGT1 и UGT2. Изоферменты UGT1A и UGT1A4 ответственны за глюкуронидацию ламотриджина, а семейство UGT2 – вальпроевой кислоты. У новорожденных, в особенности родившихся незрелыми, ферментативная активность в печени (CYP) недостаточна (около 50-70% от уровня взрослого), и, следовательно, АЭП, которые подвергаются метаболизму перед выведением из организма, элиминируются очень медленно. Однако те новорожденные, которые, возможно, трансплацентарно подвергались энзиминдуцирующему действию АЭП (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал или примидон), будут иметь более зрелую ферментативную активность в печени. В течение постнатального развития активность печеночных ферментов быстро возрастает и обнаруживает пик к 6 месяцам жизни, в 2-6 раз превышающий уровень взрослого человека. Уровень активности печеночного метаболизма снижается постепенно к 6 годам, тем не менее, превышая показатели взрослого приблизительно в 2 раза. И только к моменту пубертата активность печеночных ферментов понижается до уровня взрослого. Поэтому дети, получающие терапию АЭП в этом возрасте, должны быть тщательно мониторированы во избежание токсических эффектов. Например, концентрация фенитоина может возрасти в пубертатном возрасте без каких-либо изменений дозировок и вызвать в результате токсическое действие. Метаболические процессы, которые включают глюкуронидацию, достигают относительной зрелости к 3-4 годам жизни, что имеет значение для тех АЭП, которые элиминируются подобным образом (например, ламотриджин и вальпроевая кислота).

- Недавно применяемые (или «новые») АЭП выводятся из организма преимущественно путем почечной экскреции, а леветирацетам, габапентин и вигабатрин – исключительно через почки в неизмененном виде. Этот факт необходимо учитывать в периоде новорожденности, когда почечная экскреция

## ПРОЕКТ

снижена, и АЭП, элиминирующиеся через почки, имеют, соответственно, больший период полураспада.

### КЕТОГЕННАЯ ДИЕТА

Несмотря на появление новых, высокоэффективных антиконвульсивов, кетогенная диета, основанная на воспроизведении состояний кетоза и ацидоза при голодании, представляет собой вполне реальную альтернативу медикаментозному лечению при синдроме Ленnoxса—Гасто и других резистентных к терапии эпилептических синдромов. Механизм контроля заприступами при использовании данного метода диетотерапии остается неясным (ViningE.P., 1998). Указанная диета считается особенно эффективной при лечении детей в возрасте 2—5 лет с малыми моторными приступами (у детей более старшего возраста сложно поддерживать состояние кетоза) (MenkesJ.H., SankarR, 2000). ВРФкетогенные диеты пока используются чрезвычайноредко.

### НЕЙРОХИУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ

В Российской Федерации нейрохирургические операции пока что не нашли широкого применения в лечении эпилепсии у детей. Тем не менее имеются данные, свидетельствующие об эффективности гемисфераэктомии при синдроме Расмуссена (хронический фокальный энцефалит) (MenkesJ. H., SankarR, 2000).

В современной мировой литературе также сообщается об использовании следующих видов нейрохирургических операций при различных резистентных к лечению эпилептических синдромах: передняя темпоральная лобэктомия; ограниченная темпоральная резекция; экстратемпоральная неокортикальная резекция (KeeganM. 1992, OlivierA. 1997, ShieldsW.D. Etal. 1993).

Отдельное место среди хирургических методов лечения занимает стимуляция блуждающего нерва (MurphyJ.V., 1999).

# ПРОЕКТ

## XIII. ТЕРАПИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ

### НЕОНАТАЛЬНЫЕ СУДОРОГИ

Препарат первой линии – **фенобарбитал** (20 мг/кг) парентерально – рекомендовано назначать в виде 2-х парентеральных введений по 10 мг/кг, с перерывом в 5 минут.

Если приступы сохраняются, возможно ввести дополнительную дозу фенобарбитала.

В России отсутствуют формы фенобарбитала для парентерального введения

Высокие дозы фенобарбитала при наличии структурных повреждений мозга могут вызвать угнетение дыхания. Поэтому лечение должно проводится в реанимационном отделении или палате интенсивной терапии.

Необходимо в динамике определить уровень фенобарбитала в крови.

Предельная концентрация фенобарбитала в плазме – 60-80 мг/мл.

Препарат второй линии – **фенитоин** (20 мг/кг) – в 2 введения по 10 мг/кг.

Для новорожденных нехарактерны побочные эффекты фенитоина в виде артериальной гипотензии и сердечных аритмий, тем не менее, не следует превышать скорость введения более 2 мг/кг/мин.

Если фенобарбитал и фенитоин не эффективны, то применяются бензодиазепины (мидазолам).

