

ЛИТЕРАТУРА

- Mulleners W.M., Whitmarsh T.E., Steiner T.J. Noncompliance may render migraine prophylaxis useless, but once-daily regimens are better. *Cephalalgia* 1998;18(1):52–6.
- Белоусова Е.Д. Лечение эпилепсии у детей: специальные лекарственные формы. Эпил и пароксизм сост 2009;1(1):26–30.
- Таточенко В.К. Антибиотики в лекарственной форме Салютаб. *Фарматека* 2010;14:46–50.
- Yu P.M., Zhu G.X., Wu X.Y. et al. *Seizure* 2011;20(1):23–6.
- Зенков Л.Р., Яхно Н.Н., Усачева Е.Л. Депакин хроно в лечении эпилепсии, резистентной к другим препаратам. *Неврол журн* 2000;5(4):39–42.
- Smith M.C., Centorrino F., Welge J.A., Collins M.A. *Epilepsy Behav* 2004;5(5):746–51.
- Pierre-Louis S.J., Brannegan R.T., Evans A.T. *Clin Neurol Neurosurg* 2009;111(5):437.
- Bialer M. Extended-release formulations for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 2007;21(9):765–74.
- Белоусова Е.Д., Ермаков А.Ю. Российское наблюдательное исследование краткосрочной эффективности и переносимости пролонгированного вальпроата (Депакин Хроносфера®) как препарата первой линии в лечении эпилепсии. *Неврол нейропсихиатр психосом* 2009;3–4:25–32.
- Bergmann A., Schmidt D., Hutt H.J., Elger C.E. Epilepsy treatment with a sustained-release formulation of valproate – experience with 1172 patients. *Actuelle Neurologie*, 1999;26:1–5.
- Owens M.J., Nemeroff C.B. Pharmacology of valproate. *Psychopharmacol Bull* 2003;37(Suppl 2):17–24.
- Todorovic S.M., Lingle C.J. Pharmacological properties of T-type Ca²⁺ current in adult rat sensory neurons: Effects of anticonvulsant and anesthetic agents. *J Neurophysiol* 1998;79(1):240–52.

К.В. Воронкова¹, О.А. Пылаева², А.А. Холин^{1,3}, Г.С. Голосная¹, Т.В. Ананьева⁴, А.С. Петрухин¹

¹ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; ²Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки; ³ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России;

⁴ГБУЗ «Научно-практический центр медицинской помощи детям с пороками развития черепно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы», Москва

Эпилепсия и аутизм. Данные собственного исследования

Проведено исследование, целью которого было изучение нейрофизиологических особенностей у пациентов с эпилепсией и аутизмом, а также определение эффективности антиэпилептической терапии. Наблюдалась группа из 113 пациентов в возрасте от 8 мес до 10 лет с аутистическими расстройствами. Все пациенты были разделены на 6 групп, 3 из которых состояли из пациентов с так называемым эпиаутизмом. В целом (n=113) наличие эпилептиформной активности в состоянии бодрствования было выявлено у 63% больных, из них у 45% обнаружены доброкачественные эпилептиформные разряды детства (ДЭРД), которые регистрировались, как и эпилептиформная активность во сне, у всех пациентов с эпиаутизмом. Выявлено существенное нарастание индекса эпиактивности во сне по сравнению с бодрствованием у 94% пациентов. В целом (n=113) при записи ЭЭГ во время сна у 71% больных выявлялась эпилептиформная активность, из них ДЭРД были зарегистрированы у 73%, что на 26% больше, чем в состоянии бодрствования. Во сне отмечалось нарастание представленности мультирегиональной активности. Эпилептиформная активность чаще выявлялась в центрально-височных отведениях. Основной составляющей терапии у наблюдавшихся пациентов являлся вальпроат в моно- и комбинированной терапии. Кроме того, назначались леветирацетам, этосуксимид и другие антиэпилептические препараты. После оптимизации терапии у большинства пациентов отмечалась редукция эпиактивности на ЭЭГ, однако нарушения в высшей психической сфере сохранялись.

Ключевые слова: эпилепсия, аутизм, эпилептиформная активность, антиэпилептическая терапия.

