

- Topographic variations in the peripheral course of the greater occipital nerve. Autopsy study with clinical correlations. *Spine* 1991;16:475—8.
38. Hammond S.R., Danta G. Occipital neuralgia. *Clin Exper Neurol* 1978;15:258—70.
39. Dwyer A., Aprill C., Bogduk N. Cervical zygapophyseal joint pain patterns I: A study of normal volunteers. *Spine* 1990;15:453—7.
40. Dreyfuss P., Michaelsen M., Fletcher D. Atlanto-occipital and lateral atlanto-axial joint pain patterns. *Spine* 1994;19:125—32.
41. Blau J.N., MacGregor E.A. Migraine and the neck. *Headache* 1994;34:88—90.
42. Kaniecki R.G. Migraine and tension-type headache: an assessment of challenges in diagnosis. *Neurology* 2002;58(9 Suppl. 16):S15—S20.
43. Алексеев В. В., Подчуфарова Е. В., Матхаликов Р. А., Черненко О. А. Цервикогенная головная боль. *Неврол журн* 2005;4:44—8.
44. Алексеев В.В., Яхно Н.Н., Кисель С.А. и др. Цервикогенная головная боль: сравнение с мигренью и головной болью напряжения. *Боль* 2004;3(4).
45. Sjaastad O., Fredriksen T., Pfaffenrath V. Cervicogenic headache: diagnostic criteria. The Cervicogenic Headache International Study Group. *Headache* 1998;38(6):442—5.
46. Göbel H. et al. Headache or facial pain attributed to disorders of cranium, neck, eyes, ears, nose, sinuses, teeth, mouth or other facial or cranial structures. The International classification of headache disorders. 2nd ed. *Cephalalgia* 2004;24(1):115—6.
47. The international classification of headache disorder. 2-nd ed. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl. 1).
48. Biondi D.M. Cervicogenic headache: a review of diagnostic and treatment strategies. *J Am Osteopath Assoc* 2005;105(4 Suppl. 2):16S—22S.
49. Hall T., Robinson K. The flexion-rotation test and active cervical mobility — a comparative measurement study in cervicogenic headache. *Man Ther* 2004;9:197—202.
50. Coskun O., Ucler S., Karakurum B. et al. Magnetic resonance imaging of patients with cervicogenic headache. *Cephalalgia* 2003;23:842—5.
51. Delfini R., Salvati R., Passacantilli E., Pacciani E. Symptomatic cervicogenic headache. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18(Suppl. 19):S29—S32.
52. Окнин В.Ю. Дифференциально-диагностические аспекты цервикогенной боли. *РМЖ* 2003;11(10):10—3.
53. Van Suijlekom J.A., Weber W.E., van Kleef M. Cervicogenic headache: Techniques of diagnostic nerve blocks. *Clin Exper Rheumatol* 2000;18(2 Suppl. 19):S39—S44.
54. Bono G., Antonaci F., Dario A. et al. Unilateral headaches and their relationship with cervicogenic headache. *Clin Exper Rheumatol* 2000;18(2 Suppl. 19):S11—S15.
55. Bovim G., Berg R., Dale L.G. Cervicogenic headache: Anesthetic blockades of cervical nerves (C2—C5) and facet joint (C2/C3). *Pain* 1992;49:315—20.
56. Martelletti P., van Suijlekom H. Cervicogenic headache—practical approaches to therapy. *CNS. Drugs* 2004;18:793—805.
57. Forrest J.B. et al. Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery. *Br J Anaesth* 2002;88(2):227—33.
58. Jelinek G.A. Ketorolac versus morphine for severe pain. Ketorolac is more effective, cheaper, and has fewer side effects. *Br Med J* 2000;321(7271):1236—7.
59. Верткин А.Л., Тополянский А.В., Вовк Е.И., Наумов А.В. Место кеторолака в терапии острых болевых синдромов на догоспитальном этапе. *Consilium Medicum* 2006;8(2).
60. Bovim G., Sjaastad O. Cervicogenic headache: responses to nitroglycerin, oxygen, ergotamine, and morphine. *Headache* 1993;33:249—52.
61. Hobson D.E., Gladish D.F. Botulinum toxin injection for cervicogenic headache. *Headache* 1997;37:253—5.
62. Wheeler A.H. Botulinum toxin A: adjunctive therapy for refractory headaches associated with pericranial muscle tension. *Headache* 1998;38:468—71.
63. Jull G.A., Stanton W.R. Predictors of responsiveness to physiotherapy management of cervicogenic headache. *Cephalalgia* 2005;25:101—8.
64. Jull G., Trott P., Potter H. et al. A randomized controlled trial of exercise and manipulative therapy for cervicogenic headache. *Spine* 2002;27:1835—43.
65. Biondi D. Physical treatments for headache: a structured review. *Headache* 2005;45:1—9.
66. Anthony M. Cervicogenic headache: prevalence and response to local steroid therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18(Suppl. 19):S59—S64.
67. Inan N., Ceyhan A., Inan L. et al. C₂/C₃ nerve blocks and greater occipital nerve block in cervicogenic headache treatment. *Funct Neurol* 2001;16:239—43.
68. Popeney C.A., Alo K.M. Peripheral neurostimulation for the treatment of chronic, disabling transformed migraine. *Headache* 2003;43:369—75.

Л.Р. Зенков

ММА им. И.М. Сеченова

Нейропатофизиология эпилептических энцефалопатий и непароксизмальных эпилептических расстройств и принципы их лечения

Neuropathology of epileptic encephalopathies and non-paroxysmal epileptic disorders and principles of their treatment

L.R. Zenkov

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Based on his many year's studies and the data available in the literature, the author considers the neuropathophysiological mechanisms responsible for the damaging action of epileptic discharges on basic brain functions and provides evidence for the views of prolonged non-paroxysmal psychoneurological epileptic disorders and epileptic encephalopathies. He shows the consistency of clinical manifestations of the site of cerebral epileptic discharges on the basis of an update on their functional localization and functional neuroimaging. Computerized three-dimensional electroencephalography (EEG) data mapping is shown to play a crucial role in the understanding of the mechanisms, diagnosis, and treatment of non-paroxysmal epileptic disorders. Based on the concepts that epileptiform activity plays a neuropathological role in the genesis of non-paroxysmal epileptic disorders, the author substantiates the use of agents that are effective in suppressing EEG epileptiform activity (valproate, levetiracetam, and lamotrigine) as a first-choice drug and caution when giving the antiepileptics that can aggravate epileptiform activity and clinical manifestations.

