

БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

**Л.В. ШАЛЬКЕВИЧ**

**ОДНОКРАТНЫЙ СУДОРОЖНЫЙ  
ПРИСТУП У ДЕТЕЙ**

Монография

Минск БелМАПО  
2016

УДК 616.8-009.2-053.2

ББК 56.12

Ш 18

Рекомендовано к печати в качестве научного издания Ученым Советом БелМАПО  
протокол № 11 от 10.12. 2015г.

**Автор:**

Заведующий кафедрой детской неврологии БелМАПО, доцент, к.м.н.  
*Шалькевич Л.В.*

**Рецензенты:**

Докукина Т.В. - заместитель директора по научной работе ГУ  
«Республиканский научно-практический центр психического здоровья», д.м.н.

Улезко Е.А. – заместитель директора по педиатрии ГУ «Республиканский  
научно-практический центр «Мать и дитя», д.м.н.

**Шалькевич Л.В.**

Ш 18

Однократный судорожный приступ у детей: монография  
/Шалькевич Л.В. – Минск: БелМАПО, 2016. – 185 с.

ISBN 978-985-499-997-5

В монографии рассматриваются современные представления о наиболее труднительной для диагностики и тактики ведения пациента проблеме детской эпилептологии - однократном приступе. В представленной работе гармонично сочетаются теоретические основы подходов к ведению пациентов с однократным приступом в общемировой практике и данные собственных научных исследований по описанной тематике. Четко и последовательно изложены важнейшие вопросы поиска этиологического фактора, клиничко-анамнестических сведений, необходимого объема лабораторных и инструментальных тестов. Рассмотрены также вопросы дифференциальной диагностики впервые возникшего приступа и терапевтического ведения пациентов детского возраста после однократного припадка. В завершение исходя из собственного многолетнего клинического опыта даны рекомендации по клиничко-организационным аспектам ведения пациентов.

Книга рассчитана на неврологов, психиатров, врачей функциональной диагностики, специализирующихся в области эпилептологии.

УДК 616.8-009.2-053.2

ББК 56.12

**ISBN 978-985-499-997-5**

©Шалькевич Л.В., 2016

©Оформление БелМАПО, 2016

## Оглавление

1. Введение.....	5
2. Эпидемиология.....	11
3. Поиск провоцирующего фактора: дифференциальная диагностика.....	17
4. Клинико-anamnestическая характеристика однократного приступа .....	32
5. Клинические проявления однократного пароксизмального состояния.....	40
6. Лабораторные исследования.....	47
7. Электроэнцефалография.....	52
8. Нейровизуализация .....	59
9. Риск рецидива однократного приступа .....	68
10. Фебрильные приступы.....	77
11. Медикаментозная терапия после однократного неспровоцированного приступа .....	98
12. Рекомендации .....	105
13. Заключение. ....	108
Приложение 1. Классификация эпилептических событий по Н. Luders. ....	111
Приложение 2. Электроэнцефалографическое исследование в диагностике эпилепсии .....	116
Приложение 3. Нейровизуализационное исследование в диагностике эпилепсии .....	125
Приложение 4. Препараты, используемые в лечении эпилепсии .....	134
Список литературы: .....	166

## **Список сокращений**

ААП – американская ассоциация педиатров

БАК – биохимический анализ крови

ВГБ – вигабатрин

ВПК – препараты вальпроевой кислоты

ВПСП – возбуждающий постсинаптический потенциал

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГБП – габапентин

ЗНС – зонисамид

КБЗ – карбамазепин

КТ – компьютерная томография

ЛТД – ламотриджин

ЛТЦ – леветирацетам

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОАК – общий анализ крови

ОКСК – окскарбазепин

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ПЭП – противоэпилептические препараты

СВСЭ – синдром внезапной смерти при эпилепсии

ТГБ – тиагабин

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТПСП – тормозной постсинаптический потенциал

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФБ – фенобарбитал

ФП – фебрильный приступ

ФТ – фенитоин

ЦНС – центральная нервная система

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ЧН – черепные нервы

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭЭГ – электроэнцефалограмма

ILAE – International League Against Epilepsy - Международная противоэпилептическая лига

## 1. Введение

---

Эпилепсия – это хроническая патология головного мозга, характеризующаяся стойкой предрасположенностью к генерации повторяющихся приступов и совокупностью их нейробиологических, когнитивных, психологических и социальных последствий. Эпилептический приступ представляет собой транзиторное проявление определенных признаков и/или симптомов, вызванных аномально повышенной либо чрезмерной синхронизацией нейронной активности в головном мозге [89]. Классификация эпилептических приступов основана на их клинических проявлениях, а также на особенностях манифестации и окончания эпилептического эпизода. В некоторых случаях при проведении электроэнцефалографического исследования признаки начинающегося эпилептического приступа могут быть определены даже за некоторый временной промежуток до его непосредственной манифестации [13]. Ввиду последней мировой тенденции дефиниции эпилепсии после возникновения, по меньшей мере одного приступа крайне важным является достоверное установление его эпилептической либо неэпилептической природы [89].

Используемые в мировой практике определения эпилептической этиологии приступов и самого понятия эпилепсии в силу своей достаточно узкой и однозначной трактовки вызывают некоторые затруднения в практической неврологической деятельности. Так, при доброкачественной эпилепсии с центрально-височными пиками по однократному припадку и характерным электроэнцефалографическим данным диагностируется эпилепсия с достаточно ясным прогнозом и определенной тактикой назначения лечения. Развитие одного припадка на фоне опухоли головного мозга предполагает, что приступ не будет единичным, и речь, по сути, идет о симптоматической эпилепсии вне зависимости от количества последующих приступов с необходимостью назначения плановой противоэпилептической терапии. Приступы при фотопароксизмальной эпилепсии вызываются ритмичными вспышками света, что противоречит понятию эпилепсии как болезни с непровоцируемыми припадками, и тем не менее эта форма все равно подлежит наблюдению и терапии по всем принципам ведения эпилептического процесса [7].

С учетом этих и многих других вопросов, Международной противоэпилептической Лигой было принято решение об изменении основных дефиниций эпилепсии в сторону их расширения. Итогом работы Специальной Комиссии стали новые рекомендации, опубликованные в

журнале *Epilepsia* в 2014 году [88]. Согласно этим рекомендациям, правомочным считается установление диагноза эпилепсии в трех ситуациях (согласно старой концепции определения эпилепсии, диагноз был правомочен только с точки зрения первой):

1. Развитие не менее двух неспровоцированных припадков, случившихся с временным промежутком более 24 часов между ними;
2. Развитие одного неспровоцированного или рефлекторного приступа с вероятностью повтора близкого к общему риску рецидива (не менее 60%) после двух неспровоцированных приступов, развившихся на протяжении 10 лет;
3. Диагностика эпилептического синдрома.

Наиболее важные изменения лежат в отношении вопроса об однократном припадке. Если ранее эпилепсия могла быть диагностирована только после второго приступа в жизни, то теперь для этого достаточно одного припадка при наличии определенных условий. После впервые возникшего неспровоцированного приступа риск последующего составляет в среднем 40–52% [29]. Считается, что при наличии двух эпизодов неспровоцированных нефебрильных судорог вероятность повторного приступа в течение 4 лет составляет 73% (95% доверительный интервал в пределах 59–87%), что при округлении дает общий риск в 60–90% [116]. Исходя из этого, было решено полагать, что пороговая вероятность второго припадка, развившегося без провокации, будет аналогична третьему из вышеописанных условий, и при превышении риска более 60% речь уже идет об эпилепсии даже при наличии всего одного эпизода в анамнезе. К сожалению, в большинстве случаев однократных судорог уровень риска рецидива для конкретного пациента просчитать крайне сложно.

Ребенок или взрослый, который попадает в поле зрения невролога с впервые развившимся приступом предположительно эпилептического характера, представляет собой своего рода медицинскую загадку, требующую правильного диагностического и терапевтического подхода, ввиду следующих причин:

1. Эпилептические приступы должны быть четко дифференцированы от других пароксизмальных состояний.
2. Эпилептические приступы являются повторяющимися эпизодами хронической патологии головного мозга, причем возрастные и частотные рамки повторения этих приступов в большинстве случаев непредсказуемы.

3. Этиологические факторы возникновения эпилептических приступов весьма разнообразны и соответственно в различной степени влияют на вероятность повторного развития эпизода судорог. Вид приступа, его продолжительность и возможность дефиниции этиологического фактора могут с большой долей вероятности предсказать степень риска рецидива эпилептического приступа.

4. У многих пациентов судороги, как правило, остаются изолированными и по этой причине назначение противоэпилептической терапии в таких случаях не производится ввиду экономической нецелесообразности и возможного развития побочных эффектов от применения данных лекарственных препаратов.

5. Установленный диагноз эпилепсии ограничивает жизнедеятельность и социальное функционирование (обучение, профессиональную деятельность, вождение автомобиля, планирование беременности и т.д.) индивидуума, оказывая таким образом серьезное влияние на качество жизни пациента.

6. Эпилептический приступ как проявление обострения хронического заболевания представляет собой состояние, при котором в непредсказуемый заранее временной промежуток может возникнуть необходимость в неотложной медицинской помощи.

7. Эпилептические приступы могут манифестировать у пациентов с уже имеющимися сопутствующими заболеваниями, и при назначении им противоэпилептической терапии необходимо учитывать ее сочетаемость с уже получаемой пациентами фармакологической терапией.

Таким образом, при поступлении пациента с впервые развившимся приступом судорог перед неврологом встает ряд вопросов, решение которых необходимо для дальнейшего успешного ведения такого пациента. К таким вопросам относятся: (а) установление эпилептического характера приступа; (б) выявление возможного этиологического фактора, приведшего к развитию приступа; (в) риск рецидива приступа; (г) возможность воздействия противоэпилептической терапии на риск рецидива приступов и дальнейшее развитие эпилепсии; и (д) социально-культурные, экономические и правовые последствия установления диагноза эпилепсии и назначения фармакологической терапии.

Неспровоцированным приступом считается один или несколько последовательных приступов, произошедших в течение 24-часового промежутка времени у пациента в возрасте старше 1 месяца без явных определяемых причин [67]. По сей день спорным является вопрос, классифицировать ли приступы, происходящие в течение 24 часов, как единое событие либо как несколько отдельных эпизодов. Большинство

исследователей утверждают, что приступы, возникающие в течение 24 часов, должны рассматриваться как один эпизод. Так, в исследовании 407 детей риск рецидива приступов в проспективном 10-летнем исследовании был одинаков у пациентов с одним либо несколькими эпизодами впервые возникших приступов, развившегося (-ихся) в течение 24 часов [230]. В другом проспективном 7-летнем исследовании 490 детей с установленным диагнозом эпилепсии было выяснено, что у 70 детей первые два приступа произошли в течении 24 часов, тогда как у остальных 420 первый и второй эпизоды приступов отмечались с временным промежутком более 24 часов. Риск рецидива приступов (80% и 81%), длительность ремиссии (59% и 56%), и риск развития резистентной эпилепсии (7% и 8%) были настолько схожи, что исследователи утверждали корректность обозначения приступов, произошедших в течение 24 часов, как единого эпизода [51].

Некоторые авторы предлагают обозначать однократный неспровоцированный приступ как эпилептический синдром, проводя при этом границу между понятиями «эпилептический синдром» и «эпилепсия» [140, 193].

Установление эпилептического характера произошедшего приступа во многом зависит от точного описания произошедшего события самим пациентом и его очевидцами. Существует множество факторов, непосредственно либо опосредованно влияющих на головной мозг и способных индуцировать процессы, сходные по своему характеру с эпилептическими. Так, например, резкое снижение мышечного тонуса наблюдается при атонических эпилептических приступах и при катаплексии, то есть является характерным клиническим признаком как эпилептического, так и неэпилептического процесса. Считается, что 20-30% клинических случаев впервые случившегося приступа действительно неправильно диагностируются как эпилептические [59, 220]. И только после второго приступа корректная дефиниция патологического процесса становится возможной.