Контакты: Воронкова Кира Владимировна kiravoronkova@yandex.ru

Epilepsy and autism: The authors' study data

K.V. Voronkova¹, O.A. Pylayeva², A.A. Kholin^{1,3}, G.S. Golosnaya¹, T.V. Ananyeva⁴, A.S. Petrukhin¹

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; ²Saint Luke Institute of Pediatric Neurology and Epilepsy; ³Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia; ⁴Scientific-and-Practical Center for Medical Care for Children with Craniofacial Malformations and Congenital Nervous System Diseases, Moscow

A study was conducted to investigate electroclinical features in patients with epilepsy and autism and to determine the efficiency of antiepileptic therapy. A group of 113 patients aged 8 months to 10 years with autistic disorders was followed up. All the patients were divided into 6 groups, 3 of which consisted of those with the so-called epiautism. Epileptiform activity on awakening was found in 113 (63%) patients, of them 45% had benign epileptiform discharges of childhood (BEDCs) recorded as epileptiform activity also during sleep in all the patients with epiautism. The epiactivity index substantially increased in 94% of the patients during sleep as compared on awakening. Sleep EEG recording in a total of 113 patients revealed epileptiform activity in 71%, of them BEDCs were recorded in 73%, which was 26% greater than that on awakening. There was a rise in the presentation of multiregional activity during sleep. Epileptiform activity was more common in the central and temporal leads. Valproate used alone and in combination with other drugs was a major component of therapy in the children followed up. Levetiracetam, ethosuximide, and other antiepileptic medications were

also used. After therapy optimization, the majority of patients showed reduced activity on EEG; however, abnormalities remained in the higher psychic sphere.

Key words: *epilepsy, autism, epileptiform activity, antiepileptic therapy.*

Contact: *Kira Vladimirovna Voronkova kiravoronkova@yandex.ru*

Связь между эпилепсией и аутистическими расстройствами недостаточно изучена, частое сочетание этих нарушений дает основание предположить их общий патогенез и возможную эффективность одних и тех же методов лечения [Y.D. Park, 2003].

В современной литературе рассматриваются следующие концепции:

- Аутизм — следствие тяжелых форм эпилепсии.
- Аутизм — следствие субклинических эпилептиформных разрядов на ЭЭГ.
- Аутизм, эпилепсия и эпилептиформные разряды на ЭЭГ — следствие одного поражения мозга, которое может иметь различную этиологию.

Распространенность эпилепсии и субклинических эпилептиформных нарушений на ЭЭГ повышена как у детей, так и у взрослых с аутизмом [1–4]. По данным разных авторов [5], распространенность эпилепсии при аутизме составляет 5–46%.

Описана группа эпилептических энцефалопатий, в основе которых обнаруживается паттерн продолженных пиковолновых разрядов во время сна [6, 7]. У части пациентов клинические проявления эпилептических приступов отсутствуют, однако продолженная эпилептиформная активность во сне становится причиной когнитивной дисфункции — нарушений речи, памяти, способностей к обучению, поведенческих расстройств, в том числе аутистического поведения. Преобладание в клинической картине аутистических проявлений позволило выделить два отдельных синдрома в рамках этой группы эпилептических энцефалопатий. Термин «аутистический эпилептический регресс» применяется у детей с аутизмом, имеющих указание на регресс развития в анамнезе и эпилепсию. Термин «аутистический регресс с эпилептиформными изменениями на ЭЭГ» применяется у детей с аутизмом, у которых отсутствуют эпилептические приступы, но обнаруживаются эпилептиформные изменения на ЭЭГ. Аутистический эпилептиформный регресс обычно дебютирует в возрасте 18–24 мес. Первоначально нарушается словесное понимание, затем социальное взаимодействие, пропадает интерес к игрушкам и ролевым играм, присоединяются нарушения пищевого поведения, двигательные стереотипии (маньеризмы). Появляется страх новизны, любой перемены в окружающей обстановке, болезненная приверженность к рутинному порядку, повышенный интерес к огню и воде. Важный симптом аутистических расстройств — нарушение эмоционального и зрительного контакта с окружающими. Нередко отмечается гиперактивность, агрессия или аутоагрессия. В большинстве случаев характер эпилептиформной активности соответствует доброкачественным эпилептиформным разрядам детства (ДЭРД). Данные паттерны могут иметь региональный или мультирегиональный характер, а также распространяться латерализованно на все полушарие (редко) или диффузно асинхронно на обе гемисферы (типично). Индекс эпилептиформной активности резко нарастает в фазе медленного сна. Однако формирование продолженной

диффузной эпилептиформной активности (картина «электрического статуса медленного сна») наблюдается редко. В целом появление и нарастание эпилептиформной активности на ЭЭГ далеко не всегда совпадает с возникновением и усилением клинических проявлений аутистического регресса. Лекарства выбора в лечении эпилепсии у пациентов с аутизмом — антиэпилептические препараты (АЭП), не оказывающие негативного влияния на когнитивные функции. Отмечен позитивный эффект вальпроатов, сукцинимидов, левитирацетама. Вместе с тем подходы к лечению при отсутствии клинических проявлений эпилептических приступов («лечение ЭЭГ» у больных с аутизмом без эпилептических приступов) до настоящего времени четко не определены.