Key words: epileptic encephalopathy, non-paroxysmal epileptic disorder, electroencephalography.

Leonid Rostislavovich Zenkov: zenkov@mmascience.ru

В проект новой классификации эпилептических синдромов Международной противоэпилептической лиги введена рубрика *эпилептических энцефалопатий* [1]. Она включает хронические расстройства, при которых главную проблему составляют тяжелые мозговые дисфункции, обусловленные эпилептическими разрядами, проявляющимися в ЭЭГ как эпилептиформная активность [1–9]. В эту рубрику внесены синдромы и формы известных ранее «катастрофических эпилептических энцефалопатий», при которых частые и тяжелые эпилептические припадки сочетаются с тяжелой задержкой или регрессом психофизиологического развития: синдромы Отахара, Уэста, Леннокса—Гасто, Драве и др. Сюда же отнесены эпилептическая афазия Ландау—Клеффнера и эпилепсия с постоянными комплексами спайк—волна во время медленноволнового сна, клинически проявляющиеся тяжелым нарушением речи и других когнитивных функций, иногда без эпилептических припадков [8, 10–12]. Кроме того, в последние несколько лет в рамках эпилептических энцефалопатий описаны, по аналогии с приобретенной эпилептической афазией Ландау—Клеффнера, приобретенный эпилептический лобный синдром, аутистические, когнитивные, нейропсихологические, неврологические, поведенческие и другие расстройства [2–5, 8, 12, 13]. В этих случаях поводом для обращения к врачу являются именно перманентные расстройства. В отсутствие припадков эпилептиформная активность в ЭЭГ (если таковая вообще исследуется) рассматривается как эпифеномен, не дающий повода к назначению противоэпилептических препаратов, пациенты трактуются синдромологически без учета патогенетических механизмов нарушений и подвергаются лечению психостимуляторами, ноотропами, психотропными препаратами, что обуславливает безуспешность лечения, а нередко и усугубление симптоматики, поскольку многие из этих препаратов снижают порог судорожной готовности. Для правильного лечения таких больных необходимо понимание нейропатологического механизма данной группы расстройств. Настоящее сообщение посвящено анализу этой проблемы на основе собственных исследований и данных мировой литературы. Ключом к пониманию причины возникновения перманентных расстройств функций при эпилептических энцефалопатиях является анализ зависимости клинической картины заболевания и локализации эпилептических нарушений по данным ЭЭГ.

При непароксизмальных эпилептических расстройствах, связанных с вовлечением *неспецифических срединных структур мозга, проявляющихся в ЭЭГ билатерально-синхронными разрядами эпилептиформной активности*, имеет место нарушение функций, определяющих уровень функциональной активности мозга, поле внимания и его фокусировку, общую регуляцию поведения, контроля деятельности [2, 4, 9, 14]. Это объясняет модальную неспецифичность клинических проявлений и определяет характерные черты в ЭЭГ, такие как билатеральная синхрония и широкое распространение по мозгу (рис. 1). Со-

ответственно этому в наших исследованиях нарушения, связанные с билатерально-синхронными эпилептиформными разрядами (БСЭР), проявлялись обсессивно-компульсивным расстройством, детским аутизмом, шизофреническими расстройствами, синдромом дефицита внимания и гиперактивности, расстройством деперсонализации-дереализации, депрессивным синдромом, расстройствами поведения и сна. Аналогичные нарушения психики и поведения, связанные с БСЭР, многократно описаны в литературе [2, 4, 15, 16].

Фокальные корковые эпилептические разряды дают нарушения, характерные для функциональной локализации. *Префронтальная кора* является центром мотивированного внимания, целеполагания, социальной коммуникации, планирования, осознания и контроля эмоций и связанных с ними аспектов поведения: психического и телесного контакта, агрессии, избегания [2, 17]. Она является исполнительным звеном, перерабатывающим информацию от лежащих позади отделов, интегрирующим поступающую информацию с хранящейся в памяти и на этой основе осуществляющей планирование и выполнение поведения, связанного с социализацией [2, 7]. Отсюда комплекс наблюдаемых при эпилептических дисфункциях лобных долей нарушений психики. Характерными психическими непароксизмальными нарушениями при лобно-долевых эпилепсиях являются детский аутизм и другие общие расстройства, шизофреноподобные расстройства. При этом наблюдаются БСЭР в ЭЭГ в фронтополярных и других лобных отведениях [2, 6, 13, 14, 18–22]. Мы наблюдали 37 пациентов в возрасте 3–16 лет с поведенческими и психическими расстройствами без жалоб на эпилептические припадки с лобными фокусами эпилептиформной активности. У 2/3 (25 пациентов) обращение было связано с расстройствами поведения, у 1/4 (9 пациентов) были тяжелые расстройства психического развития типа аутизма, у одной пациентки были галлюцинаторно-кататонические нарушения, у двух — детская шизофрения. Таким образом, при лобных эпилептических фокусах преобладали формы патологии поведенческого, социального и психотического круга. Нарушения социализации преобладали у пациентов с левосторонними фокусами. Особенно характерной является высокая частота билатерально-синхронных лобных разрядов (56,7%; рис. 2) и дополнительно (15%) вторичной билатеральной синхронизации в лобных отделах при

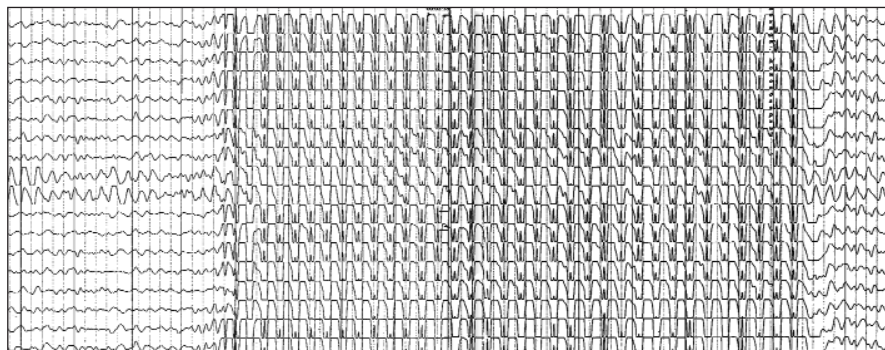


Рис. 1. ЭЭГ больного В., 6,5 года, с диагнозом «детский аутизм».