### СИНДРОМ ВЕСТА

Дебют – на первом году жизни с пиком в 3-7 мес.

Приступы: инфантильные спазмы – массивные миоклонические и/или тонические судороги

- Флексорные («салаамовы судороги», «кивки-наклоны»)
- Экстензорные (внезапное разгибание напоминающее рефлекс Моро)
- Флексорно-экстензорные («кивок-наклон» с разгибанием ног)
- В 40% приступы асимметричные (напоминают «позу фехтовальщика»)
- Часто сочетаются с девиацией глаз или появлением нистагма

Задержка психомоторного развития

ЭЭГ: гипсаритмия

**Терапия:**

Препарат первой очереди – вигабатрин (сабрил), затем АКТГ и кортикостероидные гормоны.

## ПРОЕКТ

Отсутствие достоверного снижения частоты инфантильных спазмов спустя 2-4 недели приема препарата в терапевтической дозе свидетельствует о его неэффективности.

В редких случаях наличия исключительно миоклонических спазмов, при подозрении на наследственные болезни метаболизма вигабатрин может быть неэффективен или даже агрегировать приступы. У данной категории рекомендовано начинать лечение с вальпроатов.

Особая эффективность вигабатрина отмечена у больных туберозным склерозом (Dulac&Tuhorn, 2002).

Эффективность медикаментозной терапии при синдроме Веста представлена в таблице 19.

Таблица 19. Эффективность медикаментозной терапии при синдроме Веста (обзор литературы, в модификации Coppola&Pascotto, 2007)

Медикаментозная терапия	Процент больных, у которых наблюдается достоверное снижение частоты приступы
АКТГ синтетические аналоги, кортикоиды	<b>Около 70% с рецидивом после отмены у 35-50% пациентов</b>
Вигабатрин	<b>40-90%</b>
Пиридоксин	11-25%
Топирамат	45%
Вальпроаты	<b>15-50%</b>
Ламотриджин	30%
Зонизамид	25%
Клоназепам	25-50%
Нитразепам	15-50%
Фелбамат	9-75%
Кетогенная диета	40-60%

## Стероидные гормоны

- Натуральный АКТГ
- Синтетические аналоги АКТГ (синактен-депо, тетракозактид-депо)
- Кортикоидные гормоны (преднизолон, гидрокортизон, дексаметазон)

### Синактен-депо.

## ПРОЕКТ

Дозы препаратов, кратность приема и продолжительность терапии остаются эмпирическими.

Предлагаются 2 схемы применения синтетического АКТГ (синактена-депо), используемые в РФ и показавшие свою эффективность.

- 1) Синактен-депо назначается начиная с 0,1 мл в/м, с постепенным увеличением по 0,1 мл 1 раз в 3-5 дней до момента купирования приступов или до дозы 1,0 мл. В случае достижения ремиссии продолжительность терапии зависит от характера побочных эффектов. При относительно хорошей переносимости продолжительность курса составляет примерно 1 мес. с момента наступления ремиссии. В этот период желательно назначение препарата 1 раз в 2 дня. Рекомендуется комбинировать гормоны с базовыми АЭП. (учебное пособие ФГБУ "Московский НИИ педиатрии и детской хирургии" Минздрава России)
- 2) Синактен-депо (1 мг в 1 мл) в дозе 0,02-0,03 (до 0,05) мл/кг в/м 10 раз ежедневно, далее 5 раз через день и 5 раз через 2 дня. Всего 20 инъекций. (P.Wolf, 2000 в модификации Волкова И.В., Журн. неврол. и психиат. 2012;112(12):19-25.)

## Преднизолон

Рекомендуемые дозировки преднизолона – 2-5-10 мг/кг/сут. в таблетках.

Рекомендуемые дозировки дексаметазона – 0,3-0,5 мг/кг/сут. (до 0,5) в/м 10 раз ежедневно, далее 5 раз через день и 5 раз через 2 дня. Всего 20 инъекций. (H Siemes, 1998 в модификации Волкова И.В., Журн. неврол. и психиат. 2012;112(12):19-25.)

Полное отсутствие эффекта в течение 2-х недель приема стероидов в терапевтической дозе, как правило, свидетельствует об их неэффективности.

Совместно с гормонами назначаются препараты калия, кальция, витамин Д и диуретики. Каждые 10-14 дней проводится контроль ОАК, АЛТ, АСТ, мочевина, калий, натрий, кальций, общий белок, глюкоза.

ЭЭГ контроль на 10-12 день и далее в конце курса гормонов для контроля эффективности.

## Вигабатрин

Начальная доза вигабатрина 40-50 мг/кг/сут., повышая каждые 10-14 дней на 40-50 мг/кг. Конечная доза 100 – 150 (возможно до 200) мг/кг/сут. в 2 приема.