На кафедре неврологии и нейрохирургии педиатрического факультета РНИМУ наблюдалась группа из 113 пациентов в возрасте от 8 мес до 10 лет с аутистическими расстройствами.

Целью исследования было изучение нейрофизиологических и клинических особенностей у пациентов с эпилепсией и аутизмом, а также определение эффективности антиэпилептической терапии.

Пациенты и методы. На кафедре неврологии и нейрохирургии педиатрического факультета РНИМУ наблюдалось 113 пациентов в возрасте от 8 мес до 10 лет с аутистическими расстройствами. В исследование включены: 1-я группа — 27 детей с непрогрессирующим поражением головного мозга с проявлениями в виде эпилепсии и аутистических признаков; 2-я группа — 25 детей с наследственно-дегенеративными заболеваниями с проявлениями в виде эпилепсии и аутистических признаков; 3-я группа — 11 детей с эпилептическим аутистическим регрессом; 4-я группа — 19 детей с аутистическим регрессом (с когнитивной дезинтеграцией) с эпилептиформной активностью на ЭЭГ; 5-я группа — 14 детей с сочетанием нарушения, ассоциированным с эпилептиформной активностью на ЭЭГ, но с невысоким индексом представленности; 6-я группа — 17 детей с процессуальным аутизмом.

Результаты. Выявлены гендерные различия — достоверное преобладание мальчиков в 1-й, 4–6-й группах. В целом количество мальчиков в представленной выборке — 67, девочек — 46 (1,5:1). Дебют у детей с органическим поражением ЦНС в 93% случаев отмечался на 1-м году жизни, в группе детей с генетической патологией — в первые 2 года жизни, в группе детей с отсутствием грубых органических и специфических генетических синдромов — в возрасте от 1 до 2 лет в 59% случаев, от 2 до 3 лет в 30% случаев.

В 1-й группе детский церебральный паралич был диагностирован в 14 случаях, последствия нейроинфекции — в 3, последствия гипоксически-ишемического поражения ЦНС — в 4, врожденные пороки развития головного мозга — в 5 и последствия черепно-мозговой травмы — в 1 случае. Во 2-й группе синдром Ретта обнаружен у 9 детей, туберозный склероз — у 7, синдром Ангельмана — у 2, синдром Мартина—Белл — у 2, митохондриальная энцефаломиелопатия — у 4, гипергомоцистеинемия — у