Ввиду того, что пациенты с внезапно возникшим приступом чаще всего обращаются за специализированной медицинской помощью сразу только в случае угрожающего жизни состояния либо при наличии свидетелей, в поле зрения исследователей-эпилептологов в качестве впервые возникшего приступа попадают преимущественно генерализованные либо фокальные тонико-клонические припадки, так как при наличии у ребенка простого парциального приступа, миоклонии либо абсанса его родители обращаются за медицинской помощью только после



нескольких эпизодов. Имеющийся клинический опыт и систематически проводимые исследования свидетельствуют в пользу того, что у многих пациентов, в анамнезе которых в качестве первого приступа отмечается тонико-клонический вариант, отмечались ранее менее выраженные эпилептические знаки либо приступы во время сна, остающиеся незамеченными. На основании проводимых исследований можно с высокой степенью достоверности утверждать, что менее чем 50% детей с последующим развитием эпилепсии попали в поле зрения невролога непосредственно после первого эпилептического приступа [52]. Исходя из этих знаний, «впервые возникший приступ» - это концепция, а не строгое определение.

На сегодняшний день мы не можем получить комплексного представления о генетических, структурных, биохимических и физиологических механизмах реализации процессов, происходящих в клетках и тканях головного мозга каждого отдельно взятого индивидуума. Ввиду индивидуальных особенностей каждого человека невозможно предугадать, почему каждый из многообразия возможных этиологических факторов развития приступа для одного человека является провоцирующим, а для другого нет, равно как невозможно предсказать и должную для провокации приступа интенсивность воздействия такого фактора. Эти факты приводят к вопросу о том, что есть провокация приступа и любой ли приступ является так или иначе спровоцированным. Согласно положениям Международной лиги борьбы с эпилепсией (ILAE), приступ или серия приступов, происходящих в тесной временной связи с острыми системными, метаболическими или токсическими повреждениями головного мозга, считаются «спровоцированными», тогда как приступы, возникающие на фоне общего соматического благополучия и более значимые в качестве фактора риска развития эпилепсии, принято считать «неспровоцированными» [67].

В данной книге проанализированы данные мировых исследований последних лет и изложен собственный опыт по изучению детей с впервые возникшим однократным неспровоцированным приступом, что позволило выработать общие рекомендации для врачей практического звена, занимающихся проблемой эпилепсии и пароксизмальных состояний в детском возрасте.

В собственное клиническое исследование были включены 267 пациентов с однократным неспровоцированным припадком, наблюдение за которыми продолжалось в течение 3-х лет. Срок наблюдения был

обусловлен возникновением до 90% рецидивов в течение двух лет после первого припадка (по данным отдельных авторов - в течение трех лет) [80, 194, 195, 201, 224, 253]. По прошествии трехлетнего периода дети были разделены на две группы.

У 42 детей припадок остался однократным в течение трех лет, эпилепсия не развилась (группа исследования), у 225 развилась эпилепсия (группа сравнения).

Был проведен сравнительный анализ данных, зафиксированных после первого неспровоцированного припадка.

Распределение детей с однократным неспровоцированным припадком и эпилепсией по полу представлено в таблице 1.1.

Таблица 1.1 – Распределение детей с однократным неспровоцированным припадком и эпилепсией по полу

Пол детей	Дети с однократным неспровоцированным припадком n = 42		Дети с эпилепсией n = 225		Chi-square: $\chi^2$ , p
	абс.	%	абс.	%	
Мальчики	26	61,9	114	50,7	1,79 0,18
Девочки	16	38,1	111	49,3	1,79 0,18

Как видно из приведенных данных, количество мальчиков незначительно преобладало над количеством девочек у пациентов с однократным неспровоцированным припадком в сравнении с детьми с эпилепсией, у которых практически не отмечалось различия по половому признаку. Однако статистически значимых различий по данному признаку выявлено не было (Chi-square:  $\chi^2 = 1,79$ ; p = 0,18).

## 2. Эпидемиология

---

Первичная заболеваемость эпилепсией у детей в возрасте от 0 до 18 лет в Республике Беларусь за последние 6 лет (2009-2014 гг.) составила в среднем 0,35 на 1000 детского населения, общая заболеваемость - 2,4 на 1000 детского населения, что сопоставимо с общемировыми данными (0,2-0,6 для первичной заболеваемости и 1,8-3,6 для общей заболеваемости). Эти уровни соответствуют показателям стран с развитой системой здравоохранения и свидетельствует о высоком диагностическом и терапевтическом уровнях оказания специализированной медицинской помощи в Республике Беларусь.

Уровни первичной ( $\rho = -0,529$   $p > 0,05$ ) и общей ( $\rho = -0,1$   $p > 0,05$ ) заболеваемости эпилепсией среди детей 0 – 17 лет в Республике Беларусь за последние 6 лет (2009-2014 гг.) носят стабильный характер без существенных колебаний. Пик первичной заболеваемости эпилепсией в Республике Беларусь приходится на возраст 1-4 года (0,43 на 1000 населения по данным за 12 лет (2003-2014 гг.)), что обусловлено реализацией в этом периоде большинства врожденных факторов развития эпилепсии (генетические мутации, метаболические расстройства, врожденные аномалии развития головного мозга, гипоксически-ишемическая энцефалопатия и др). Уровень общей заболеваемости эпилепсией имеет тенденцию к увеличению среди детей в возрасте 5-9 лет с 2,2 до 2,6 на 1000 детского населения ( $\rho = 0,869$   $p < 0,05$ ) и 15-18 лет с 2,5 до 3,8 на 1000 детского населения ( $\rho = 0,933$   $p < 0,05$ ) за период 2003-2014 гг. при отсутствии в этих группах динамики первичной заболеваемости, что связано со снижением численности детского населения в этих возрастных группах за данный временной период и вкладом неизменной при этом первичной заболеваемости эпилепсией.

Распространенность эпилепсии в стране возрастает по мере взросления детского населения от 0,27 на 1000 детского населения в возрасте до года до 3,26 на 1000 детского населения в возрасте от 15 до 18 лет ( $\rho = 1$   $p < 0,05$ ), что связано с естественным постепенным накоплением вклада первичной заболеваемости данной патологии в общую заболеваемость. Удельный вес эпилепсии в структуре неврологической патологии у детей 0 – 17 лет за последние 6 лет (2009-2014 гг.) также остается практически неизменным и в среднем составляет 9,51% ( $\rho = 0,186$   $p > 0,05$ ).

В Республике Беларусь существует система учета хронических заболеваний в педиатрической, неврологической и психиатрической практике, которая в виде законодательно утвержденной единой формы

группирует данные по лечебным учреждениям, затем по районам, областям и далее находит отражение в виде ежегодного отчета Республиканского центра по контролю заболеваний. Такая система исключает дублирование данных и отражает реальную картину по нозологическим формам, в частности, по эпилепсии. Следует отметить, что данные о распространенности эпилепсии в Республике Беларусь подвержены тем же проблемам, что и в некоторых других странах. Связано это прежде всего с попыткой тем или иным способом скрыть или замаскировать диагноз «Эпилепсия» со стороны пациентов или их родителей, вынуждая медиков использовать такие термины как «судорожный синдром», «пароксизмальные состояния» и др. [8]. Однако, независимо от клинического диагноза, при статистической обработке данных по Международной классификации болезней X пересмотра ему присваивается истинный шифр (G 40 – эпилепсия), и дальнейший учет ведется именно по этой категории, что сводит к минимуму вероятность «потери» пациента. Ввиду вышеназванных причин, а также того, что однократный неспровоцированный припадок кодируется согласно МКБ-10 шифром R 56.0, истинный статистический учет впервые возникших эпилептических приступов является затруднительным.

Вероятность развития афебрильного эпилептического приступа в человеческой популяции составляет 5% [117, 90], в то время как вероятность, к примеру, рефлекторного обморока приближается к 50%. По данным статистики среди пациентов, которые поступают в приемные отделения стационаров с потерей сознания, 51% случаев представлены синкопальными состояниями и только 8% - эпилептическими приступами [71, 76, 133]. Распространенность эпилепсии среди населения составляет 0,5-1%, а синкопальных состояний, как полагают, около 15% среди детей и мужчин и женщин среднего возраста [234]. Частота встречаемости однократных неспровоцированных приступов реально может быть оценена только при исследовании катамнеза заболевания продолжительностью равной длительности жизни пациента. В одном из таких исследований распространенность однократного неспровоцированного приступа составила 61 случай на 100000 человеко-лет, что примерно на 33% выше, чем частота встречаемости эпилепсии в исследованной популяции [117]. В популяции Рочестер, Миннесота, исследованная суммарная частота одиночных и повторяющихся эпилептических припадков в возрасте 80 лет составила примерно 8% [118]. Заболеваемость была близка к 10% при включении в исследование пациентов с острыми симптоматическими приступами. В проведенном исследовании в Исландии распространенность всех неспровоцированных

приступов составила 56,8 случаев на 100000 человеко-лет, а встречаемость однократных неспровоцированных приступов - 23,5 случаев на 100000 человеко-лет. При этом частота однократных неспровоцированных приступов составила 24,4 у мужчин (24,1 с поправкой на возраст) и 22,5 у женщин (21,8 с поправкой на возраст) [176]. Таким образом, несмотря на различные данные в проведенных исследованиях, распространенность острых симптоматических приступов и однократных неспровоцированных приступов, как правило выше, чем частота встречаемости эпилепсии. При этом острые симптоматические приступы, как и однократные неспровоцированные судороги, чаще встречаются у лиц мужского пола в возрасте до 1 года и после 65 лет, что контрастирует с распределением по возрасту и полу в эпидемиологических исследованиях при установленном диагнозе эпилепсии.

В двух крупных рандомизированных исследованиях было доказано, что пациенты в возрасте младше 16 лет имеют немного более высокий риск рецидива впервые возникшего эпилептического приступа по сравнению с пациентами в возрасте 16-60 лет [86]. В другом исследовании возраст пациентов не был определен как предиктор рецидива приступов. В целом оценка различий риска рецидива в детских группах пациентов относительно взрослых групп затруднительна, так как исследования в этих группах, как правило разделены в общемировой практике.

Для сравнения, по данным имеющихся исследований, распространенность острых симптоматических приступов (однократных и многократных) составляет 29-39 случаев на 100000 в год [156, 17]. Острые симптоматические приступы составляют около 40% всех случаев афебрильных судорог в развитых странах и более 50% случаев в некоторых эндемичных по инфекционной патологии головного мозга (например, цистицеркозу) географических областях [178]. Лица мужского пола подвержены развитию острых симптоматических приступов чаще лиц женского пола. Отмечается преобладание развития данной патологии у детей в возрасте до 1 года и – в несколько меньшей степени – у пожилых людей.

В некоторых исследованиях уровня смертности ввиду эпилептических приступов сообщается о том, что наблюдался в два раза более высокий уровень среди пациентов с однократным неспровоцированным приступом в сравнении с лицами, страдающими эпилепсией. Тем не менее, результаты этих исследований не находят должного подтверждения. Достоверно известно, что уровень смертности

при наличии эпилептических приступов выше в детском возрасте, у лиц женского пола и при наличии симптоматических приступов.

Почти все родители, ставшие свидетелями первого неспровоцированного приступа у своего ребенка, переживают страх смерти ребенка от развившегося припадка [210]. Этот страх может усиливаться при наличии, по меньшей мере у одного из родителей сведений о синдроме внезапной смерти при эпилепсии (СВСЭ). В мировой научной литературе не имеется сообщений о риске смерти при первом неспровоцированном эпилептическом приступе; тем не менее, данный вопрос рассматривался в трех крупных эпидемиологических эпилептологических исследованиях. В одном из них ретроспективно оценивались истории заболевания 692 детей с эпилепсией на протяжении 20 лет с момента возникновения у них первого приступа. За этот период было отмечено 26 летальных исходов, из них 2 – связанных с основным заболеванием (1 из-за развития эпилептического статуса и 1 вследствие СВСЭ) [49]. Другое исследование выявило 9 случаев смерти у 472 детей с эпилепсией в течение 5 лет от начала заболевания, при этом ни один случай не был связан непосредственно с эпилептической патологией [48]. Наконец, в третьем исследовании 613 детей с эпилепсией на протяжении 8 лет от момента появления первого приступа было отмечено 13 летальных исходов, из которых 2 было связано с эпилепсией (аналогично первому упомянутому исследованию, 1 с эпилептическим статусом и 1 с СВСЭ) [34]. Таким образом, можно с достоверностью утверждать, что риск смерти ребенка при рецидиве однократного приступа ничтожно мал.