На фоне медленного альфа-варианта 4 Гц регистрируются паттерны типичных абсансов продолжительностью до 15 с, возникающие спонтанно с интервалами в 1–4 мин. Полной утраты сознания во время разряда не наблюдается, с задержкой и ошибками отвечает на вопросы. В бытовой жизни ни медицинским персоналом, ни родителями приступы не замечаются

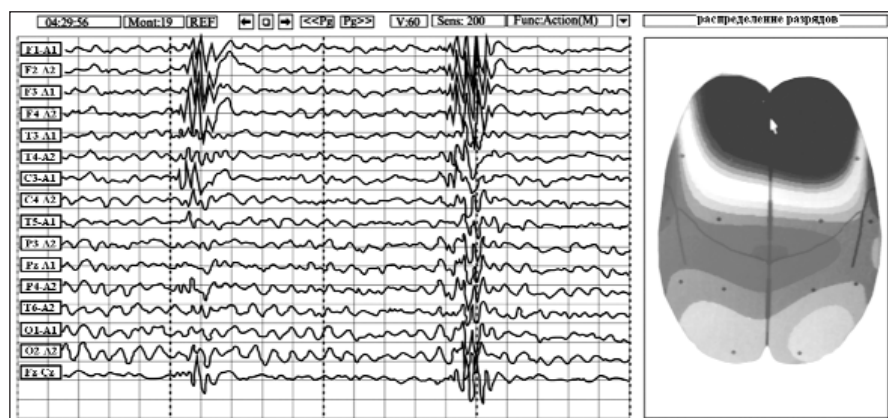


Рис. 2. ЭЭГ больной Б., 8 лет, с диагнозом «эпилептический лобно-долевой синдром». Клинически: аутизм, тяжелая общая задержка психического развития. В ЭЭГ на фоне регулярного альфа-ритма 8 Гц — стереотипные периодические билатеральные эпилептиформные разряды в виде веретен из 4–5 спайков с последующей медленной волной, амплитудой 350–400 мкВ, следующих непрерывно с регулярной частотой 0,55 Гц в лобно-полярных отведениях. Справа: картирование этой активности дает билатеральное распространение по полюсам лобных долей, типичное для цингулярных эпилептогенных фокусов

латерализованных фокусах, что говорит о роли вовлечения медиальных лимбических лобных структур (поясной извилины и орбитофронтальной коры).

Фокальные латеральные височные эпилептические разряды приводят к длительной (дни и недели) сенсорной афазии (при левополушарных) и акустической невербальной агнозии (при правополушарных локализациях), которые в настоящее время относят к бессудорожным парциальным эпилептическим статусам [2, 23–25].

Не случайно первой описанной формой эпилептической энцефалопатии была эпилептическая афазия Ландау—Клеффнера [2, 5, 10, 26, 27]. Связанными патогенетически с эпилептической афазией, а нередко и протекающими сочетанно формами патологии являются эпилептические аутистические нарушения развития. У 30–85% детей и подростков с аутистическими расстройствами в ЭЭГ обнаруживается эпилептиформная активность, а лечение, направленное на ее устранение, приводит к клиническому улучшению [2, 5, 19, 20, 28, 29]. Эти данные соответствуют известным представлениям о функциональной специализации височных долей мозга, связанных с мотивацией, вербальной и невербальной коммуникацией, памятью, эмоциями и поведением. Показано, что у ряда пациентов с многолетним диагнозом «шизофрения» исследование ЭЭГ, включая глубокие электроды, или магнитоэнцефалограмма обнаруживают эпилептические разряды в медиальных височных структурах [2, 14, 15, 22, 29]. Лечение таких пациентов вальпроевой кислотой (депакином) приводит к клиническому улучшению, в то время как нейролептики усугубляют симптоматику [14, 30, 31]. В наших исследованиях у детей в возрасте 3–16 лет с поведенческими и психическими нарушениями без эпилептических припадков в 12 (5,5%) случаях выявлены височные эпилептические фокусы. Клиническая картина при височных разрядах разделилась на два основных массива: нарушения речевых функций у трех пациентов с левосторонним фокусом в ЭЭГ; общие, неспецифические в отношении локальных нейропсихологических функций

расстройств развития, личности, эмоционально-аффективные невротические нарушения у 9 пациентов с правосторонними фокусами. Латерализация выявилась и при анализе нарушений речевых и языковых функций: нарушения семантических и прагматических аспектов речи и языковой памяти наблюдались чаще при левополушарных фокусах, а нарушения звукопроизношения и восприятия интонационных аспектов речи преобладали при правополушарных фокусах. Таким образом, при височных фокусах клиническая картина точно соответствует функциональной специализации области локализации эпилептических нарушений.