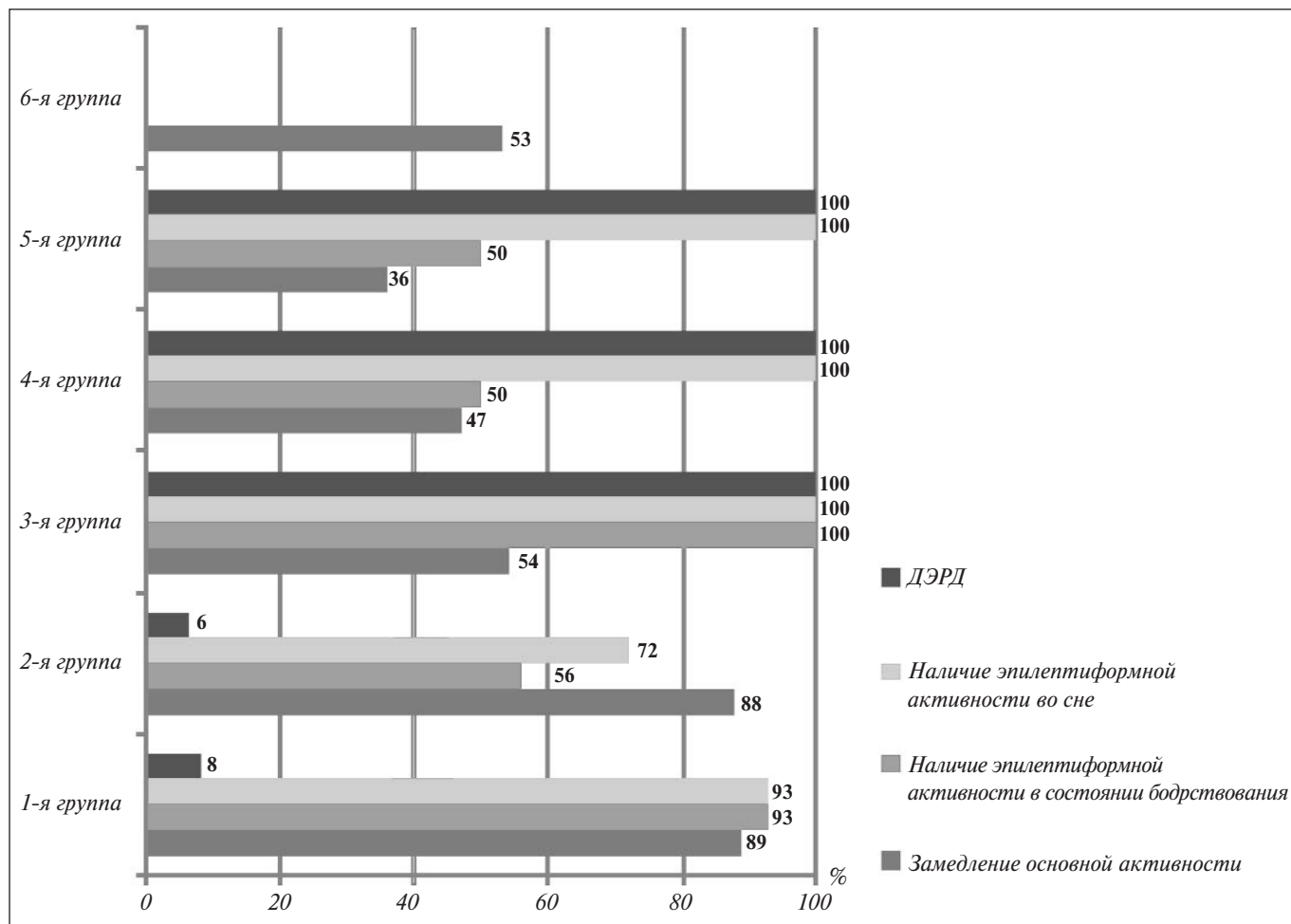


Рис. 1. Общие данные ЭЭГ

1 ребенка. У пациентов 1-й и 2-й групп отмечались характерные изменения на МРТ. У пациентов 3–5-й и 6-й групп отсутствовали специфические изменения на МРТ и не были выявлены генетические синдромы.

У пациентов 1-й и 2-й групп по сравнению с пациентами других групп чаще выявлялись нарушения неврологического статуса.

В целом наличие эпилептиформной активности в состоянии бодрствования было зафиксировано у 63% больных, из них у 45% (n=113) были выявлены ДЭРД, которые регистрировались у всех пациентов 3–5-й групп. Также у всех пациентов 3–5-й групп регистрировалась эпилептиформная активность во сне. Выявлено существенное нарастание индекса эпилептиформной активности во сне по сравнению с бодрствованием у 94% пациентов. В целом (n=113) при проведении записи ЭЭГ во время сна у 71% больных наблюдалась эпилептиформная активность, из них ДЭРД были зарегистрированы у 73%, что на 26% больше, чем в состоянии бодрствования. Кроме того, во сне выявлено наличие эпилептиформной активности еще у 14% больных с отсутствием таковой во время бодрствования. В 3–5-й группах эпилептиформную активность чаще наблюдали в центрально-височных отведениях. Отмечено существенное увеличение представленности эпилептиформной активности в центральных отведениях (на 25%) и менее выраженное в теменных (8%) и

затылочных (12%) во время сна. Во сне наблюдалось нарастание представленности мультирегиональной активности.

Изменения на электроэнцефалограмме представлены на рис. 1, 2.

Основной составляющей терапии у наблюдавшихся пациентов являлся вальпроат, который назначали в 67% случаев: в 32% – в монотерапии, в 41% – в дуотерапии (с этосуксимидом, леветирацетамом, сульгиамом, топираматом, карбамазепином, гексамидином), в 27% случаев назначали три АЭП в комбинации (с этосуксимидом, леветирацетамом, топираматом, ламотриджином, карбамазепином, клобазамом).