Длительность терапии вигабатрином не должна превышать 12 месяцев во избежание развития необратимого сужения полей зрения.

# ПРОЕКТ

## Препараты вальпроевой кислоты

Начальная доза вальпроата 10 мг/кг/сут, повышая каждый день на 10 мг/кг. Конечная доза 30 – 40 мг/кг/сут. (возможно до 60 -80 мг/кг/сут). Преимущество отдается растворимым формам: конвулекс, депакин в каплях или сиропе.

Эффективность вальпроатов существенно ниже вигабатрина и стероидов.

Достоинство вальпроатов – возможность их комбинирования с другими АЭП для усиления эффективности лечения: с вигабатрином, топираматом, бензодиазепинами, гормонами [П.А. Темин и соавт., 1997; Siemes и соавт., 1988].

## СИНДРОМ ЛЕННОКСА-ГАСТО

Дебют заболевания – 1-8 лет, пик 3-5 лет

Приступы:

- тонические
- атипичные аблсансы
- атонические
- миоклонические
- тонико-клонические генерализованные судорожные припадки
- различные типы парциальных припадков

Эпилептический статус в 75% случаев (чаще статус атипичных аблсансов или тонических приступов).

ЭЭГ: медленные комплексы пик-волна с частотой 1,5-2,5 Гц, которые доминируют по амплитуде на фоне патологического замедления основной активности фоновой записи ЭЭГ.

**Терапия:**

Ламотриджин и топирамат эффективны в лечении атонических припадков (*уровень доказательности A*) (American Academy of Neurology, 2004)

Препарат первого выбора - вальпроаты (Европейский совет экспертов 2007)

По применению АКТГ и иммуноглобулинов контролируемых исследований не проводилось

## ПРОЕКТ

Частичная или полная каллозотомия, стимуляция блуждающего нерва, кетогенная диета – при резистентных приступах

Таблица 20. Рекомендации Национального института здравоохранения и клинического совершенства, Великобритания, 2012

Препарат первой линии	валпроаты
Препарат второй линии	ламотриджин
Препарат третьей линии	фелбамат, руфинамид, топирамат
АЭП, которые не следует назначать	карбамазепин, габапентин, окскарбазепин, прегабалин, тиагабин, вигабатрин

## ТЯЖЕЛАЯ МИОКЛОНИЧЕСКАЯ ЭПИЛЕПСИЯ МЛАДЕНЧЕСТВА (СИНДРОМ ДРАВЕ)

Таблица 21. Рекомендации Национального института здравоохранения и клинического совершенства, Великобритания (2012)

Препарат первой линии	валпроаты, топирамат
Препарат второй линии	клобазам, стирипентол
Препарат третьей линии	
АЭП, которые не следует назначать	карбамазепин, габапентин, ламотриджин, окскарбазепин, фенитоин, прегабалин, тиагабин, вигабатрин

## ПРОЕКТ

Таблица 22. Дифференциальный диагноз синдрома Драве с другими эпилептическими энцефалопатиями

Признак	С-м Драве	С-м Леннокса-Гасто	Эпилепсия с миоклоническими астатическими приступами (С-м Дозе)
Возраст дебюта	2-12 мес.	3-8 лет	8 мес. – 5 лет
Характерный тип приступов	Фебрильные судороги, миоклонические, фокальные, альтернирующие гемиконвульсии	Тонические аксиальные, атипичные абсансы, миатонические падения	Миоклонические, миоклонически-астатические
Возможный тип приступов	Атипичные абсансы, ГСП, фокальные дилаптические	Миоклонические, ГСП, эпистатус	Абсансы, ГСП, фебрильные судороги
Умственная отсталость	выражена	выражена	Умеренная или отсутствует
ЭЭГ, эпилептиформная активность	Диффузные разряды полипик-волновой активности в сочетании с региональными пик-волнами	Генерализованная медленная активность острой-медленная волна	Генерализованная полипик-волновая активность в виде коротких разрядов.
ЭЭГ, основная активность	замедлена	замедлена	нормальная
Реакция на терапию АЭП	резистентность	резистентность	Снижение частоты приступов, возможность достижения ремиссии

## ПРОЕКТ

Прогноз	неблагоприятный	неблагоприятный	вариабельный
---------	-----------------	-----------------	--------------

### ПРИОБРЕТЕННАЯ ЭПИЛЕПТИЧЕСКАЯ АФАЗИЯ (СИНДРОМ ЛАНДАУ-КЛЕФФНЕРА)

- Дебют заболевания – 3-8 лет с пиком в 4-6 лет
- Сенсомоторная афазия в сочетании с поведенческими нарушениями (гиперактивность, агрессивность, конфликтность)
- Припадки
  - простые, сложные парциальные
  - Редко атонические, миоклонические, генерализованные судорожные припадки
- ЭЭГ: высокоамплитудные региональные спайки, острые волны или комплексы острой-медленная волна

Таблица 23. Терапия (Мухин К.Ю., Петрухин А.С., 2011; Lagae L., 2009). Класс доказательности – IV.