Согласно данным проведенного нами исследования, первые припадки при эпилепсии и однократных неспровоцированных приступах возникали в разные сроки. Первые припадки у пациентов с эпилепсией могли отмечаться с рождения, тогда как однократные неспровоцированные приступы не были зарегистрированы у детей в возрасте до 6 месяцев и только у 5 пациентов (11,9%) были отмечены в возрасте старше 6 и до 12 месяцев. Возникновение однократных неспровоцированных припадков преобладало в возрасте старше 12 и до 36 месяцев (таблица 2.1).

Таблица 2.1 - Возраст возникновения первого припадка у детей с однократным неспровоцированным припадком и эпилепсией

Возраст дебюта припадков	Дети с однократным неспровоцированным припадком n = 42		Дети с эпилепсией n = 225		Fisher exact p, two-tailed	OR 95% ДИ p
	абс. (%)	95% ДИ	абс. (%)	95% ДИ		
С рождения до 12 месяцев включительно	5 (11,9)	5,2 – 25,0	97 (43,1)	36,8 – 49,6	< 0,0001	5,6 2,0 – 16,9
Старше 12 и до 36 месяцев (3-х лет) включительно	13 (31,0)	19,0 – 46,0	31 (13,8)	9,9 – 18,9	$\chi^2 = 7,6^*$ p = 0,006**	0,4 0,2 - 0,8
Старше 3-х и до 6 лет включительно	5 (11,9)	5,2 – 25,0	30 (13,3)	9,5 – 18,4	1,0	-
Старше 6 и до 9 лет включительно	7 (16,7)	8,3 – 30,6	23 (10,2)	6,9 - 14,9	0,3	-
Старше 9 лет и до 12 лет включительно	6 (14,3)	6,7 – 27,9	24 (10,7)	7,3 – 15,4	0,6	-
Старше 12 и до 18 лет включительно	6 (14,3)	6,7 – 27,9	20 (8,9)	5,8 – 13,3	0,4	-

Примечание 1 - \* — расчет показателя был произведен методом Chi-square.

Примечание 2 - \*\* —  $p < 0,05$ .

Как видно из приведенных данных, возникновение однократных неспровоцированных припадков преобладало в период старше 12 и до 36 месяцев (13 пациентов; 31,0%; 95% ДИ 19,1 - 46,0) по отношению к 31 ребенку с эпилепсией (13,8%; 95% ДИ 9,9 - 18,9) ( $\chi^2 = 7,6$ ;  $p = 0,006$ ), в то время как первые проявления эпилепсии наиболее часто (в 97 случаях;

43,1%; 95% ДИ 36,8 - 49,6) имели место в возрасте до 12 месяцев в сравнении с 5 пациентами с однократными неспровоцированными припадками (11,9%; 95% ДИ 5,2 – 25,0) (Fisher exact two-tailed:  $p < 0,0001$ ).

Отношение шансов для риска развития эпилепсии после однократного неспровоцированного припадка у детей был рассчитан только для факторов, по которым были выявлены достоверные различия между группами пациентов с однократным неспровоцированным припадком и эпилепсией.

Установлено, что отношение шансов для риска развития эпилепсии (OR) при возникновении первого неспровоцированного припадка в возрасте до 12 месяцев составляет 5,6 (95% ДИ 2,0 – 16,9), а при дебюте в период старше 12 и до 36 месяцев равен 0,4 (95% ДИ 0,2 - 0,8).

Следовательно, риск возникновения эпилепсии высокий при возникновении первого припадка в возрасте до 12 месяцев, низкий – в период старше 12 и до 36 месяцев.



### 3. Поиск провоцирующего фактора: дифференциальная диагностика

---

Как уже говорилось ранее, в оценке развившегося приступа весьма значимым является как можно более точное описание пароксизма свидетелями. Большое значение для дифференциальной диагностики приобретают указания на провокацию приступа - экзогенные или эндогенные воздействия, которые, по мнению свидетелей, привели к его развитию. Так, приступ, спровоцированный плачем, болью, отрицательными эмоциями, чаще является респираторно-аффективным. Приступ, развившийся в процессе кормления, может быть вызван гастроэзофагальным рефлюксом. Припадок, возникший на фоне высокой температуры тела (как правило, выше  $37,5^{\circ}\text{C}$ ) или быстрого темпа ее повышения требует дифференциальной диагностики между фебрильными судорогами и воспалительными заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС) (менингит, энцефалит, менингоэнцефалит). Судороги в остром периоде черепно-мозговой травмы являются ее симптомом и указывают на степень тяжести церебральных повреждений. Спровоцированность припадка незначительными воздействиями (легкий испуг, острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) без выраженной гипертермии – менее  $37,5^{\circ}\text{C}$  - и интоксикации) требует более пристального наблюдения в плане эпилептогенности приступа. В ряде случаев факторы, спровоцировавшие припадок, остаются неизвестными [2].

Дифференциальный диагноз для первого неспровоцированного эпилептического припадка необычайно широк. Наиболее распространенными состояниями, с которыми нужно проводить дифференциальный диагноз, являются: острый симптоматический приступ, потеря сознания, транзиторные ишемические атаки, метаболические энцефалопатии (в том числе гипогликемии или нарушения электролитного баланса), парасомнии, ночные кошмары, сложные мигрени, сердечные аритмии и другие. Общепринятым является тот факт, что ошибочный диагноз «эпилепсия» приводит к более значимым отрицательным последствиям, нежели поставленный с некоторой отсрочкой правомерный диагноз «эпилепсия», и поэтому в случае невыясненных обстоятельств и картины приступа эпилептологи предпочитают занимать выжидательную позицию.

### ***Острый симптоматический приступ***

У всех пациентов с установленным диагнозом эпилепсия периодически развиваются приступы, однако не у всех пациентов, перенесших эпизоды приступов, развивается эпилепсия. Существует термин «острый симптоматический приступ», используемый для обозначения эпизода либо эпизодов судорог, развивающихся во время или в непосредственной связи с документально подтвержденным травматическим, гипоксическим, метаболическим либо иным повреждением клеток и тканей головного мозга [67]. 25-30% впервые возникших приступов носят симптоматический характер [193]. Так, факторами, которые могут спровоцировать возникновение приступа, являются: лихорадка, черепно-мозговая травма (ЧМТ), гипогликемия, электролитный дисбаланс, нейроинфекционные процессы, внутричерепное кровоотечение, ишемический инсульт, применение некоторых лекарственных препаратов (трамадол, теофиллин, баклофен), чрезмерное употребление алкоголя и наркотических веществ либо «синдром отмены». Считается, что такие приступы развиваются как острая реакция поврежденных тканей головного мозга с возможностью полного их разрешения при элиминации этиологического субстрата. Такие приступы крайне редко могут спровоцировать в последующем развитие эпилепсии ( $\leq 3\%$  по усредненным данным большого числа исследований). Более высокий риск рецидива приступов ( $\geq 10\%$ ) устанавливается в случае возникновения необратимых повреждений тканей головного мозга под воздействием вышеуказанных факторов.

Острые симптоматические приступы имеют ряд отличий от истинных эпилептических эпизодов. Во-первых, в отличие от эпилепсии, непосредственный этиологический фактор острых симптоматических приступов может быть четко идентифицирован. Чем сильнее и масштабнее воздействует этиологический фактор, тем больше выраженность и продолжительность острых симптоматических приступов (так называемый доза-зависимый эффект). Во-вторых, при отсутствии рецидива основного заболевания у острых симптоматических приступов также нет тенденции к возобновлению [121]. В третьих, несмотря на то, что развитие острых симптоматических приступов является неоспоримым фактором риска развития эпилепсии, сами они не могут считаться эпилептическими ввиду критериев, заложенных в определение эпилепсии (наличие двух или более неспровоцированных приступов. Как уже говорилось ранее, неспровоцированными считаются приступы, происходящие в отсутствие потенциально возможных этиологических факторов или вне пределов интервала, рассчитанного как возможный для развития приступов при воздействии того или иного повреждающего

агента (так называемые дистанционно-симптоматические приступы и прогрессивные симптоматические приступы).

Исследования по острым симптоматическим приступам весьма немногочисленны. Это связано, прежде всего с тем, что такие приступы не обозначаются в качестве самостоятельного диагноза. Кроме того, пациенты с острыми симптоматическими приступами редко включаются в диспансерную группу наблюдения невролога. Учитывая острый характер основной патологии, динамическая оценка ЭЭГ-исследований, как правило, не проводится. Масштабные же эпидемиологические исследования эпилептических приступов зачастую не дифференцируют острые симптоматические приступы и неспровоцированные судороги [157, 192].

**Клинический пример.** Пациент Б.Н., 2001 г.р., госпитализирован в неврологическое отделение 23.07.14г. в возрасте 13 лет по направлению невролога поликлиники с диагнозом: ТИА? При поступлении пациент предъявлял жалобы на приступы периодической слабости в левой руке и ноге, длительностью до 5 минут. Со слов родителей, приступы слабости у ребенка начались полтора месяца назад и возникают с периодичностью 1 раз в 2-3 дня. При неврологическом осмотре при поступлении сознание не изменено, отмечалась легкая асимметрия окала, сухожильно-периостальные рефлексы асимметричны,  $D > S$ , брюшные рефлексы  $D < S$ , справа отмечен положительный симптом Бабинского. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Менингеальные симптомы отрицательные. В стационаре на 2е сутки после госпитализации у пациента развился судорожный тонико-клонический приступ, который купирован в/м введением 2 мл 0,5% диазепамы. В общем анализе крови и мочи, биохимическом анализе крови патологических изменений не выявлено. На ЭЭГ отмечались деформированные комплексы «острая-медленная волна» в левой лобно-височной области (рис. 3.1). При проведении МРТ выявлена картина новообразования в левой лобной области (ганглиома) (рис. 3.2). Пациент переведен в нейрохирургическое отделение, где ему была проведена операция, направленная на удаление опухоли. После проведенной операции приступы не повторялись, на ЭЭГ в указанной зоне регистрируется очаг медленно-волновой активности без эпилептиформных комплексов.