После оптимизации терапии пациенты получали вальпроат 20–50 мг/кг/сут – 53%; вальпроат + леветирацетам 20–50 мг/кг/сут – 35%; вальпроат + этосуксимид 10–30 мг/кг/сут – 5%; леветирацетам + этосуксимид – 5%; вальпроат + сульгиам 4–6 мг/кг/сут – 2%.

У большинства пациентов отмечалась редукция эпилептиформной активности на ЭЭГ, однако нарушения в высшей психической сфере сохранялись.

Обсуждение. Наши данные полностью совпали с результатами исследований M. Chez и соавт. (2006), которые также свидетельствовали о высокой эффективности антиэпилептической терапии в отношении эпилептиформной активности на ЭЭГ, но оказались более скромными в отно-

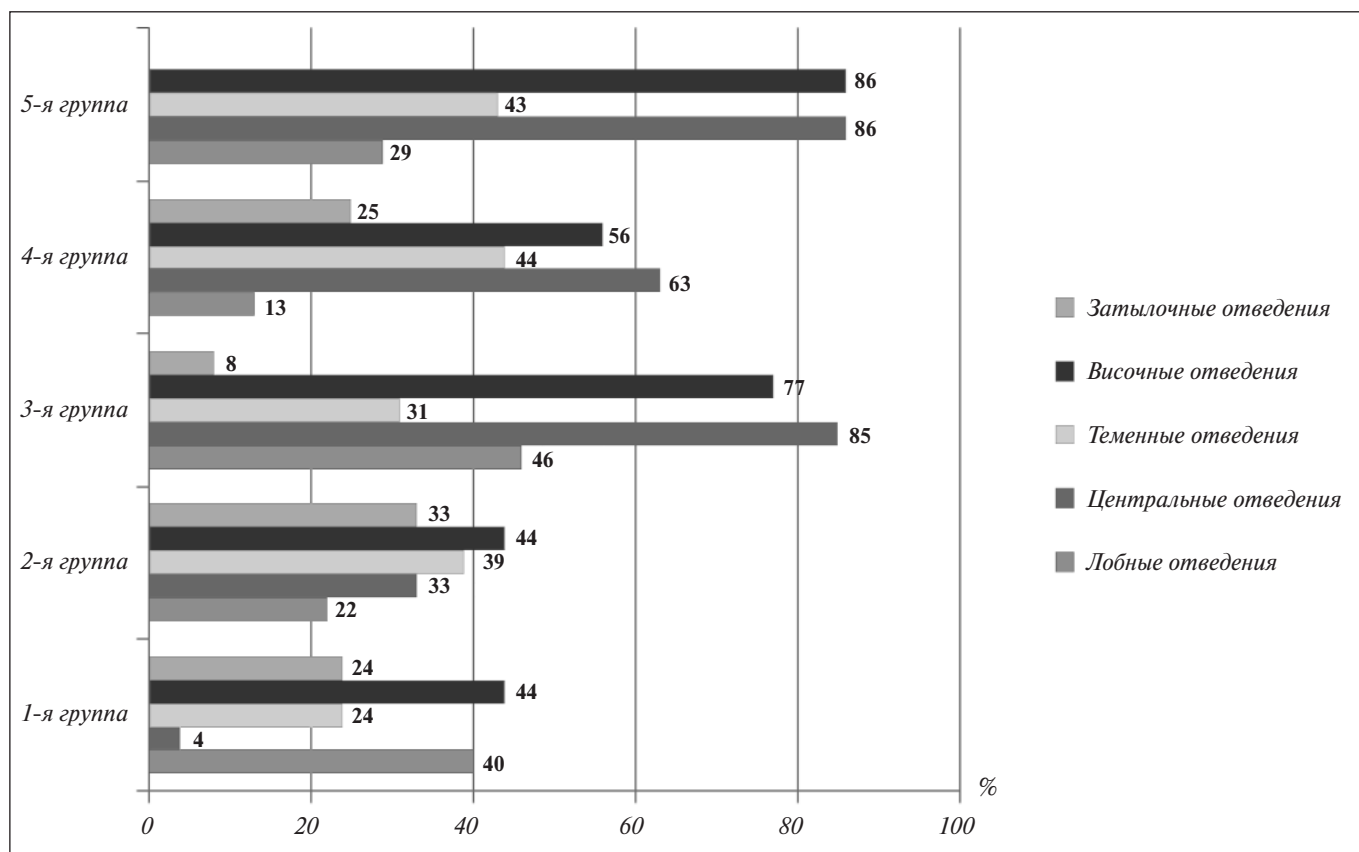


Рис. 2. Локализация эпилептиформной активности на ЭЭГ

шении нарушений психических функций [8]. К тому же авторы, помимо антиэпилептической терапии, применяли иммунокоррекцию.