Вероятно эффективные	Возможно эффективные	Нет эффективно
<b>валпроаты</b>	топирамат	фенобарбитал
<b>этосуксимид</b>	вигабатрин	фенитоин
<b>сультиам</b>	фелбамат	карбамазепин
<b>леветирацетам</b>		
<b>бензодиазепины (клобазам, диазепам, лоразепам)</b>		

## ПРОЕКТ

### ХРОНИЧЕСКИЙ ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ ОЧАГОВЫЙ ЭНЦЕФАЛИТ. ЭНЦЕФАЛИТ РАСМУССЕНА

Дебют 1-14 лет, пик – 5-6- лет

Эпилептические приступы в сочетании с очаговыми неврологическими симптомами.

Приступы: фокальные моторные, вторично-генерализованные судорожные, эпилептический миоклонус, эпилептический статус

Нарушение высших психических функций

Прогрессирующая атрофия мозга принейровизуализации

ЭЭГ: патогномоничных ЭЭГ паттернов нет

## ТЕРАПИЯ

Иммуноглобулины (октагам, человеческий иммуноглобулин - VVIG). VVIG в дозировке 400 мг/кг/сут. в течение 3-5 дней, затем поддерживающая доза 400 мг/кг однократно каждый месяц.

Отмечена особая эффективность иммуноглобулинов у больных с поздним дебютом заболевания.

При дальнейшем прогрессировании – добавит к иммуноглобулином кортикостероидные гормоны (метипред, преднизолон, дексаметазон). Метилпреднизолон 20 мг/кг/сут. в течение 3 дней, затем переходить на пероральный прием гормонов (1-2 мг/кг/сут.) (продолжительность перорального приема зависит от «злокачественного» процесса и от частоты приступов)

При неэффективности иммуноглоубулинов и стероидов – перорально таクロнимус – иммуносупрессор, селективно блокирующий Т-лимфоциты, задействованные в патогенезе с-ма Расмуссена – 0,2 мг/кг/сут (в 2 приема).

Хирургическое лечение: гемисферэктомия.

Лечение прогредиентной формы клещевого энцефалита:

1. Специфический иммуноглобулин и РНК-аза не эффективны.
2. Введение противоэнцефалитной вакцины.
  - 1 курс 0,5 – 1 мл п/к 3-кратно с интервалом в 5 дн.

## ПРОЕКТ

- 2 курс через 4 – 5 недель, 3-кратно с интервалом в 3 дня.
- 3 курс через 5 – 6 мес. 3-кратно по 1 мл п/к с интервалом в 1 дн.

Иммунологический контроль: нарастание IgM и выявление РНК вируса КЭ прогностически неблагоприятно. Наоборот нарастание IgG и отсутствие РНК вируса КЭ благоприятно.

Проведение электронейромиографии (ЭНМГ) для контроля за прогредиентностью процесса.

### **Терапия эпилепсии Кожевникова (Мухин К.Ю., Петрухин А.С., 2011)**

Стартовая терапия – вальпроаты в высоких дозах – 70-100 мг/кг/сут.

Далее комбинация вальпроатов с топамаксом (10 мг/кг/сут)

При неэффективности – барбитураты (фенобарбитал, бензонал, гексамидин) в монотерапии или в комбинации с вальпроатами или топамаксом. Доза фенобарбитала – 5-7 мг/кг/сут.

Бензодиазепины (клоназепам, фризиум, диазепам) – в развернутую стадию заболевания при серийных приступах и статусном течении.

Данных по эффективности кеппры и ламиктала нет.

Назначение карбамазепина в монотерапии не рекомендовано – из-за возможной агрегации миоклонических приступов, однако карбамазепин и трилептал в комбинации с вальпроатами эффективны в отношении фокальных моторных и вторично-генерализованных приступов.

### **РОЛАНДИЧЕСКАЯ ЭПИЛЕПСИЯ (ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ПАРЦИАЛЬНАЯ ЭПИЛЕПСИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С ЦЕНТРАЛЬНО - ВИСОЧНЫМИ СПАЙКАМИ НА ЭЭГ)**

Возраст дебюта: 3-14

Приступы: гемифациальные, фарингооральные, брахиофациальные, гемиклонии, вторично – генерализованные.