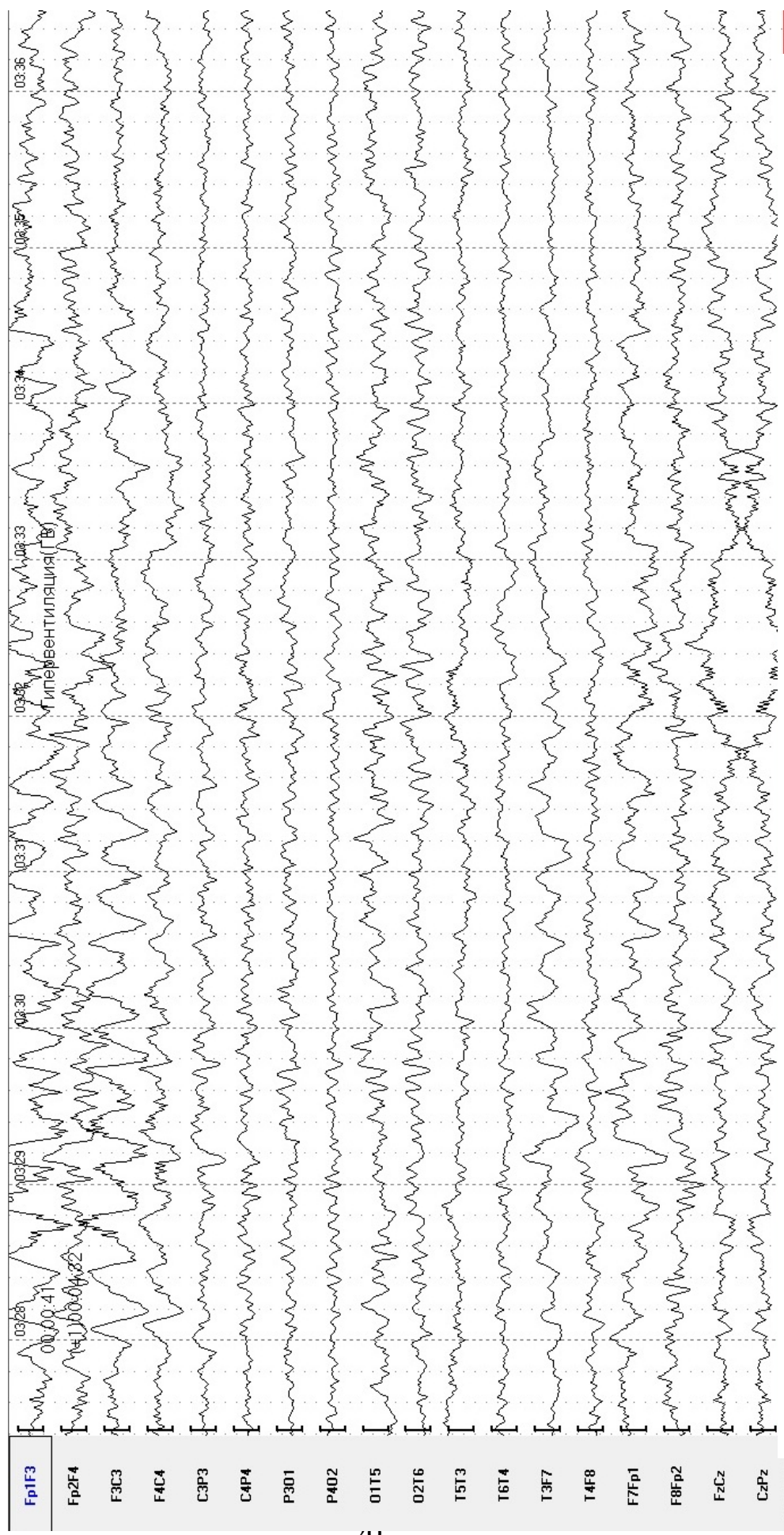


рис. 3.1. На ЭЭГ регистрируются деформированные комплексы «острая-медленная волна» в левой лобно-височной области

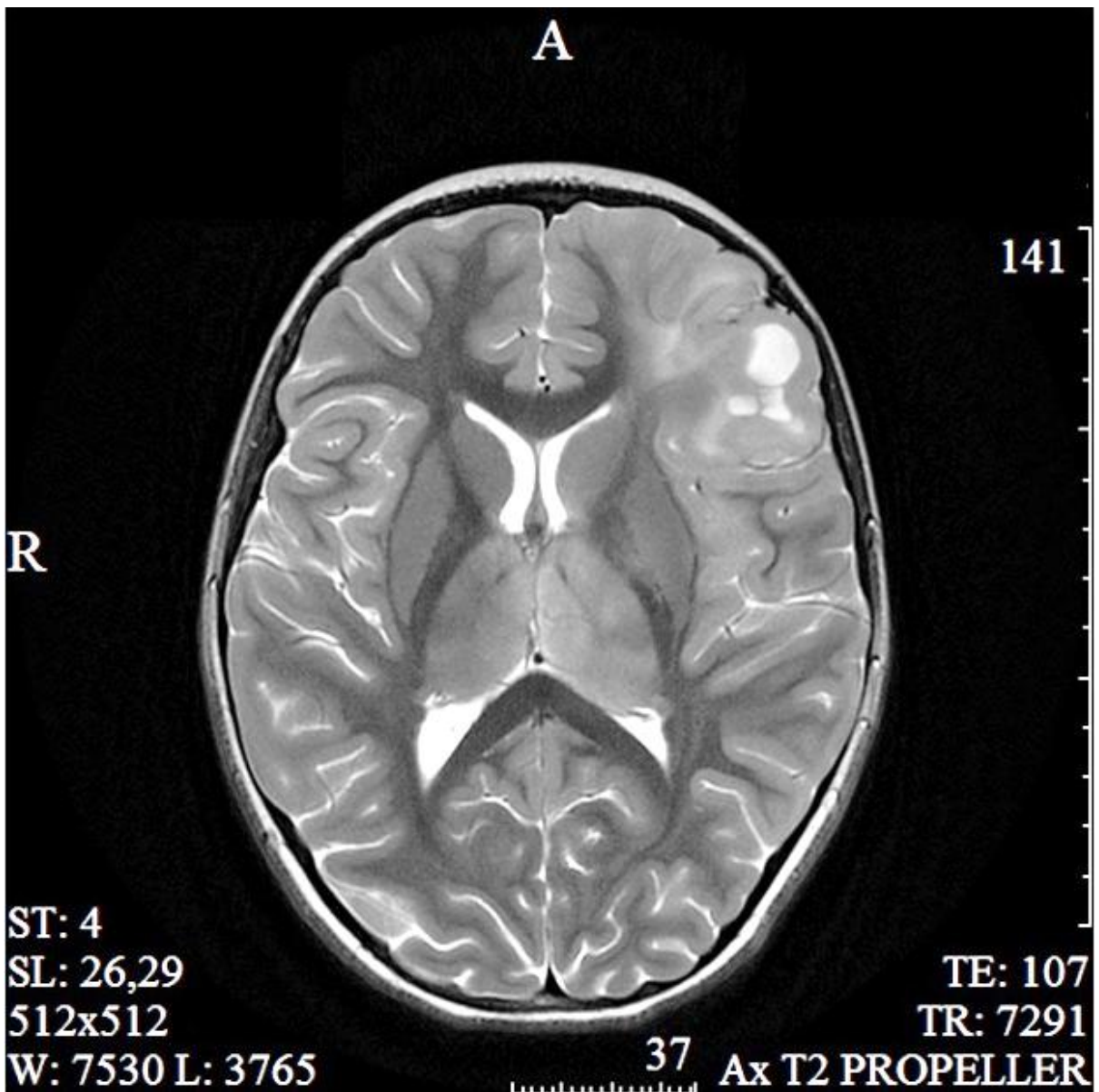


Рис 3.2 - МР-картина новообразования в левой лобной области (ганглиogliома).

### ***Гипо - и аноксические пароксизмальные состояния (синкопе)***

Синкопальные состояния встречаются в 10 раз чаще, чем эпилепсия, в особенности у лиц пожилого возраста [239]. Так, сообщается, что 23% людей в возрасте старше 70 лет переносят синкопальное состояние, по меньшей мере однократно в течение 10 лет [200]. Основным инструментальным исследованием при подозрении на синкопальное состояние считается ЭКГ, снятое в 12 отведениях; ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца показано только при наличии в анамнезе сердечно-сосудистой патологии либо патологических знаков на электрокардиограмме (ЭКГ) [217]. Синкопальные состояния часто ошибочно принимают за эпилептические приступы, особенно в тех случаях, когда имеет место миоклонический компонент синкопе. Миоклонические сокращения мускулатуры при синкопальных состояниях – довольно распространенное явление; это подтверждается, в частности, экспериментальным самоиндуцированным синкопе, проведенным у 56 студентов медицинского высшего учебного заведения, при котором миоклонии отмечались у 90% исследуемых [149].

Для синкопе характерна продромальная фаза, которая характеризуется общей слабостью, легкой дезориентацией в пространстве, снижением восприятия слуховых и зрительных раздражителей. Отмечается бледность кожных покровов (в отличие от цианотичности, наблюдаемой при генерализованных тонико-клонических эпилептических приступах), ощущение тошноты и умеренно выраженного дискомфорта в эпигастральной области, усиление потоотделения. Затем развивается непосредственно синкопальное состояние – потеря мышечного тонуса. Травматические повреждения при этом отмечаются крайне редко и носят незначительный характер. Если в момент потери мышечного тонуса отмечаются клонические сокращения мускулатуры конечностей, то они исчезают через несколько секунд и никогда не наблюдаются в развернутой стадии синкопального состояния. По результатам различных исследований, такие сокращения отмечаются с частотой от 12% до 46% [152, 170].

Иногда при синкопальных состояниях могут отмечаться произвольные вокализации (40%) и оральные автоматизмы в виде жевательных и сосательных движений (45%), которые затрудняют дифференциальную диагностику синкопе и эпилептического приступа. Однако длительность таких проявлений при синкопе не превышает нескольких секунд. При продолжительной гипоксии коры головного мозга у пациента может развиваться ригидность мышечного тонуса или даже

опистотонус. Непроизвольные мочеиспускание и дефекация встречаются крайне редко.

В резидуальной фазе синкопального состояния восстановление до исходного состояния происходит быстро и не сопровождается неврологическим дефицитом, усталостью, вегетативной симптоматикой.

В анамнезе пациентов, перенесших синкопальное состояние, как правило, отмечаются стрессовые эмоциональные переживания, физическая усталость, обезвоживание. Причинами синкопе могут также стать электролитный дисбаланс, повышение внутригрудного давления при интенсивном кашле, стимуляция каротидного синуса аорты. В литературе выделяют доброкачественные (нейрокардиогенные, ортостатические, ситуационные) и злокачественные (кардиогенные) этиологические факторы развития синкопальных состояний.

Стоит отметить, что синкопе может быть вызвано также транзиторной ишемической атакой (ТИА) в вертебробазиллярной кровеносной системе. Помимо непосредственной картины синкопального состояния, описанной выше, ТИА может сопровождаться признаками поражения ствола мозга, такими как головокружение, диплопия, бульбарный синдром, атаксия, гемипарез. Около 75% ТИА имеют продолжительность более 5 минут, что гораздо длительнее, нежели классическое синкопальное состояние или эпилептический приступ [268].

**Клинический пример.** Пациентка Я.К., 1998 г.р., доставлена в неврологическое отделение 3 ДКБ 5.06.2014г. в возрасте 16 лет бригадой скорой медицинской помощи с диагнозом: состояние после судорог. На момент поступления девочка предъявляла жалобы на слабость, головную боль, сухость во рту. Из анамнеза заболевания известно, что накануне приступа пациентка усиленно готовилась к вступительным экзаменам в течение нескольких дней и ночной сон составлял 4-5 часов в сутки. 5.06 утром при поездке в общественном транспорте по дороге на экзамен девочке внезапно «стало не по себе», закружилась голова и стало подташнивать. О дальнейших событиях не помнит, пришла в себя в машине скорой помощи. Со слов окружающих, пациентка медленно «осела» на пол троллейбуса и не реагировала на окружающее. При этом в течение первых 30 секунд у нее «дрожали» руки и ноги. В анамнезе жизни пациентки имеется упоминание об однократном фебрильном приступе в возрасте 8 месяцев при инфекционном заболевании, а также о наличии пролапса митрального клапана с минимальной регургитацией. На момент осмотра при поступлении сознание не изменено, отмечалась легкая асимметрия оскала, брюшные и сухожильно-периостальные рефлексы

симметричны, оживлены, патологических знаков не выявлено. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Менингеальные симптомы отрицательные. На ЭКГ от 5.06 зарегистрирован синусовый ускоренный стабильный ритм, нормальное положение электрической оси сердца. На фоновой ЭЭГ от 6.06 доминирует альфа-ритм частотой 9-10 Гц, амплитудой до 40 мкВ, модулирован в веретена, нерегулярный. Зональные различия сглажены за счет усиления индекса альфа-волн в передних отведениях. Межполушарной асимметрии нет. Реакция на открытие и закрытие глаз в виде депрессии и восстановления альфа-ритма сохранена. (рис.3.3) При проведении гипервентиляции усиливается заостренность альфа-ритма. Проведение ЭЭГ с гипервентиляцией привело к нарастанию медленноволновой высокоамплитудной активности дельта диапазона (рис. 3.4, 3.5), что вызвало развитие синкопального пароксизма, в результате чего исследование было прервано. Заключение: гиперсинхронный тип биоэлектрической активности головного мозга. При проведении КТ головного мозга от 7.06 патологии не выявлено. Общеклинические исследования (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, анализ крови на содержание глюкозы) также не выявили отклонений. При проведении клино-ортостатической пробы и пробы с дозированной физической нагрузкой был выявлен гиперсимпатикотонический тип вегетативного обеспечения.