R. Guerrini (2006) считает, что у пациентов с эпилептическими энцефалопатиями препаратами выбора являются вальпроаты, этосуксимид в монотерапии или в комбинации, а также кортикостероиды. Кроме того, он подчеркивает, что пациентам с аутистическими расстройствами показано применение особой формы вальпроата в микрогранулах.

Еще одна группа российских исследователей [Ермоленко Н.А., Бучнева И.А., 2009] наблюдали 13 пациентов с аутистическим расстройством поведения. При записи ЭЭГ в состоянии бодрствования региональная продолженная эпилептиформная активность в центрально-лобных отделах наблюдалась у 4 (31%) пациентов, диффузная – у 3 (23%) больных, мультифокальная – у 2 (15%) и унилатеральная – у 3 (23%). У одного ребенка в состоянии бодрствования эпилептиформная активность не была выявлена, однако в медленном сне регистрировалась диффузная продолженная эпилептиформная активность. Во время сна диффузная эпилептиформная активность на ЭЭГ регистрировалась в 2 раза чаще. Индекс эпилептиформной активности во время медленного сна варьировал в пределах 30–85%: у 54% (n=7) пациентов он превышал 55%, у 46% (n=6) больных колебался от 30 до 50%. У 3 (23%) пациентов отмечались эпилептические приступы, у 2 – фокальные приступы с автономными симптомами и у 1 – фокальные моторные. Все пациенты получали антиэпилептическую терапию. Большинство детей находилось на дуотерапии: 62% (n=8) получали вальпроаты в комбинации с этосуксимидом и 15%

(n=2) с леветирацетамом, в единичных случаях пациенты получали монотерапию вальпроатами, этосуксимидом, а также комбинацию из 3 препаратов (вальпроатов, этосуксимида и леветирацетама). На фоне лечения купирование эпилептических приступов отмечалось у всех пациентов, у 5 (38%) наблюдалась нормализация ЭЭГ, однако нарушения поведения и когнитивный дефицит сохранялись.

По мнению Л.Р. Зенкова (2007), препаратом первого выбора при эпилептических энцефалопатиях является вальпроевая кислота (ВПК). Это обусловлено прежде всего тем, что, эффективно подавляя эпилептиформную активность на ЭЭГ, а следовательно, и эпилептические разряды в мозге, вальпроевая кислота высвобождает нейроны для осуществления нормальной функциональной активности [6]. Еще один противоэпилептический механизм действия ВПК является, по-видимому, важным фактором ее эффективности в лечении детских эпилепсий и эпилептических энцефалопатий, в основе которых лежат незрелость нейрональных систем, нарушение нормального функционирования из-за вовлеченности в эпилептические разряды, пластические нарушения вследствие разрядов в нейронах, эксайтотоксическая их гибель. Именно эти звенья нормализует вальпроевая кислота.

Таким образом, связь между эпилепсией и аутизмом до сих пор недостаточно изучена, однако с клинической точки зрения существование этой связи должно быть своевременно диагностировано, и обследование для исключения эпилепсии (ночной видео- ЭЭГ-мониторинг) должно проводиться у пациентов с аутизмом в рутинном порядке [9].

ЛИТЕРАТУРА

1. Tuchman R. Treatment of seizure disorders and EEG abnormalities in children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2000;30(5): 491–5.
2. Trevathan E. Seizures and epilepsy among children with language regression and autistic spectrum disorders. *J Child Neurol* 2004;19(Suppl 1):49–57.
3. Hughes J.R. A review of recent reports on autism: 1000 studies published in 2007. *Epilepsy Behav* 2008;13(3):425–37.
4. Amiet C., Gourfinkel-An I., Bouzamondo A. et al. Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence from a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2008;64(7):577–82.
5. Spence S.J., Schneider M.T. The role of epilepsy and epileptiform EEGs in autism spectrum disorders. *Pediatr Res* 2009;65(6):599–606.
6. Зенков Л.Р. Непароксизмальные эпилептические расстройства. М.: МЕДпресс-информ, 2007;280с.
7. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис Лтд, 2011;680с.
8. Chez M., Chang M., Krasne V. et al. Frequency of epileptiform EEG abnormalities in a sequential screening of autistic patients with no known clinical epilepsy from 1996 to 2005. *J Epilepsy Behaviour* 2006;8:267–71.
9. Canitano R. Epilepsy in autism spectrum disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007;1:61–6.