ЭЭГ: бифазные комплексы по типу QRS на ЭКГ в центрально-височной области

Прогноз благоприятный

- Препарат выбора (Updated **ILAE** evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes *Epilepsia, 2013*):

## ПРОЕКТ

- вальпроаты, карбамазепин (*уровень доказательности C*)
- габапентин, леветирацетам, окскарбазепин, сультиам (*уровень доказательности D*)

Таблица 23. Рекомендации Национального института здравоохранения и клинического совершенства, Великобритания

Препарат первой линии	Карбамазепин, вальпроаты, ламотриджин леветирацетам, окскарбазепин
Препарат второй линии	карбамазепин, клубазам, габапентин ламотриджин, леветирацетам окскарбазепин, вальпроаты, топирамат
Препарат третьей линии	эсликарбазепин, лакосамид, фенобарбитал, фенитоин, прегабалин, тиагабин, вигабатрин, зонисамид

## ЮВЕНИЛЬНАЯ МИОКЛОНИЧЕСКАЯ ЭПИЛЕПСИЯ (СИНДРОМ ЯНЦА)

- Возраст дебюта: 7-22 года
- Приступы:
  - Миоклонические
  - Миоклонически-астатические
  - генерализованные судорожные припадки (иногда с фокальным компонентом)
  - Абсансы (чаще сложные)
- Типична провокация приступов:
  - Миоклонические: депривацией сна, внезапным пробуждением, ритмической фотостимуляцией, menses
  - генерализованные судорожные припадки: депривацией сна, menses
  - Абсансы (редко) – гипервентиляцией

Терапия: Вальпроаты, топирамат (*уровень доказательности D*)

## ПРОЕКТ

Таблица 24. Рекомендации Национального института здравоохранения и клинического совершенства, Великобритания

<b>Препарат первой линии</b>	ламотриджин, лефетирацетам, вальпроаты, топирамат
<b>Препарат второй линии</b>	ламотриджин, лефетирацетам, вальпроаты, топирамат
<b>Препарат третьей линии</b>	клобазам, клоназепам, зонисамид
<b>АЭП, которые не следует назначать</b>	карбамазепин, габапентин, окскарбазепин, фенитоин, прегабалин, тиагабин, вигабатрин

Добропачественная парциальная эпилепсия с затылочными пароксизмами с ранним дебютом (тип Панайотопулоса)

- Возраст дебюта: 1-13 лет, пик – 3-6 лет

Приступы:

- с вегетативными нарушениями, длительной утратой сознания и тенденцией к статусному течению
- типично возникновение во сне после засыпания или перед пробуждением
- начинаются со рвоты, головной боли, побледнения лица, с последующим поворотом головы и глаз в сторону
- Заканчиваются гемиконвульсивными или генерализованными судорогами
- «иктальные синкопы» - длительная утрата сознания (в среднем, 2 часа) и резкое падение постурального мышечного тонуса.

Таблица 25. Рекомендации Национального института здравоохранения и клинического совершенства, Великобритания, 2012

<b>Препарат первой линии</b>	карбамазепин, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, вальпроаты
Препарат второй линии	Карбамазепин, клобазам, габапентин, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, вальпроаты, топирамат

## ПРОЕКТ

Препарат третьей линии	лакосамид, фенобарбитаал, фенитоин, прегабалин, тиагабин, вигабатрин, зонисамид, эсликарбазепина ацетат
------------------------	---

Добропачественная парциальная эпилепсия с затылочными пароксизмами с поздним дебютом (тип Гасто)

- Возраст дебюта: 3-15 лет, средний возраст начала - 8 лет
- Приступы:
  - Простые парциальные сенсорные приступы со зрительными нарушениями (фотопсии, макропсии, микропсии, метаморфопсии)
  - Нередко аверсия, дисфазия, вегетативные симптомы (тошнота, рвота, головокружение, головная боль), автоматизмы, гемиклонии и генерализованные судорожные припадки
  - Возможны гемианоптические зрительные галлюцинации

Таблица 26. Рекомендации Национального института здравоохранения и клинического совершенства, Великобритания, 2012

Препарат первой линии	карбамазепин, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, вальпроаты
Препарат второй линии	Карбамазепин, клобазам, габапентин, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, вальпроаты, топирамат
Препарат третьей линии	лакосамид, фенобарбитаал, фенитоин, прегабалин, тиагабин, вигабатрин, зонисамид, эсликарбазепина ацетат

## ДЕТСКАЯ АБСАНСНАЯ ЭПИЛЕПСИЯ

- Возраст дебюта: 3-9 лет с пиком в 5-7 лет
- Приступы:
  - простые и сложные (с миоклоническим, тоническим, атоническим, вегетативным компонентами, с автоматизмами) типичные абсансы
  - генерализованные судорожные припадки