На основании данных анамнеза заболевания (потеря сознания на фоне избыточного умственно-эмоционального напряжения и депривации сна с продромальным периодом в виде головокружения и вегетативной дисфункции и минимальным миоклоническим компонентом самого пароксизма), отсутствия патологической неврологической симптоматики, а также данных ЭКГ- и ЭЭГ-исследований, данных проб на вегетативное обеспечение пациентке был выставлен диагноз: вегетативная дистония с наличием синкопальных состояний (R55). Назначено лечение: пиридоксина гидрохлорид 5% - 1 мл в/м ч/д, р-р эмоксипина 3% - 5 мл в/в кап, фенибут 0.25 по 1 т. 3 р/д, р-р карнитина хлорид 10%- 3 мл в/в кап., ЛФК, О2 коктейль, массаж шейно-воротниковой зоны, иглорефлексотерапия. За время нахождения в стационаре приступы больше не повторялись.



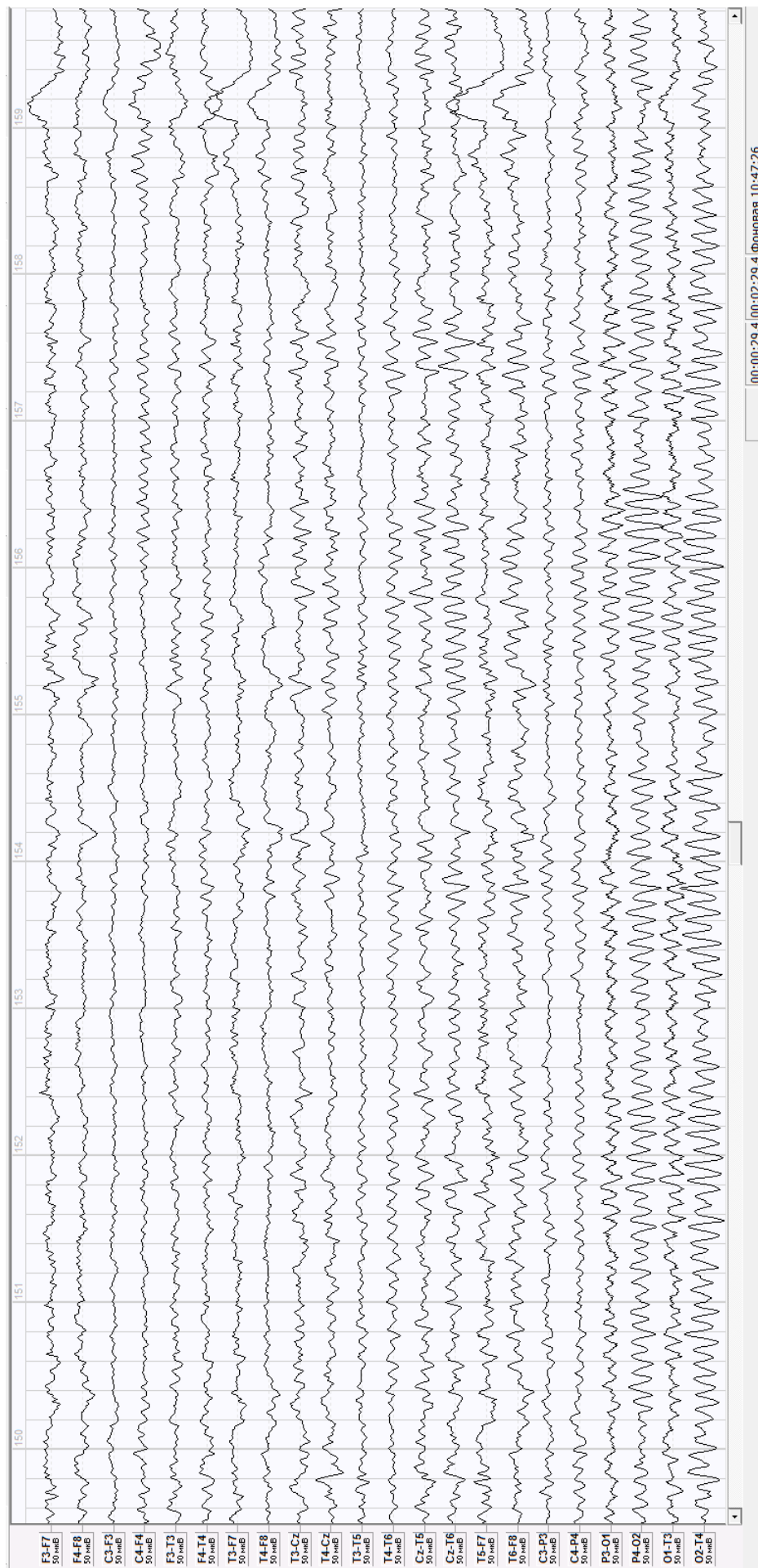


рис. 3.3. ЭЭГ в начале записи. Регистрируется хорошо выраженный альфа ритм, с преобладанием по амплитуде справа, модулированный в веретена, с зональными различиями на достаточном уровне.

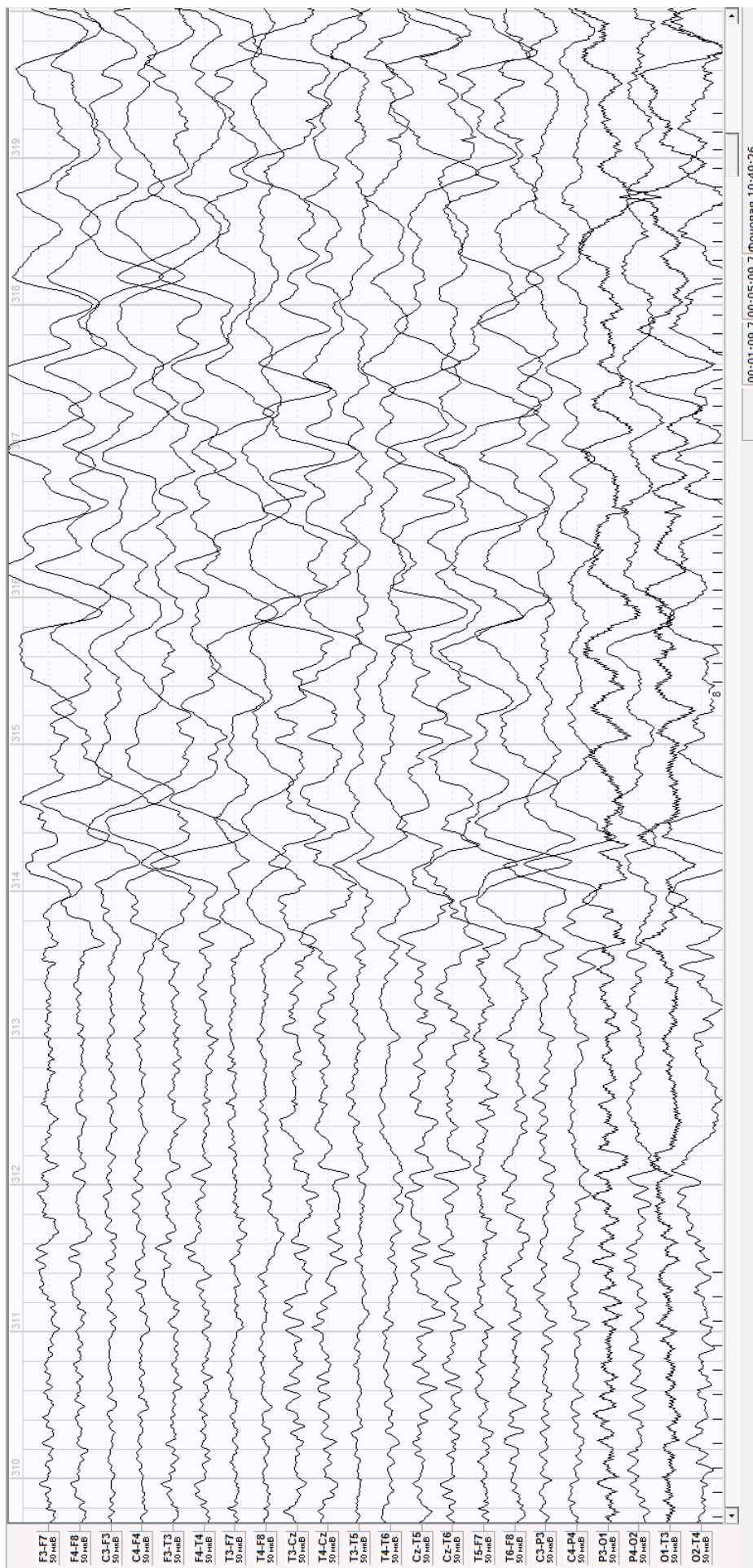
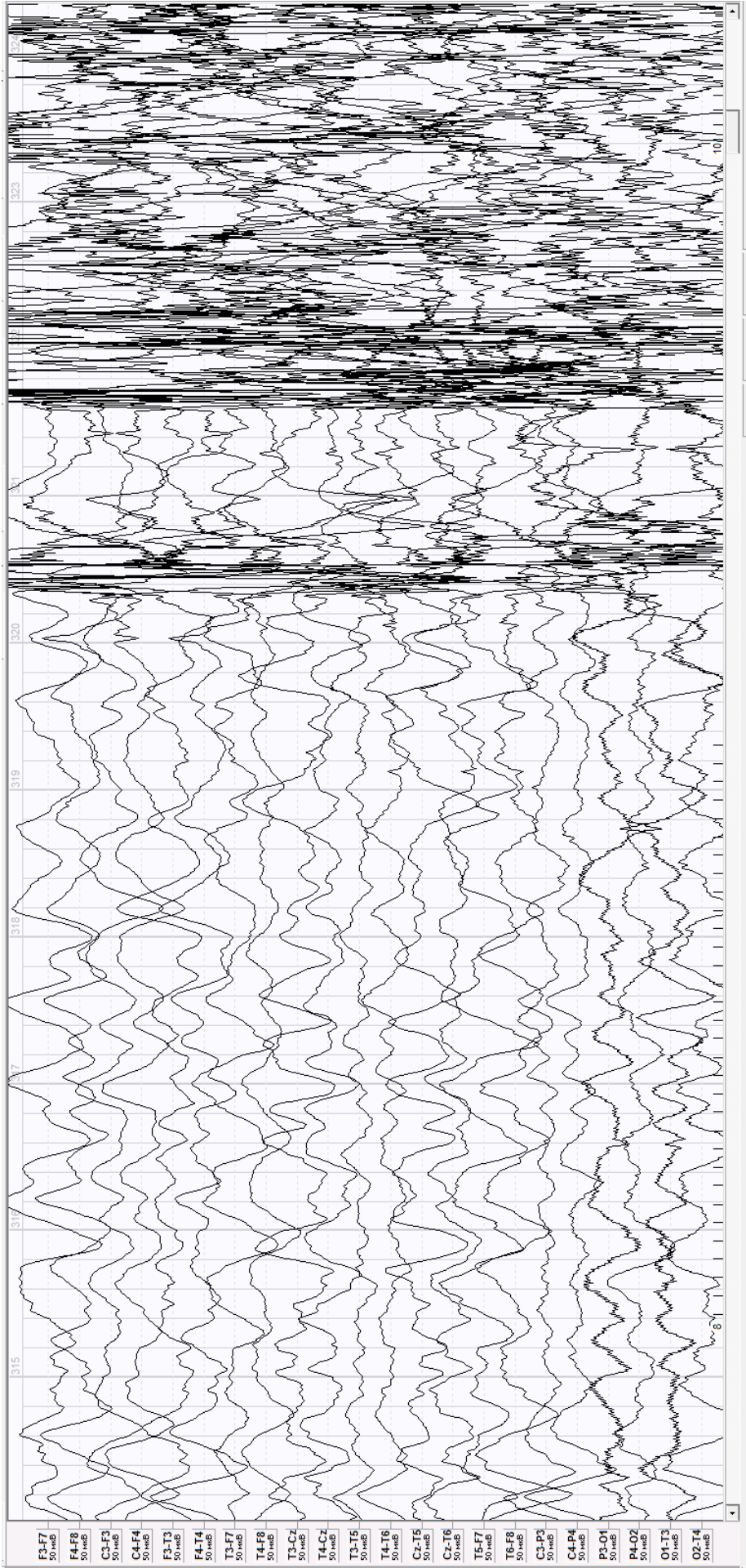


рис. 3.4. Появление высокоамплитудных диффузных дельта волн во время проведения гипервентиляции.