Наше исследование у детей с **центротемпоральными спайками** в возрасте 3–16 лет с психическими и поведенческими расстройствами без эпилептических припадков выявило следующие нарушения: речи — у 75%, визуального и пространственного гнозиса — у 35%, поведения — у 45%, дефицит внимания и гиперактивность — у 37%, аутистичность — у 19%, нарушение школьного обучения — у 80%, общая задержка психического развития — у 31%. У 75% наблюдалась комбинация от 2 до 5 из перечисленных расстройств. Речевые расстройства включали речевую диспраксию, аграмматизм, аномию, экспрессивную афазию, нарушения вербальной памяти, дизартрию, дислалию. Эти нарушения речи обычно сочетались с (или обуславливались) нарушениями нормальных автоматизмов oro-лингво-фаринго-ларингеальной координации со слюноотечением. В 70% случаев наблюдались левосторонние центротемпоральные спайки, в 16% — правосторонние и в 14% — независимые фокусы справа и слева. У 9% обнаружена картина постоянных комплексов спайк—волна в медленноволновом сне. Если обратить внимание на преимущественную левостороннюю локализацию центротемпоральных спайков, то становится понятной избирательность вовлечения функций, тесно связанных с языковой и вербальной коммуникацией. На рис. 3 вверху приведена схема речевых зон мозга, а внизу — суммарное компьютерное картирование источников центротемпоральных спайков всех наших больных с нарушениями речи и языковых функций. Очевидно совпадение локализаций на двух схемах и привязанность их к перисильвиевой области левого полушария. Анализ наших и литературных данных показывает, что центротемпоральные спайки могут являться причиной тяжелых речевых, познавательных, психических, поведенческих нарушений у детей без эпилептических припадков и, таким образом, «роландический фокус не так доброкачествен, как это когда-то думалось» [2, 32–34].

«Окципитальные (затылочные) спайки» представляют собой еще один вариант так называемых доброкачественных эпилептиформных разрядов детства. Так называют эпилептиформную активность с локализацией в затылочных и прилегающих областях теменной и височной облас-

тей. Окципитальные спайки сочетаются с непароксизмальными расстройствами аутистического типа. Они достоверно чаще наблюдаются в правом полушарии [2, 3]. По определению W. Barbaresi et al. [35], аутизм представляет собой социальное расстройство, обусловленное нарушением невербальных форм поведения, таких как взгляд глаза в глаза, выражение лица, позы тела и жесты, которые регулируют социальное взаимодействие. Отсюда понятно, что затылочные разряды, нарушая перцептуальные зрительные процессы, оказывают деструктивное влияние на исполнительные функции, вызывая дисфункцию задних отделов правого полушария, связанных с обработкой зрительно-пространственной информации и визуальным гнозисом, необходимыми для социализации и страдающими при аутизме [2, 3, 8, 32, 36] (рис. 4). Нами описан эпилептический синдром нарушения развития правого полушария, характеризующийся эмоциональными и интерперсональными трудностями; трудностями паралингвистической коммуникации; нарушением визио-пространственных навыков; дискалькулией и эпилептиформными разрядами в затылочных, задневисочных и заднетеменных отделах справа.

Таким образом, суммируя данные клинико-электроэнцефалографических корреляций при эпилептических энцефалопатиях и непароксизмальных эпилептических расстройствах, можно с достаточным основанием связать наличие перманентных психических и неврологических проявлений с эпилептической активностью в функционально значимых областях мозга. Механизмы непароксизмальных эпилептических расстройств едины с общими механизмами эпилептогенеза. Фокус эпилептической активности представляет собой нейронную сеть, включающую большую пропорцию **эпилептических нейронов**. Эпилептический нейрон характеризуется нестабильностью мембраны, в результате чего он продуцирует потенциалы действия с большей частотой, подвергая связанные с ним нормальные нейроны повышенной возбуждающей бомбардировке, что влечет нарушение фокальных функций. При захвате больших популяций нейронов развиваются дополнительные клинические нарушения, соответственно вовлекаемой области, как это показано выше. Особенностью эпилептической дисфункции является широкое распространение разрядов по проводящим путям мозга. Именно поэтому эпилептические расстройства функций мозга чаще всего не укладываются в одну узкую рубрику какого-либо неврологического, нейропсихологического, психического или поведенческого синдрома.

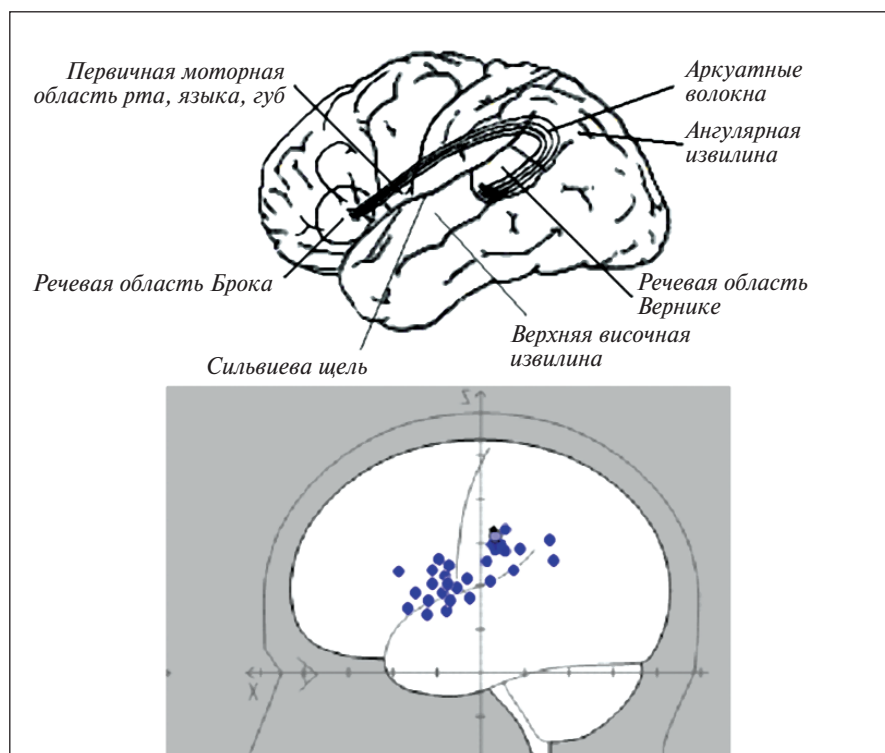


Рис. 3. Вверху — схема речевых зон левого полушария мозга, внизу — компьютерное суммарное картирование источников центротемпоральных спайков, наблюдавшихся у наших больных с центротемпоральными спайками и нарушениями речи и языка. Верхняя височная извилина (Гешеля) представляет первичную слуховую область, производящую обработку нейронного слухового кода, речевое содержание которого декодируется в слуховой ассоциативной речевой области Вернике. В гетеромодальной ассоциативной области ангулярной извилины осуществляется извлечение семантического значения слов и ассоциация их с прежним опытом и информацией других модальностей. Для моторной речи информация из ангулярной извилины и области Вернике поступает в интегрирующую моторный план речи ассоциативную речевую область Брока, которая инициирует активность нейронов речевого аппарата в первичной моторной области, иннервирующей мотонейроны к мышцам, участвующим в речевой активности. Эпилептические разряды в любом звене этой системы будут приводить к дезинтеграции нормальных речевых и языковых функций