## ПРОЕКТ

- Провокация гипервентиляцией, ритмической фотостимуляцией, депривацией сна
- Иногда статус абсансов
- ЭЭГ: генерализованный паттерн пик-медленная волна с частотой 3 Гц

Таблица 27. Рекомендации Национального института здравоохранения и клинического совершенства, Великобритания, 2012

Препарат первой линии	Этосуксимид, ламотриджин, вальпроаты
Препарат второй линии	Этосуксимид ламотриджин вальпроаты
Препарат третьей линии	Клобазам, клоназепам, леветирацетам, топирамат, зонисамид
<b>АЭП, которые не следует назначать</b>	Карбамазепин, габапентин, окскарбазепин, фенитоин, прегабалин, тиагабин, вигабатрин

## ЮНОШЕСКАЯ АБСАНСНАЯ ЭПИЛЕПСИЯ

- Возраст дебюта – 9-21 лет, пик – 9-13 лет
- Приступы:
  - Абсансы (простые, с тоническим, миоклоническим компонентами, автоматизмами)
  - генерализованные судорожные припадки
  - Провокация ритмической стимуляцией, гипервентиляцией, депривацией сна, menses

Таблица 28. Рекомендации Национального института здравоохранения и клинического совершенства, Великобритания, 2012

## ПРОЕКТ

Препарат первой линии	Этосуксимид, ламотриджин, валпроаты
Препарат второй линии	Этосуксимид, ламотриджин, валпроаты
Препарат третьей линии	Клобазам, клоназепам, леветирацетам, топирамат, зонисамид
<b>АЭП, которые не следует назначать</b>	Карбамазепин, габапентин, окскарбазепин, фенитоин, прегабалин, тиагабин, вигабатрин