00-01:14.0 00:05:14.0 Фоновая 10:49:26

рис. 3.5. Нарастание индекса медленноволновой активности дельта-диапазона и появление двигательных артефактов во время записи в связи с развитием обморока и падения у обследуемой пациентки.

### ***Диссоциативные пароксизмальные состояния***

Диссоциативные приступы (психогенные неэпилептические приступы) и психогенные псевдосинкопе могут представлять определенные трудности в дифференциальной диагностике пароксизмальных состояний. В настоящее время удельный вес таких состояний составляет 25-30% от общего числа встречающихся пароксизмов [163, 95, 28].

Триггером психогенных пароксизмальных состояний обычно служат внешние (место, время, определенные люди) или внутренние (воспоминания, эмоции) факторы. Продромальная фаза диссоциативного приступа характеризуется наличием нейровегетативных симптомов (тахикардия, тахипноэ, дискомфорт в эпигастральной области), неврологических знаков (тремор, слабость, парестезии, головная боль), нарушений в когнитивно-эмоциональной сфере (слуховые и зрительные галлюцинации, деперсонализация и дереализация, ощущение приближающейся смерти).

Затем пациент может войти в состояние наподобие транса с последующим медленным падением, не сопровождающимся травматическим компонентом. Бессознательное состояние длится как правило не более 10 минут. В некоторых случаях это состояние может быть визуально сходно с эпилептическим статусом (так называемый псевдо-эпилептический статус). В развернутой стадии диссоциативного приступа наблюдаются демонстративные асинхронные движения конечностей и туловища по типу тонико-клонических сокращений, вокализации. Характерной особенностью является невозможность со стороны окружающих во время приступа пассивного поднятия верхних век у пациента.

В резидуальной стадии диссоциативного приступа может отмечаться как внезапный полноценный возврат к исходному состоянию, так и пассивное длительное угнетенное состояние пациента. Также может иметь место частичная постприступная амнезия [43].

Считается, что диссоциативные приступы чаще всего манифестируют в молодом возрасте (20-30 лет) и отмечаются преимущественно у лиц женского пола (до 78%). При этом у 84% пациентов в анамнезе отмечается наличие посттравматических стрессовых факторов и психиатрическая коморбидность [42].

***Клинический пример.*** Пациентка А.П. 1999 г.р., госпитализирована в неврологическое стационарное отделение 12.04.2013г. в возрасте 14 лет бригадой скорой медицинской помощи с диагнозом: состояние после

*приступа судорог. На момент поступления девочка предъявляла жалобы на сильные боли во всем теле, слабость. Из анамнеза заболевания известно, что в момент сильного эмоционального стресса (девочка узнала, что из семьи уходит отец) пациентка со слов находившихся рядом родителей начала трясти руками, вести себя неадекватно (беспорядочно бегать по квартире, что-то выкрикивать, хватать и бросать предметы), а затем бросилась на пол и «трясла руками и ногами», не реагируя на окружающих. Приступ продолжался несколько минут, после чего девочка еще около 10 минут лежала с закрытыми глазами (была без сознания?). Сама пациентка утверждала, что ничего о произошедшем не помнит. В анамнезе жизни пациентки имеется указание на наличие нарушений созревания нервной системы в дошкольном возрасте (в разное время были выставлены такие диагнозы, как синдром возбуждения ЦНС, ранняя детская нервность, синдром гиперактивности). На момент осмотра при поступлении сознание не изменено, эмоционально неустойчива, черепно-мозговые нервы (ЧМН) без особенностей, брюшные и сухожильно-периостальные рефлексы симметричны, живые, патологических знаков не выявлено. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Менингеальные симптомы отрицательные. Пациентке проведены общеклинические, электрокардиографическое, электроэнцефалографическое и нейровизуализационное обследования, которые не выявили каких-либо патологических изменений. Данные ЭЭГ представлены на рис 3.6. Девочка с согласия родителей была проконсультирована психиатром, которым был выставлен диагноз острого диссоциативного пароксизмального состояния.*

*На основании данных анамнеза заболевания (ситуационно-обусловленного пароксизма) и анамнеза жизни (синдром гиперактивности), отсутствия патологической неврологической симптоматики и отклонений при лабораторно-инструментальных исследованиях, эмоциональной лабильности, а также консультативного заключения врача-психиатра пациентке был выставлен диагноз: однократное диссоциативное пароксизмальное состояние. Лечение включало в себя ноофен 250 мг 3 раза в день, магне В6 по 1 таблетке 3 раза в день, курс магнитотерапии на шейно-воротниковую зону №10. При выписке родителям девочки рекомендовано обратиться в психоневрологический диспансер для определения дальнейшей тактики лечения и прохождения курса психотерапии.*

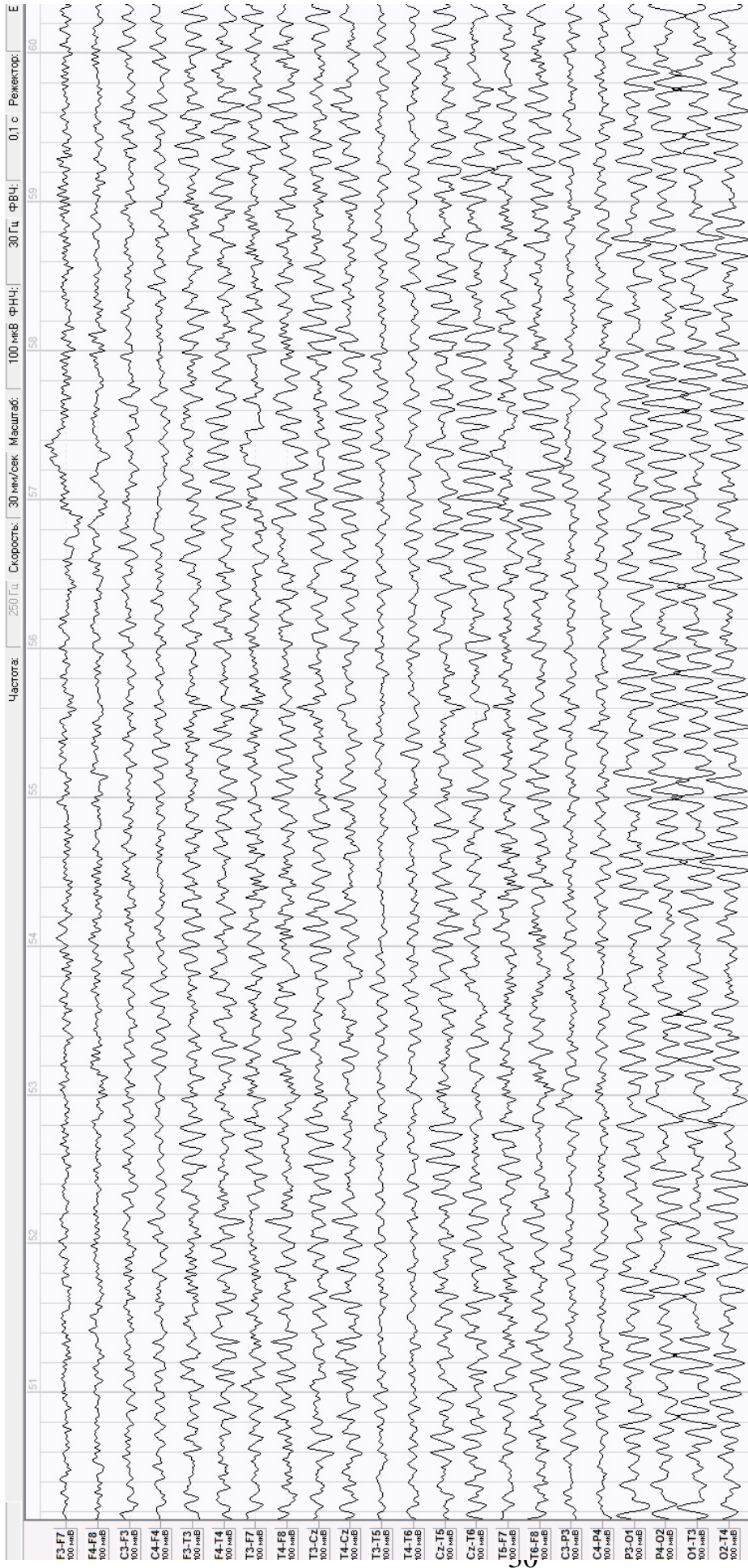


рис. 3.6. ЭЭГ как вариант нормы, с незначительной тенденцией к гиперсинхронизации по альфа-ритму, без признаков пароксизмальной активности.

### ***Пароксизмальные состояния, происходящие во время сна***

Миоклонус, отмечающийся у многих людей в момент засыпания, является широко известным явлением. Иногда такой миоклонус может быть выражен значительно сильнее обычного и проявляться не только единичными толчкообразными движениями туловища в фазе быстрого сна, но и раскачиванием туловища, быстрыми поворотами головы, ударами головой о спинку кровати. В таких случаях требуется дифференциальная диагностика ночного миоклонуса и ночных приступов при лобно-долевой эпилепсии.

Парасомнии, такие как ночные кошмары и снохождение – расстройства фазы медленного сна, распространенные в педиатрической практике. Отмечается некоторое клиническое сходство элементов парасомнии и парциальных приступов при лобно - и височно-долевых эпилепсиях. Это объясняется преимущественным участием в процессах реализации эпилептической активности нейронов на уровне базальных ганглиев при «выключении» тормозящего воздействия коры большого мозга [249].

Ночные кошмары и снохождения отмечаются в течение первых 3 часов сна. При ночном кошмаре спящий ребенок внезапно садится в кровати с выражением страха и ужаса на лице и недоступен вербальному и невербальному контакту в течение 5-10 минут. Снохождения отмечаются у детей более старшего возраста (5-10 лет) и проявляются в виде перемещения ребенка с открытыми глазами в состоянии «транса» (вербальный и невербальный контакт также невозможны) с последующим возвращением в постель.

#### **4. Клинико-анамнестическая характеристика однократного приступа**

---

Неврологическое клиническое обследование, проводимое после однократного приступа, включает в себя определение степени зрелости нервной системы по наличию/отсутствию и степени выраженности рефлексов грудного возраста, оценку психоневрологического статуса (уровень ориентировочно-познавательной реакции, мышечный тонус, выраженность и симметричность сухожильно-надкостничных рефлексов, наличие патологических знаков и др.). Наличие задержки психомоторного развития и органической неврологической симптоматики является неблагоприятным в плане прогноза формирования эпилепсии. Так, в одном из исследований относительный риск развития повторного приступа при наличии неврологической симптоматики составил 1,35 (95% ДИ 1.07-1.72,  $p = 0,013$ ) [136]. Выраженная очаговая симптоматика в неврологическом статусе требует исключения очагового процесса [2].

Согласно собственным клиническим наблюдениям, при неврологическом осмотре очаговые неврологические симптомы были диагностированы у 3 пациентов с однократным неспровоцированным припадком (7,1%; 95% ДИ 2,5 - 19,0), задержка психоречевого и моторного развития – у одного ребенка (2,4%; 95% ДИ 0,4 - 12,3). Незначительные изменения в статусе в виде изолированных симптомов, не влияющих на состояние здоровья, были выявлены у 23 детей (54,8%; 95% ДИ 40,0 - 68,8) с однократным припадком, не было отклонений в неврологическом статусе у 15 пациентов с однократным неспровоцированным припадком (35,7%; 95% ДИ 23,0 - 50,8).