Эпилептический фокус и эпилептические разряды влияют деструктивно на функциональную активность мозга, патологически активируя поведенческие и психические функции, а также посредством негативного эффекта, инактивируя функцию вследствие занятости нейронов эпилептическими разрядами. Поскольку нормальное функционирование индивидуума требует континуальности его мышления, поведения и контакта с окружающим, фрагментация этих когнитивных процессов вследствие даже временных эпилептических разрядов приводит к нарушению всей социально-приспособительной активности. Пациент чувствует, да это замечается и окружающими, что он не адекватен ситуации. Это влечет негативную социальную стигматизацию и аффективные реакции пациента. К нарушениям функций, напрямую обусловленным эпилептическими разрядами, присоединяются социо-психогенные расстройства. Помимо нейродинамических факторов играет роль нарушение метаболизма в области генерации эпилептических разрядов, за счет чего может возникать дефицит функции [2, 37].

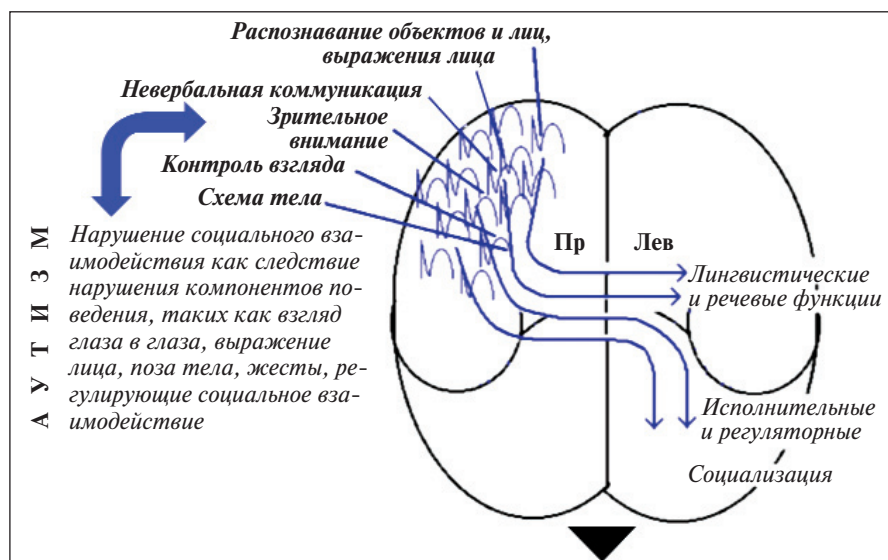


Рис. 4. Система социального взаимодействия, включающая визио-гностические системы затылочно-теменно-задневисочных областей правого полушария, межполушарные связи, рационализирующие и вербализующие механизмы височной коры левого полушария и целепологающие, планирующие, исполнительные, социализирующие префронтальные системы. Аутистическое расстройство возникает при повреждении любого звена системы. Видно, что при окципитальных спайках нарушаются функции, дефицит которых является ключевым в развитии аутизма [2, 4, 5, 19, 35, 36]

Одной из наиболее тревожных особенностей эпилептических энцефалопатий является то, что нарушения функции могут персистировать после исчезновения в ЭЭГ соответствующей им эпилептиформной активности. Такие нарушения могут объясняться особенностями развивающегося мозга. К примеру, критический возраст формирования речи приходится на интервал до 5 лет. Если основные речевые функции успевают сформироваться к этому моменту, то дальнейшее развитие обычно происходит успешно. При эпилептической афазии Ландау—Клеффнера, возникшей после 5—6-летнего возраста, прогноз в отношении речи, как правило, хороший, так как основные энграммы функции уже успели образоваться до заболевания. Заболевание, начавшееся ранее 3—5 лет, при несвоевременном начале лечения и длительном персистировании эпилептогенного фокуса, имеет плохой прогноз в отношении речи, поскольку нарушения приходится как раз на возраст ее формирования [10].

Постоянная эпилептическая активность влечет биохимические, аутоиммунные и пластические изменения нервной ткани. Избыточная вследствие разрядной активности нейронов концентрация экстраклеточного K^+ стимулирует пролиферацию глии, а глиоз нарушает нормальную организацию синаптических контактов. Усиливающаяся из-за этого эпилептическая активность влечет структурные изменения: спрутинг (многократное увеличение числа концевых ветвлений) аксональных окончаний, что многократно увеличивает каскады возбуждающих процессов в мозге [38]. В результате избыточной возбуждающей бомбардировки через NMDA-рецепторы активируются и патологически изменяются процессы геной транскрипции и киназные внутриклеточные каскады, что ведет к апоптозу и эксайтотоксическому некрозу клеток. Нарушения электролитного, аминокислотного, геного, нейротрансмиттерного, энергетиче-

ского метаболизма и структурные нарушения влекут за собой аутоиммунные процессы, вызывающие выработку энзимов, специфически блокирующих нормальный синтез и транспорт, и формируют «многолекарственную фармакорезистентность» [2, 39]. И, наконец, под влиянием той же избыточной возбуждающей бомбардировки происходит патологический нейрогенез — возникновение новых нейронов, обладающих теми же эпилептическими свойствами [39]. Описанные структурные изменения, могущие сохраняться и при прекращении эпилептической активности, являются причиной персистирования клинических нарушений.