# ПРОЕКТ

## 12.АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЙ

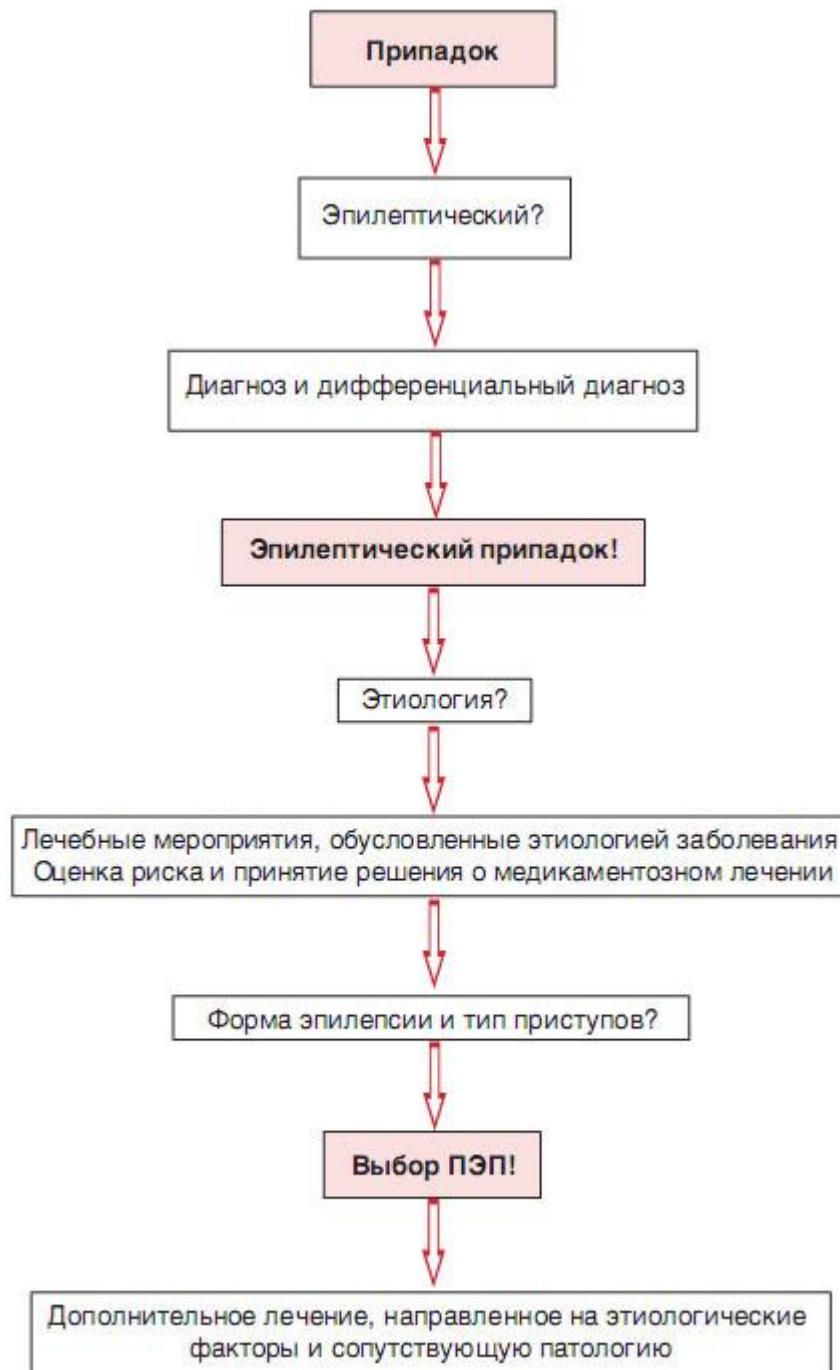


Схема. Рассуждения врача перед началом  
противоэпилептического лечения

# ПРОЕКТ

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. American Academy of Neurology - Efficacy and Tolerability of the New Antiepileptic Drugs II: Treatment of Refractory Epilepsy, April 2004
2. Arroyo S, Dodson WE, Privitera MD, Glauser TA, Naritoku DK, Dlugos DJ, Wang S, Schwabe SK, Twyman RE. (2005) Randomized dosecontrolled study of topiramate as first-line therapy in epilepsy. *ActaNeurolScand* 112:214–222.
3. Bartha AI, Shen J, Katz KH, et al. Neonatal seizures: multicenter variability in current treatment practices. *Pediatr Neurol* 2007;37:85e90.
4. Baulac M, BrodieMJ, Patten A, Segieth J, Giorgi L. (2012) Comparison of the efficacy and tolerability of zonisamide and controlled release carbamazepine in newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 11:579–588.
5. Berkovic S.F., Knowiton R.C., Leroy R.F. et al. (Levetiracetam N01057 Study Group). Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2007; 69: 18: 1751—1760.
6. Bourgeois BFD. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antiepileptic drugs. In: Wyllie E, editor. *The Treatment of Epilepsy*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
7. Brodie M.J., Perucca E., Ryvlin P. et al. (Levetiracetam Monotherapy Study Group). Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2007; 68: 402—408.
8. Carmo KB, Barr P. Drug treatment of neonatal seizures by neonatologists and paediatric neurologists. *J Paediatr Child Health* 2005; 41:313e6.
9. Clancy RR. Summary proceedings from the neurology group on neonatal seizures. *Pediatrics* 2006;117(3 Pt 2):S23e7.
10. Fisher A., Patsalos P.N. Pharmacology of antiepileptic drugs // Wallace S.J., Farrell K. et al. *Epilepsy in children*. 2nd ed. London: Arnold, 2004. – P. 358-83.
11. Guidelines on neonatal seizures, World Health Organization 2011
12. ILAE report. Commission on terminology and classification. *Epilepsia* 2001; 42 (6): 796-803.
13. Keegan M. Temporal neocortectomy in the management of intractable epilepsy: long-term outcome and predictive factors//*Epilepsia*. 1992. Vol. 33. P. 852-861.
14. Koch MW, Polman SK. (2009) Oxcarbazepine versus carbamazepine monotherapy for partial onset seizures. *Cochrane Database Syst Rev* CD006453.

## ПРОЕКТ

15. Lagae L. Rational treatment options with AEDs and ketogenic diet in Landau-Kleffner syndrome: still waiting after all these years. *Epilepsia*. 2009 Aug;50 Suppl 7:59-62.
16. Menkes J. H., Sankar R. Paroxysmal disorders. In: "Child neurology" (Menkes J. H., Sarnat H. B., eds.). 6-th ed. Philadelphia-Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 2000, p. 919-1026.].
17. Mona Sazgar, Blaise F.D. Bourgeois Аггравация эпилепсии вследствие приема противоэпилептических препаратов Международный неврологический журнал 5(21) 2008
18. Murphy J. V. Left vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. The Pediatric VNS Study Group//J. Pediatrics. 1999. Vol. 134. P. 563-566.].
19. National Institute for Health and Care Excellence, NHS, England /The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care, 2012
20. Noachtar S., Andermann E., Meyvisle P. et al. (N166 Levetiracetam Study Group). Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures. *Neurology* 2008; 70: 607—618.
21. Olivier A. Surgery of extratemporal epilepsy. In: "The treatment of epilepsy: principles and practice" (Wyllie E., ed.). 2-d ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997, p. 1060-1073.].
22. P.Wolf, 2000 в модификации Волкова И.В., Журн. неврол. и психиат. 2012;112(12):19-25.
23. Panayotopoulos Principles of Therapy in the Epilepsies. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. Springer 2007: 155—184.
24. Practice Advisory: The use of Felbamate in the treatment of patients with intractable epilepsy /Neurology 1999;52:1540-1545
25. Reetta Kalviainen, Richard Mattson, Jacqueline A. French, Emilio Perucca, Torbjorn Tomson Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes - *Epilepsia*, 1-13, © 2013 International League Against Epilepsy
26. Shields W. D., Duchowny M.S., Holmes G.L. Surgically remediable syndromes of infancy and early childhood. In: "Surgical treatment of epilepsies" (Engel J. Jr., ed.). 2-d ed. N. Y.: Raven Press, 1993, p. 35-48.
27. Shorvon S. "Handdbook of Epilepsy treatment"/ 2<sup>nd</sup> edition, "Blackwell Publishing", 2005, 304p
28. Tracy Glauser, Elinor Ben-Menachem, Blaise Bourgeois, AvitalCnaan, Carlos Guerreiro,