К.Ю. Мухин, М.Б. Миронов

Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки, Москва

Эпилептические спазмы: нозологическая характеристика и подходы к терапии

Цель исследования — изучение частоты встречаемости, анамнестических, клинико-электроэнцефалографических, нейровизуализационных особенностей и эффективности антиэпилептической терапии у пациентов с эпилептическими синдромами, ассоциированными с эпилептическими спазмами (ЭС).

Пациенты и методы. В исследование вошел 1261 пациент с эпилептическими приступами в анамнезе с дебютом приступов в возрасте от первых суток жизни до 18 лет.

Результаты. ЭС в анамнезе были зарегистрированы у 112 пациентов, что составило 8,9% случаев среди всех форм эпилепсии с дебютом до 18 лет. Среди пациентов с дебютом приступов на первом году жизни ЭС выявлены у 47,1%. Отмечалось незначительное преобладание в группе пациентов мужского пола: 59 (52,7%) против 53 (47,3%). В 57,9% случаев эпилепсия с ЭС дебютировала в первые 6 мес жизни. Синдром Веста выявлен у 58,9% пациентов с эпилепсией, ассоциированной с ЭС, что составило 5,2% от всех форм эпилепсии с дебютом до 18 лет, синдром Отахара — у 32,1% (2,9% от всех форм эпилепсии), ранняя миоклоническая энцефалопатия — у 0,9% (0,08%) и симптоматическая фокальная эпилепсия с периодическими спазмами — 8,1% (0,7% от всех форм эпилепсии). Назначение антиэпилептической терапии привело к достижению полной ремиссии в 45,5% случаев эпилепсии, ассоциированной с ЭС. Снижение частоты приступов на 50% и более на фоне антиэпилептических препаратов наблюдалось у 35,7% пациентов. Отсутствие эффекта отмечено в 18,8% случаев.

Ключевые слова: эпилепсия, эпилептические спазмы, инфантильные спазмы, периодические спазмы, гипсаритмия, синдром Веста, синдром Отахара, вигабатрин, кортикостероидные гормоны, вальпроаты, топирамат.

Контакты: Михаил Борисович Миронов mironovmb@mail.ru

Epileptic spasms: Nosological characteristics and approaches to therapy

K. Yu. Mukhin, M. B. Mironov

St. Luke Institute of Pediatric Neurology and Epilepsy, Moscow

Objective: to study the incidence, anamnestic, clinical, electroencephalographic, and neuroimaging features of epileptic syndromes associated with epileptic spasms (ES) and the efficiency of antiepileptic therapy in patients with these conditions.

Patients and methods. The study covered 1261 patients with epileptic seizures in the history with their onset from the first day of life to 18 years.

Results. A history of ES was recorded in 112 patients, which accounted for 8.9% of cases among all the forms of epilepsy with its onset less than 18 years of age. ES was detected in 47.1% of the patients with seizure onset in the first year of life. There was a slight male preponderance: 59 (52.7%) versus 53 (47.3%). Epilepsy with ES onset occurred in the first 6 months of life in 57.9% of cases. The West syndrome was found in 58.9% of the patients with ES-associated epilepsy, which amounted to 5.2% of all forms of epilepsy developing at the age of less than 18 years; Ohtahara syndrome in 32.1% (2.9% of all forms of epilepsy), early myoclonic encephalopathy in 0.9% (0.08%) and symptomatic focal epilepsy with periodic spasms in 8.1% (0.7% of all forms of epilepsy). Antiepileptic therapy led to complete remission in 45.5% of ES-associated epilepsy cases. There was a 50% or more reduction in the rate of seizures in 35.7% of the patients treated with antiepileptic drugs. No effect was seen in 18.8% of cases.

Key words: epilepsy, epileptic spasms, infantile spasms, periodic spasms, hypsarrhythmia, West syndrome, Ohtahara syndrome, vigabatrin, corticosteroid hormones, valproates, topiramate.

Contact: Mikhail Borisovich Mironov mironovmb@mail.ru