Терапевтические следствия представлений о нейропатогенезе непароксизмальных эпилептических расстройств

Лечение непароксизмальных эпилептических расстройств направлено на подавление эпилептиформной активности в ЭЭГ, поскольку именно эпилептические разряды в мозге вызывают нарушение

функций. В этой группе расстройств следует «лечить электроэнцефалограмму», поскольку в отсутствие припадков только она является показателем правильности выбранного препарата и его дозы, а также прямым свидетельством подавления эпилептических разрядов в мозге, являющихся причиной дисфункции [2—5, 8, 10, 14, 18, 20, 23, 26—29, 32, 33, 41—48]. Некоторые противосудорожные препараты могут усиливать эпилептиформную активность, утяжелять эпилептические припадки и эпилептические энцефалопатии. К ним относятся карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин, а из новейших препаратов — вигабатрин и окскарбазепин [4, 38, 48—50]. Препаратами, в отношении которых доказано свойство эффективно подавлять эпилептиформную активность в ЭЭГ и, следовательно, эффективными в отношении эпилептических энцефалопатий, являются вальпроевая кислота (депакин), ламотриджин (ламиктал) и левитирацетам (кеппра).

Препаратом первого выбора при лечении эпилептических непароксизмальных расстройств и энцефалопатий является вальпроевая кислота (депакин хроно, депакин хроно-сфера) [2, 4, 5, 10, 18, 23, 28, 31, 33, 41, 45]. Она подавляет эпилептическую активность в мозге. Нормализация ЭЭГ начинается уже на субтерапевтических дозах, что позволяет на 3—5-й день подбора терапевтической дозы убедиться в правильности выбора препарата, а в дальнейшем по динамике ЭЭГ корректировать дозу и контролировать успешность лечения. Нормализация в ЭЭГ коррелирует с клиническим улучшением, что особенно важно, поскольку у пациентов нет припадков, по динамике которых возможно было бы отслеживать эффективность, а клиническая нормализация психической и поведенческой симптоматики обычно отстает от нормализации ЭЭГ [38, 41]. Помимо противоэпилептического действия вальпроевая кислота обладает собственным

противопсихотическим действием. В США вальпроевая кислота составляет 35% всех назначаемых при шизофрении препаратов [51]. Основным механизмом действия вальпроевой кислоты является увеличение ГАМКергического торможения. Подавляя избыточную разрядную активность в мозге, она предотвращает эксайтотоксическую гибель нейронов, что является одним из механизмов ее нейропротекторного действия. Нормализующее действие в отношении киназ, генной экспрессии и транскрипции приводит к нормализации пластических нейрональных процессов, что способствует прерыванию эпилептического процесса и выздоровлению пациента [2]. В приложении к лечению детских и младенческих эпилептических энцефалопатий, в основе которых лежит незрелость мозга, важно то, что вальпроевая кислота активирует рост дендритов и аксонов у нейробластов и образование из них хорошо организованной нейронной сети, благоприятствуя тем самым созреванию функциональных систем [2, 52]. Эти данные хорошо согласуются с ускоренным созреванием параметров ЭЭГ, наблюдаемым при лечении непароксизмальных эпилептических расстройств вальпроевой кислотой [2]. Условием эффективного лечения эпилептических энцефалопатий является стабильность подавления эпилептиформной активности, достигаемая постоянством поддержания эффективной концентрации препарата в плазме. Этому способствует использование препаратов с контролируемым высвобождением вальпроевой кислоты — депакин хроно и депакин хроносфера. Особое значение последней в лечении эпилептических энцефалопатий определяется тем, что у детей с психическими и поведенческими расстройствами наблюдаются трудности соблюдения режима приема препарата, в особенности таблеток. Депакин хроносфера представляет собой безвкусные гранулы диаметром 400 мкм, расфасованные в пакетики по 100, 250, 500, 750 и 1000 мг. Препарат дается пациенту без его ведома в смеси с мягкой или полужидкой пищей комнатной температуры. Депакин хроносфера биоэквивалентна другим пролонгированным формам депакина, а его применение у детей показало лучшие поддержание уровня препарата в плазме и контроль припадков, чем при применении других форм вальпроата.

Если по каким-либо причинам вальпроат не показан данному пациенту или не эффективен, следует выбирать левитирацетам (кеппра). Этот выбор определяется тем, что при эпилептической энцефалопатии необходимо максимально быстрое достижение нормализации ЭЭГ. Важнейшими свойствами левитирацетама в этом отношении являются его безопасность и хорошая переносимость, что позволяет уже с первого дня назначать его в терапевтической дозе и, соответственно, максимально быстро достигать лечебного эффекта. Эффективность левитирацетама (кеппры) в лечении эпилептических бессудорожных расстройств и энцефалопатий определяется способностью подавлять эпилептиформную активность в ЭЭГ, включая идиопатические фокальные разряды детского возраста, гипсаритмию, эпилептиформные разряды при эпилептической афазии Ландау—Клеффнера и электрический эпилептический статус в медленноволновом сне [2, 47, 53, 54]. U. Kramer et al. [24] на основании обобщения материала четырех клиник пришли к выводу, что левитирацетам является наиболее эффективным препаратом первого выбора при этой форме. Соответственно, показана эффективность левитирацетама в лечении эпилептических расстройств речи, поведения, памяти и психики, общих рас-

стройств развития у пациентов без припадков [2, 24, 47, 53]. В эксперименте показана способность левитирацетама противодействовать киндлингу в амигдале, что определяет его потенциальную эффективность в препятствовании прогрессированию эпилептической энцефалопатии [2, 53].

Ламотриджин (ламиктал) рекомендуется для лечения младенческих и детских катастрофических эпилептических синдромов: Уэста, Леннокса—Гасто, с постоянными комплексами спайк—волна в медленноволновом сне и других непароксизмальных эпилептических расстройств. Применение его при непароксизмальных эпилептических расстройствах и эпилептических энцефалопатиях определяется тем, что он подавляет эпилептиформную активность в ЭЭГ [2, 46]. Ограничения в отношении ламотриджина в качестве препарата первого выбора при лечении эпилептических энцефалопатий определяются медленным титрованием, так что терапевтическая концентрация достигается спустя недели от начала лечения, а также тем, что он в некоторых случаях может утяжелять припадки, эпилептиформную активность в ЭЭГ и когнитивные и поведенческие нарушения [2].