Очаговые неврологические симптомы (пирамидные и экстрапирамидные нарушения, поражения черепных нервов) были выявлены у 64 пациентов с эпилепсией (28,4%; 95% ДИ 23,0 - 34,7), задержка психоречевого и моторного развития - у 28 (12,4%; 95% ДИ 8,8 - 17,4). Незначительные изменения в статусе в виде изолированных симптомов, не влияющих на состояние здоровья (изолированный рефлекс Бабинского, асимметрия оскала, девиация языка) было у 91 (40,4%; 95% ДИ 34,2 – 47,0) ребенка с эпилепсией, а отсутствие отклонений при неврологическом осмотре - у 42 (18,7%; 95% ДИ 14,1 - 24,3) (таблица 4.1).



Таблица 4.1 – Характер неврологических нарушений детей с однократным неспровоцированным припадком и эпилепсией

Характер неврологических нарушений	Дети с однократным неспровоцированным припадком n = 42		Дети с эпилепсией n = 225		Fisher exact p, two-tailed	OR 95% ДИ p
	абс. (%)	95% ДИ	абс. (%)	95% ДИ		
Очаговые неврологические симптомы	3 (7,1)	2,5 - 19,0	64 (28,4)	23,0 - 34,7	0,003* *	5,2 1,5 –21,8
Задержка моторного, психоречевого развития	1 (2,4)	0,4 - 12,3	28 (12,4)	8,8 - 17,4	0,003* *	-
Незначительные изменения в статусе в виде изолированных симптомов, не влияющих на состояние здоровья	23 (54,8)	40,0 - 68,8	91 (40,4)	34,2 – 47,0	$\chi^2 = 3,0^*$ p = 0,08	-
Отсутствие отклонений в неврологическом статусе	15 (35,7)	23,0 - 50,8	42 (18,7)	14,1 - 24,3	$\chi^2 = 6,1^*$ p = 0,01**	0,4 0,2 – 0,9

Примечание 1 - \* — расчет показателя был произведен методом Chi-square.

Примечание 2 - \*\* —  $p < 0,05$ .

Следовательно, для однократных неспровоцированных припадков были характерны незначительные изменения в статусе в виде изолированных симптомов, не влияющих на состояние здоровья (23 ребенка; 54,8%; 95% ДИ 40,0 - 68,8) и отсутствие отклонений в неврологическом статусе (15 пациентов; 35,7%; 95% ДИ 23,0 - 50,8). При эпилепсии неврологический осмотр чаще выявлял незначительные

изменения в статусе в виде изолированных симптомов, не влияющих на состояние здоровья (91 ребенок; 40,4%; 95% ДИ 34,2 – 47,0) и очаговые неврологические симптомы (64 пациента; 28,4%; 95% ДИ 23,0 - 34,7).

Как видно из приведенных данных, отсутствие отклонений в неврологическом статусе статистически значимо чаще, а очаговые неврологические симптомы и задержка моторного, психоречевого развития - реже были у детей с однократным неспровоцированным припадком ( $\chi^2 = 6,1$ ;  $p = 0,01$ ) по отношению к пациентам с эпилепсией (Fisher exact two-tailed:  $p = 0,003$ ).

Установлено, что отношение шансов для риска развития эпилепсии у детей с первым неспровоцированным припадком при наличии в неврологическом статусе очаговых неврологических симптомов составляет 4,0 (95% ДИ 1,3 - 12,1;  $p = 0,01$ ), при задержке моторного, психоречевого развития – 5,2 (95% ДИ 0,7 – 37,4;  $p = 0,1$ ), а при отсутствии отклонений в неврологическом статусе - 0,5 (95% ДИ 0,3 – 0,9;  $p = 0,009$ ).

Таким образом, согласно полученным данным, риск развития эпилепсии после однократного неспровоцированного припадка высокий при наличии в неврологическом статусе очаговых неврологических симптомов, низкий – при отсутствии отклонений в неврологическом статусе.

В большинстве случаев впервые развившийся приступ оценивается с анамнестических позиций. Исходя из этого, при физикальном осмотре и исследовании неврологического статуса на эпилептическую природу приступа могут указывать черепно-мозговая травма, вывих плеча и механическая травма языка [159]. В постиктальной стадии возможно также выявление симптома Бабинского.

Описание произошедшего приступа, которое предоставляют сам пациент и очевидцы, могут быть неточными и неполноценными для установления эпилептической его природы. В связи с этим обязательным является поиск возможной дополнительной информации:

- до приступа: необходимо уточнить, предшествовала ли приступу какая-либо провокация – экзогенные либо эндогенные воздействия, которые, по мнению свидетелей пароксизма, привели к его развитию. Приступ, спровоцированный плачем, болью, отрицательными эмоциями чаще всего является респираторно-аффективным. Приступ, развившийся в процессе кормления, может быть вызван гастро-эзофагальным

рефлюксом. Припадок, возникший на фоне повышенной либо высокой температуры тела, требует дифференциальной диагностики между фебрильными судорогами и воспалительными заболеваниями ЦНС. Спровоцированность же припадка незначительными воздействиями (легкий испуг, ОРВИ без гипертермии и т.п.) требует более пристального наблюдения в плане эпилептогенности приступа [2].

•в момент приступа: для свидетелей начальные проявления обычно соответствуют тонико-клонической фазе первично - либо вторично-генерализованного эпилептического приступа. Тем не менее, вспомогательные наводящие вопросы о начальных событиях при приступе (нетипичное поведение, ритмичные фокусные движения глаз, автоматические произвольные движения мимической мускулатуры или конечностей) могут способствовать выяснению более подробной картины произошедшего. Описываемые свидетелями симптомы, которые помогают предположить эпилептическую тонико-клоническую природу приступа, следующие: тоническое напряжение мышц туловища, сопровождающееся шумным выдохом или вокальным компонентом, внезапная потеря мышечного тонуса, сопровождающаяся падением с возможностью травматического повреждения, быстрые ритмичные подергивания конечностей, сменяющиеся замедляющимися аритмичными сокращениями мускулатуры конечностей и лица, акроцианоз, гиперсаливация с возможным окрашиванием слюны за счет травматического повреждения языка зубами, произвольные мочеиспускание и дефекация. Не менее важным является выяснение времени суток, в которое появился припадок, а также степени нарушения сознания и временной продолжительности приступа, так как генерализованный тонико-клонический приступ длится, как правило, менее 2 минут [254]. Информативной может стать просьба к очевидцу приступа изобразить то, что он видел; это может помочь в дифференциальной диагностике клонических сокращений и гипермоторных приступов. Стоит также отметить недавнее исследование, показавшее, что закрытые глаза пациента во время тонико-клонического приступа предполагают диссоциативный тип приступа с чувствительностью 96% и специфичностью 98% [66].

•после приступа: признаком эпилептической природы произошедшего приступа является бессознательное состояние пациента после прекращения клонических сокращений мускулатуры с измененным дыханием, сон, ступор, спутанное сознание в течение некоторого промежутка времени с постепенным восстановлением ориентации в окружающей действительности [123].

Для некоторых форм эпилепсии характерна выраженная генетическая предрасположенность, и соответственно при наличии в генеалогическом древе родственника с наследственной формой эпилепсии риск рецидива впервые возникшего эпилептического приступа у пациента высок. В большинстве же случаев при наличии в наследственном анамнезе пациента родственников с приступами эпилептического характера риск рецидива впервые возникшего приступа лишь незначительно выше либо вообще равен риску рецидива при отсутствии наследственной отягощенности [86, 200, 229, 245].

При изучении характера течения перинатального периода пациентов в нашем исследовании были рассмотрены особенности беременности и родов матерей, дети которых в дальнейшем заболели эпилепсией или перенесли однократный неспровоцированный припадок.

Проанализировав данные анамнеза, было установлено, что в структуре осложнений беременности у матерей детей с однократным неспровоцированным припадком и эпилепсией ведущее место заняла угроза прерывания беременности (у 8 (19,1%; 95% ДИ 10,0 – 33,3) и 57 (25,3%; 95% ДИ 20,1 – 31,4) матерей соответственно). Ранний и поздний гестозы были в 5 (11,9%; 95% ДИ 5,2 – 25,0) и 21 (9,3%; 95% ДИ 6,2 – 13,8) случаях соответственно. Беременность протекала на фоне экстрагенитальной патологии у 36 (16,0%; 95% ДИ 11,8 – 21,4) матерей детей с эпилепсией, в то время как у матерей пациентов с однократным неспровоцированным припадком данных заболеваний не наблюдалось (таблица 4.2).

Анализируя данные таблицы 4.2, было выявлено, что статистически значимые различия в структуре осложнений беременности у матерей пациентов с однократным неспровоцированным припадком и эпилепсией было только по наличию экстрагенитальной патологии на фоне беременности (Fisher exact two-tailed:  $p = 0,002$ ).

Таблица 4.2 – Осложнения беременности матерей детей с однократным неспровоцированным припадком и эпилепсией

Осложнения беременности	Матери детей с однократным неспровоцированным припадком n = 42		Матери детей с эпилепсией n = 225		Fisher exact p, two-tailed
	абс. (%)	95% ДИ	абс. (%)	95% ДИ	
Угроза прерывания беременности	8 (19,1)	10,0 – 33,3	57 (25,3)	20,1 – 31,4	0,44
Ранний и поздний гестозы	5 (11,9)	5,2 – 25,0	21 (9,3)	6,2 – 13,8	0,78
Беременность на фоне экстрагенитальной патологии	0 (-)	-	36 (16,0)	11,8 – 21,4	0,002*

Примечание 1 - У одного пациента возможно сочетание нескольких осложнений беременности.

Примечание 2 - \* —  $p < 0,05$ .

Экстрагенитальная патология была разнородной: анемия во время беременности – 13; острый или обострение хронического пиелонефрита – 12; сахарный диабет, в том числе гестационный – 3; НЦД по гипертоническому типу – 3; артериальная гипотензия – 2; артериальная гипертензия – 1; миокардиодистрофия – 1; нарушение жирового обмена II степени – 1. Различия по наиболее часто встречающейся экстрагенитальной патологии - анемии во время беременности - отмечено не было (Fisher exact two-tailed:  $p = 0,2$ ).

Наиболее распространенными осложнениями родов были их преждевременное наступление - у 4 (9,5%; 95% ДИ 3,8 – 22,0) матерей пациентов с однократным неспровоцированным припадком и у 20 (8,9%; 95% ДИ 5,8 – 13,3) - с эпилепсией. Первичная и вторичная слабость родовой деятельности наблюдалась у одной матери ребенка с однократным неспровоцированным припадком (2,4%; 95% ДИ 0,4 – 12,3) и у 6 (2,7%; 95% ДИ 1,2 – 5,7) – с эпилепсией. Родоразрешение в виде кесарева сечения было проведено у 4 (9,5%; 95% ДИ 3,8 – 22,0) матерей детей с однократным неспровоцированным припадком и у 26 (11,6%; 95%

ДИ 8,0 – 16,4) – с эпилепсией. Плановым кесарево сечение было в 3 (7,1%; 95% ДИ 2,5 – 19,1) и 19 (8,4%; 95% ДИ 5,5 – 12,8) случаях соответственно, экстренным - в 1 (2,4%; 95% ДИ 0,4 – 12,3) и 7 (3,1%; 95% ДИ 1,5 – 6,3). При этом в состоянии асфиксии / гипоксии родились 4 (9,5%; 95% ДИ 3,8 – 22,0) пациента с единственным припадком и 48 (21,3%; 95% ДИ 16,5 – 27,1) детей с развившейся в дальнейшем эпилепсией (таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Осложнения родов, особенности родоразрешения матерей детей с однократным неспровоцированным припадком и эпилепсией, осложнения со стороны нервной системы в перинатальном периоде данных пациентов

Осложнения родов, особенности родоразрешения, осложнения со стороны нервной системы в перинатальном периоде	Дети с однократным неспровоцированным припадком n = 42		Дети с эпилепсией n = 225		Fisher exact p, two-tailed
	абс. (%)	95% ДИ	абс. (%)	95% ДИ	
Преждевременные роды	4 (9,5)	3,8 – 22,0	20 (8,9)	5,8 – 13,3	1,0
Первичная и вторичная слабость родовой деятельности	1 (2,4)	0,4 – 12,3	6 (2,7)	1,2 – 5,7	1,0
Плановое кесарево сечение	3 (7,1)	2,5 – 19,1	19 (8,4)	5,5 – 12,8	1,0
Экстренное кесарево сечение	1 (2,4)	0,4 – 12,3	7 (3,1)	1,5 – 6,3	1,0
Асфиксия / гипоксия новорожденного (плода)	4 (9,5)	3,8 – 22,0	48 (21,3)	16,5 – 27,1	0,09

Примечание - У одного пациента возможно сочетание нескольких осложнений родов, особенностей родоразрешения и осложнений со стороны нервной системы новорожденного (плода).