## ПРОЕКТ

29. van Rooij LGM, et al., Treatment of neonatal seizures, Seminars in Fetal & Neonatal Medicine (2013)
30. Vining E. P. A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet//Arch. Neurol. 1998. Vol. 55. P. 1433-1437.1, 1997, 1329, с 624.
31. Айвазян С.О. Терапевтический лекарственный мониторинг антиконвульсивов у детей / Эпилепсия и пароксизмальные состояния/ 2010 №3 - с.28-33
32. Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю., Чикина Е.С., Медников О.И., Бекетов А.С. // Исследование медико-социальных проблем эпилепсии в России. // Качественная клиническая практика, 2004 г., №4, СПЕЦВЫПУСК. ЭПИЛЕПСИЯ. Москва - 90 стр.
33. Воронкова К.В., Пылаева О.А., Косякова Е.С., Мазальская О.В., Голосная Г.С., Проваторова М.А., Королева Н.Ю., Ахмедов Т.М., Ананьева Т.В., Петрухин А.С. Современные принципы терапии эпилепсии. «Журнал неврологии и психиатрии» №6, 2010
34. Гузева В.И. Руководство по детской неврологии – 3 изд. – М.: Мед.информ. агентство, 2009. – 640 с.
35. Гузева В.И. Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей. М.: Медицинское информационное агентство, 2007. - 568 с.
36. Гузева В.И., Скоромец А.А. Медицинские и социальные аспекты детской эпилепсии // Журн. невролог.и психиатр. – 2005. – Т. 105, №9. – С. 64-65.
37. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Руководство для врачей. М: Медицина 2010; 717.
38. Карлов В.А. Неврология. Руководство для врачей // Москва - МИА, 2002 – 631 с.
39. Карлов В.А., Петрухин А.С. Эпилепсия у подростков // Неврология и психиатрия. – М., 2002. - С. 9-13.
40. Левин О. С., Штульман Д. Р. Неврология. Справочник практического врача – 7 изд. – Москва - // МЕДпресс-информ, 2011 – 1024 с.
41. Мументалер М., Маттле Х. Неврология, пер. с нем. ; Под ред. Левина О.С. - 2009 г., 2-е изд., 920 с.
42. Мухин К.Ю. Височная эпилепсия // Эпилептология детского возраста: Руководство для врачей / Под ред. А.С. Петрухина. — М.: Медицина, 2000. — С. 44—62.
43. Мухин К.Ю. Эпилепсия: атлас электро – клинической диагностики. / Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Глухова Л.Ю. – Москва, Альварес Паблишинг, 2004. – 440 с.

## ПРОЕКТ

44. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Васильева И.А. Современные аспекты диагностики и лечения эпилепсии в детском и подростковом возрасте - Психиатрия и психофармакотерапия Том 06/Н 1/2004
45. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. – М.: Лтд, 2011. – 680с.:
46. Панайотопулос С.П. Рациональная полiterапия фокальной эпилепсии /Rational polytherapy of focal epilepsies. Based on the ILAE classifications and practice parameter guidelines/ Международный неврологический журнал 5(15) 2007
47. Студеникин В. М., Шелковский В. И., Маслова О. И., Балканская С. В. Эпилепсия у детей: диагностика и лечение #02/03 Педиатрия Симпозиум
48. Т.Броун, Г.Холмс. Эпилепсия. Клиническое руководство. Пер. с англ. М.: «БИНОМ», 2006. – 288с., ил.
49. Шнайдер Н.А., Шаповалова Е.А., Шаравии Л.К., Садыкова А.В., Дмитренко Д.В. Детская эпилепсия: эпидемиология, особенности клинического течения // Вестник Клинической больницы №51. - 2010. - Т. III, № 10. - С. 32-37.