Эффективность топирамата показана при катастрофических эпилептических энцефалопатиях — синдроме Леннокса—Гасто и Уэста. Данные об успешном лечении эпилепсии с электрическим эпилептическим статусом в медленноволновом сне говорят о возможности его применения при когнитивных и психических расстройствах, обусловленных этим состоянием. Есть также единичные сообщения о применении его при эпилептических расстройствах с аутистической регрессией и нарушении способности к обучению [24, 45]. Вместе с тем основным побочным эффектом топирамата является его негативное влияние на психические, поведенческие и когнитивные функции у некоторых пациентов, что требует осторожного отношения к возможности его применения при психических и поведенческих эпилептических расстройствах, особенно у пациентов с нарушением вербальных функций, которое он сам может вызывать [55].

В качестве дополнительной терапии эпилептических энцефалопатий в резистентных к монотерапии случаях применяются бензодиазепины (клоназепам, клобазам, диазепам) [2], этосуксимид (Суксилеп) [13, 24]. При тяжелых формах эпилептических энцефалопатий и непароксизмальных психических, поведенческих и нейропсихологических эпилептических расстройств (синдромы Уэста, Леннокса—Гасто, Ландау—Клеффнера, эпилепсия с постоянными комплексами спайк—волна во сне, оперкулярный эпилептический статус, эпилептическая речевая диспраксия) применяется гормональная терапия, чаще всего препаратами адренокортикотропного гормона (АКТГ). Используют как натуральный АКТГ и его синтетический аналог Синактен депо, так и преднизолон. Дозировки препарата широко варьируют, поскольку индивидуальные пациенты отвечают на разные режимы лечения [2, 48].

В резистентных к фармакотерапии случаях при некоторых формах непароксизмальных эпилептических энцефалопатий (эпилептическая афазия Ландау—Клеффнера, эпилепсия с постоянной активностью спайк—волна в медленноволновом сне, эпилептический аутизм) применяется нейрохирургическое лечение, нейропатифизиологическое обоснование которого впервые было дано отечественными исследователями [2, 10, 26, 27].

1. Engel J. Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42:796–803.
2. Зенков Л.Р. Непароксизмальные эпилептические расстройства (руководство для врачей). М.: МЕДпресс-информ, 2007.
3. Зенков Л.Р. Эпилептический синдром нарушения развития правого полушария. *Неврол журн* 2007;12(1):29–33.
4. Зенков Л.Р. Непароксизмальные психические и поведенческие нарушения, связанные с билатерально-синхронными эпилептиформными разрядами в ЭЭГ (анализ собственных случаев и обзор литературы). *Неврол журн* 2009;14(5):22–7.
5. Зенков Л.Р., Шевельчинский С.И., Константинов П.А. и др. Бессудорожные эпилептические энцефалопатии, аутизм и другие расстройства психического развития. Аутизм и нарушения развития 2004;1:2–19.
6. Chez M., Buchanon C. Age of regression of language and behaviour in children referred for pervasive developmental delay correlate to severity of epileptiform activity on 24 hour EEG. *Epilepsia* 1997;38(Suppl. 3):50.
7. Deckel A.W., Hesselbrock V., Bauer L. Antisocial personality disorder, childhood delinquency, and frontal brain functioning: EEG and neuropsychological findings. *J Clin Psychol* 1996;52:639–50.
8. Eriksson K., Kylläinen A., Hirvonen K. et al. Visual agnosia with occipital CSWS-A Landau-Kleffner equivalent? *Epilepsia* 2000;41(Suppl. 7):195.
9. Kutschke G., Brodbeck V., Boor R., Reitter B. Do subclinical epileptic discharges (SED) influence language functions in children with developmental language disorder (DLD)? *Epilepsia* 1999;40(Suppl. 2):20.
10. Мельничук П.В., Зенков Л.Р., Морозов А.А. и др. Нейрофизиологические механизмы афазии при эпилепсии. *Журн невропатол и психиатр* 1990;90:34–40.
11. Blakemore S.J. The social brain in adolescence. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:267–77.
12. Paquier P.F., Verheulpen D., De Tiege X., Van Bogaert P. Acquired cognitive dysfunction with focal sleep spiking activity. *Epilepsia* 2009;50(Suppl. 7):29–32.
13. Perez E.R., Davidoff V., Despland P.A., Deonna T. Mental and behavioural deterioration of children with epilepsy and CSWS: acquired epileptic frontal syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1993;35:661–74.
14. Taneli B. Epileptic phenomena underlying psychiatric disorders: schizophrenic disorder, affective and anxiety disorder. *Epileptologia* 2001;9(Suppl. 1):18–9.
15. Heath R.G. Common clinical characteristics of epilepsy and schizophrenia: clinical observation and depth electrode studies. *Am J Psychiatry* 1962;118:1013–26.
16. Mirsky A.F., Duncan C.C., Levav M.L. Neuropsychological and psychophysiological aspects of absence epilepsy. In: J.S. Duncan, C.P. Panayiotopoulos (eds). Typical absence and related epileptic syndromes. Edinburgh: Churchill Livingstone 1995;112–21.
17. Daffner K.R., Mesulam M.M., Scinto L.F.M. et al. The central role of the prefrontal cortex in directing attention to novel events. *Brain* 2000;123:927–39.
18. Зенков Л.Р., Константинов П.А., Мясников В.Н. и др. Бессудорожные эпилептические энцефалопатии и их лечение. *Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова* 2004;104:30–8.
19. Kawasaki Y., Yokota K., Shinomiya M. et al. Electroencephalographic paroxysmal activities in the frontal area emerged in middle childhood and during adolescence in a follow-up study of autism. *J Autism Develop Disord* 1997;27:605–20.
20. Lewine J.D., Andrews R., Chez M. et al. Magnetoencephalographic patterns of epileptiform activity in children with regressive autism spectrum disorders. *Pediatrics* 1999;104:405–18.
21. Thomas P., Zifkin B., Migneco O. et al. Nonconvulsive status epilepticus of frontal origin. *Neurology* 1999;52:1174.
22. Tuchman R.F., Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics* 1997;99:560–6.
23. Iivanainen M., Bergstrom L., Nuutila A., Viukari M. Psychosis-like absence status of elderly patients: successful treatment with sodium valproate. *J Neurol Neurosurg Psych* 1984;47:965–9.
24. Kramer U., Sagi L., Goldberg-Stern H. et al. Clinical spectrum and medical treatment of children with electrical status epilepticus in sleep (ESES). *Epilepsia* 2009;50:1517–24.
25. Miller J.W., Yanagihara T., Petersen R.C., Klass D.W. Transient global amnesia and epilepsy: electroencephalographic distinction. *Arch Neurol* 1987;44:629–33.
26. Garcia-Flores E. Corpus callosotomy for the treatment of Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia* 1999;40(Suppl. 2):62.
27. Grote C.L., Van Slyke P., Hoepfner J.A. Language outcome following multiple subpial transection for Landau Kleffner syndrome. *Brain* 1999;122:561–6.
28. Childs J.A., Blair J.L. Valproic acid treatment of epilepsy in autistic twins. *J Neurosci Nurs* 1997;29:244–8.
29. Plioplys A.V. Autism: electroencephalogram abnormalities and clinical improvement with valproic acid. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:220–2.
30. Geaney D. Clozapine can cause hallucinations by inducing complex partial seizures of temporal lobe origin (temporal lobe epilepsy). A potentially serious complication in the management of schizophrenia with clozapine. *J Psychopharmacol* 1995;9:64–6.
31. Hilty D.M., Rodriguez G.D., Hales R.E. Treatment of comorbid bipolar disorder and epilepsy with valproate. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000;12:283–5.
32. Zhenkov L.R., Konstantinov P.A., Shiriayeva I.U. et al. Benign epileptiform discharges of childhood: are they benign? *Epileptologia* 2005;13(Suppl. 1):105.
33. Dulac O. Epileptic encephalopathy. *Epilepsia* 2001;42(Suppl. 3):23–6.
34. Weglage J., Demsky A., Pietsch M., Kurlmann G. Neuropsychological, intellectual, and behavioral findings in patients with centrotemporal spikes with and without seizures. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:646–51.
35. Barbaresi W.J., Katusic S.K., Voigt R.G. Autism: A Review of the State of the Science for Pediatric Primary Health Care Clinicians. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:1167–75.
36. Nass R., Gross A., Devinsky O. Autism and autistic epileptiform regression with occipital spikes. *Dev Med Child Neurol* 1998;40:453–8.
37. O'Regan M.E., Brown J.K., Goodwin G.M., Clarke M. Epileptic aphasia: a consequence of regional hypometabolic encephalopathy? *Dev Med Child Neurol* 1998;40:508–16.
38. Зенков Л.Р. Противосудорожная терапия может утяжелять течение эпилепсии. *Неврол журн* 2007;12(3):8–13.
39. Ben-Ari Y. Cell death and synaptic reorganization produced by seizures. *Epilepsia* 2001;42(Suppl. 3):5–7.
40. Scharfman H.E., Goodman J.H., Sollas A.L. Granule-like neurons at the hilar/CA3 border after status epilepticus and their synchrony with area CA3 pyramidal cells: functional implications of seizure-induced neurogenesis. *J Neurosci* 2000;20:6144–58.
41. Зенков Л.Р. Клиническое значение изменений электроэнцефалограммы при лечении эпилепсии вальпроатом (Депакин хроно). *Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова* 2002;102:20–6.
42. Зенков Л.Р. Место вальпроатов (Депакин) в фармакотерапии эпилепсии XXI века. *Рус мед журн* 2009;17(9):1–7.
43. Binnie C.D. Significance and management of transitory cognitive impairment due to subclinical EEG discharges in children. *Brain Dev* 1993;15:23–30.
44. Hendriks M.P.H., Scholtes F.B.J. Neuropsychological profiles of 11 children with continuous spikes and waves during sleep (CSWS): a clinical follow-up. *Epilepsia* 1999;40(Suppl. 2):165.
45. Khatami R., Grosse P., Hoffmann K.-T. et al. Treatment of nonconvulsive status epilepticus with topiramate. *Epilepsia* 1999;40(Suppl. 2):285.
46. Pressler R.O., Robinson R.O., Wilson G.A., Binnie C.D. Treatment of interictal epileptiform discharges can improve behavior in children with behavioral problems and epilepsy. *J Pediatr* 2005;146:112–7.
47. Romero-Andujar F.A., Garcia-Penas J.J., Ruiz-Falco M.L. et al. Efficacy of levetiracetam in pharmacoresistant continuous spike-wave activity during slow sleep. *Epilepsia* 2005;46(Suppl. 6):268–9.
48. Stefanatos G.A., Grover W., Geller E. Case study: corticosteroid treatment of language regression in pervasive developmental disorder. *J Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:1107–87.
49. Seidel W.T., Mitchell W.G. Cognitive and behavioral effects of carbamazepine in children: data from benign rolandic epilepsy. *J Child Neurol* 1999;14:716–23.
50. Vendrame M., Khurana D.S., Cruz M. et al. Aggravation of seizures and/or EEG features in children treated with oxcarbazepine monotherapy. *Epilepsia* 2007;48:2116–20.
51. Citrome L., Jaffe A., Levine L. et al. Datapoints: use of mood stabilizers among patients with schizophrenia, 1994–2001. *Psychiatr Serv* 2002;53:1212.
52. Yuan P.-X., Huang L.-D., Jiang Y.-M. et al. The mood stabilizer valproic acid activates mitogen-activated protein kinases and promotes neurite growth. *J Biol Chem* 2001;276:31674–83.
53. Зенков Л.Р. Кеппра в лечении эпилепсии. М.: Пресс-сервис, 2007.
54. Зенков Л.Р. Изменения ЭЭГ в процессе лечения эпилепсии левитирацетамом (кепра). *Журн неврол и психиатр* 2009;11(Вып. 2):70–7.
55. Gross-Tsur V., Shalev R.S. Reversible language regression as an adverse effect of topiramate treatment in children. *Neurology* 2004;62:299–300.
56. Guerrini R., Belmonte A., Genton P. Antiepileptic drug-induced worsening of seizures in children. *Epilepsia* 1998;39(Suppl. 3):2–10.
57. Wieser H.G., Hailemariam S., Regard M., Landis T. Unilateral limbic epileptic status activity: stereo EEG, behavioral, and cognitive data. *Epilepsia* 1985;26:19–29.