По данным сравнительного анализа в структуре осложнений родов, особенностей родоразрешения матерей пациентов с однократным неспровоцированным припадком и эпилепсией статистически значимых различий выявлено не было (Fisher exact two-tailed: p = 1,0), асфиксия /

гипоксия новорожденного (плода) чаще наблюдалась у детей с развившейся в дальнейшем эпилепсией (Fisher exact two-tailed:  $p = 0,09$ ).

Наследственная отягощенность по эпилепсии была у детей с однократным неспровоцированным припадком - в 4-х случаях (9,5%; 95% ДИ 4,2 – 24,1), у 21 (9,3%; 95% ДИ 6,2 – 13,8) пациента с данным заболеванием; этот показатель по 1 степени родства (родители, братья, сестры) был представлен только у пациентов с эпилепсией (10 детей; 4,4%; 95% ДИ 2,4 – 8,0) (таблица 4.4).

Как показывают приведенные данные, наследственная отягощенность по эпилепсии по I степени родства (родители, братья, сестры) преобладала у пациентов с эпилепсией в сравнении с детьми с однократным неспровоцированным припадком. Однако, статистически значимых различий по данному признаку выявлено не было (Fisher exact two-tailed:  $p = 0,23$ ).

Таблица 4.4 – Наследственная отягощенность по эпилепсии детей с однократным неспровоцированным припадком и эпилепсией

Наследственная отягощенность по эпилепсии	Дети с однократным неспровоцированным припадком n = 42		Дети с эпилепсией n = 225		Fisher exact p, two-tailed
	абс. (%)	95% ДИ	абс. (%)	95% ДИ	
Наследственная отягощенность по эпилепсии	4 (9,5)	4,2 – 24,1	21 (9,3)	6,2 – 13,8	1,0
Наследственная отягощенность по эпилепсии по I степени родства (родители, братья, сестры)	0 (-)	-	10 (4,4)	2,4 – 8,0	0,23

## 5. Клинические проявления однократного пароксизмального состояния

---

Значимым моментом в оценке пароксизмальных состояний являются внешние проявления припадка. Судорожный припадок может быть тонико-клоническим, тоническим, миоклоническим, атоническим, клоническим или иметь в своей структуре парциальный компонент. Миоклонические приступы бывают эпилептогенного и неэпилептогенного характера. Неэпилептический миоклонус характеризуется провоцируемостью (резкий звук, яркий свет), может возникать только во время сна (чаще при засыпании) и обычно не сопровождается пробуждением ребенка, не имеет склонности к серийности. Наиболее угрожаемы в плане развития эпилепсии миоклонические, атонические, клонические судороги и судороги с фокальным началом. Обязательным должно быть уточнение возможной очаговости припадка: поворот головы влево или вправо, заведение глаз, асимметричность судорожных сокращений с левой или правой стороны, а также изменение поведения перед припадком и степень нарушения сознания. Последний пункт следует оценить во время приступа и после него. Продолжительность эпизода определяется, в основном, типом припадка (миоклонический – секунды, тонический и тонико-клонический – несколько минут и более). Здесь также следует помнить о частом субъективном нарушении восприятия продолжительности приступа свидетелями – обычно в сторону удлинения, а также дифференцировать собственно приступ и послеприступные нарушения (сон, угнетение ЦНС). Большая длительность эпизода (более 30 минут и до нескольких часов) с последующим полным восстановлением, как правило не характерна для припадков эпилептического характера. В большинстве случаев после судорожного припадка развивается депрессия ЦНС – общая вялость и сонливость, ребенок становится капризным и плаксивым. Состояние угнетения ЦНС может длиться несколько часов (до суток). Отсутствие восстановления функций ЦНС после припадка должно насторожить в плане катастрофических причин приступа – острого нарушения мозгового кровообращения, декомпенсации объемного процесса головного мозга и др. При уточнении времени развития приступа особое значение имеет приуроченность припадка к суточному биологическому ритму. Появление приступа в зависимости от времени суток (утро, день, вечер, ночь) и циркадной смены фаз «сон – бодрствование» имеет значение при определении вероятного генеза и вида эпилепсии.



Не существует достоверных доказательств того, что какой-либо тип впервые возникшего неспровоцированного эпилептического приступа имеет более высокий или более низкий риск его рецидива в последующем. Тем не менее, различные типы приступов могут встречаться в качестве манифестантных с большей или меньшей вероятностью [53]. В частности, типичные абсансы, миоклонические и сложные парциальные припадки очень маловероятны в качестве единственного и однократного приступа. Приступы, наиболее часто манифестирующие в качестве первого эпилептического приступа и имеющие большую вероятность остаться однократными – это генерализованные (в том числе вторично-генерализованные) тонико-клонические судороги и большие моторные припадки.

### ***Генерализованные/фокальные приступы***

На первый взгляд складывается ощущение, что риск рецидива впервые возникшего эпилептического приступа выше при его фокальном варианте. Однако зачастую это связано с симптоматической этиологией таких приступов и определенными очаговыми изменениями на ЭЭГ. При учете этих факторов разница риска рецидива приступов при фокальном либо генерализованном впервые возникшем приступе не является существенной [86, 136, 245, 200, 18, 39]. Тем не менее, полностью исключать такой фактор риска рецидива впервые возникшего приступа, как фокальный его тип, нельзя, особенно если этот приступ носил симптоматический характер [119, 229].

### ***Комплексные эпизоды приступов: эпилептический статус либо множественные приступы в течение определенного промежутка времени***

Традиционно комплексный эпизод приступов в виде длительного припадка или нескольких припадков, происходящих в течение 24-часового промежутка времени рассматриваются в качестве единого эпилептического события [67]. Эпилептический статус – это непрерывный эпилептический приступ либо несколько приступов, происходящих без полного возврата к исходному состоянию продолжительностью не менее 30 минут. Острые повторные эпилептические приступы, которые не являются непрерывными и не представляют собой эпилептический статус, но в то же время недостаточно разграничены временными промежутками

для того, чтобы считаться отдельными приступами, вкупе с эпилептическим статусом представляют собой довольно тяжелое с точки зрения эпилептологии состояние. В связи с этим они воспринимаются как события с высокой степенью риска рецидива в сравнении с простыми однократными приступами [155]. Тем не менее, согласно некоторым исследованиям, при отсутствии у таких пациентов неврологической симптоматики сам факт наличия эпилептического статуса либо острых повторных приступов не влияет на возрастание риска рецидива приступов в последующем [229, 200, 119, 135]. По другим данным, наличие эпилептического статуса в качестве впервые возникшего приступа увеличивает риск развития рецидива, особенно в подростковом возрасте пациентов [155].

### *Приступ, произошедший во время сна*

Большое количество проведенных исследований подтверждает, что риск рецидива впервые возникшего приступа выше, если он произошел во время сна [229, 200, 39, 125]. Стоит указать, что существуют и исследования, не выявившие этой взаимосвязи [245]. Тем не менее, существует вероятность, что определенное количество приступов, происходящих во время сна пациентов, остаются невыявленными ввиду отсутствия свидетелей; это приводит к выводу, что у некоторых пациентов, у которых был выявлен впервые возникший приступ во время сна, на самом деле он мог оказаться уже не первым.

Первоначальные типы припадков вне зависимости от возраста их возникновения были проанализированы нами в исследовании согласно Международной классификации 1981 года [198]. Наблюдались как парциальные, так и генерализованные припадки: у 14 (33,3%; 95% ДИ 21,0 - 48,4) пациентов с однократным неспровоцированным припадком были парциальные и у 28 (66,7%; 95% ДИ 51,6 - 79,0) - генерализованные. При эпилепсии припадки были парциальными в 81 (36,0%; 95% ДИ 30,0 - 42,5) случае, генерализованными - в 144 (64,0%; 95% ДИ 57,5 - 70,0) (таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Тип первого припадка у детей с однократным неспровоцированным припадком и эпилепсией

Тип первого припадка	Дети с однократным неспровоцированным припадком n = 42		Дети с эпилепсией n = 225		Chi-square: $\chi^2$ , p
	абс. (%)	95% ДИ	абс. (%)	95% ДИ	
Парциальные	14 (33,3)	21,0 - 48,4	81 (36,0)	30,0 - 42,5	0,11 0,74
Генерализованные	28 (66,7)	51,6 – 79,0	144 (64,0)	57,5 – 70,0	0,11 0,74

Согласно приведенным данным, у пациентов с однократным неспровоцированным припадком и эпилепсией статистически значимых различий по типу первого припадка выявлено не было (Chi-square:  $\chi^2 = 0,11$ , p = 0,74).

Была также проанализирована структура парциальных и генерализованных припадков. Так, однократные простые парциальные припадки встречались у 3 детей (7,1%; 95% ДИ 2,5 - 19,0), вторично-генерализованные - у 11 пациентов (26,2%; 95% ДИ 15,3 - 41,1). Среди однократных неспровоцированных припадков не было сложных парциальных. Парциальные припадки у детей с эпилепсией были в виде простых парциальных приступов у 20 пациентов (8,9%; 95% ДИ 5,8 - 13,3), сложных парциальных - у 22 детей (9,8%; 95% ДИ 6,6 - 14,4), парциальных с вторичной генерализацией – у 39 (17,3%; 95% ДИ 12,9 - 22,8) (таблица 5.2).

По данным сравнительного анализа сложные парциальные припадки реже, а парциальные приступы с вторичной генерализацией чаще были отмечены у пациентов с однократным неспровоцированным припадком по отношению к детям с эпилепсией (Fisher exact two-tailed: p ≤ 0,04).

Установлено, что отношение шансов для риска развития эпилепсии (OR) при возникновении первого неспровоцированного припадка в виде сложного парциального составляет 8,2 (95% ДИ 0,5 – 128,5;  $p = 0,1$ ), а при парциальном с вторичной генерализацией равен 0,6 (95% ДИ 0,4 – 0,9;  $p = 0,007$ ).

Таблица 5.2 – Тип первого парциального припадка у детей с однократным неспровоцированным припадком и эпилепсией

Тип первого парциального припадка	Дети с однократным неспровоцированным припадком n = 14		Дети с эпилепсией n = 81		Fisher exact p, two-tailed	OR 95% ДИ p
	абс. (%)	95% ДИ	абс. (%)	95% ДИ		
Простые парциальные	3 (7,1)	2,5 - 19,0	20 (8,9)	5,8 - 13,3	1,0	-
Сложные парциальные	0 (-)	-	22 (9,8)	6,6 - 14,4	0,03*	-
Парциальные припадки с вторичной генерализацией	11 (26,2)	15,3 - 41,1	39 (17,3)	12,9 - 22,8	0,04*	-

Примечание - \* —  $p < 0,05$ .

Следовательно, отношение шансов для риска развития эпилепсии при возникновении первого неспровоцированного припадка в виде парциального приступа с вторичной генерализацией низкий.

Генерализованные тонические припадки были однократными у 6 (14,3%; 95% ДИ 6,7 - 27,9) детей, тонико-клонические - в 18 случаях (42,9%; 95% ДИ 29,1 - 57,8), атонические - у 4 (9,5%; 95% ДИ 3,8 - 22,1) пациентов. Среди однократных неспровоцированных припадков не было абсансов, миоклоний и клонических пароксизмов. Генерализованные припадки у детей с эпилепсией были представлены в виде абсансов - у 20 пациентов (8,9%; 95% ДИ 5,8 - 13,3), миоклонических припадков – у 38

(16,9%; 95% ДИ 12,6 - 22,3). Генерализованный клонический характер пароксизмов был отмечен только у 5 детей (2,2%; 95% ДИ 1,0 - 5,1). Генерализованные тонические припадки были выявлены у 26 (11,6%; 95% ДИ 8,0 - 16,4), тонико-клонические - в 39 случаях (17,3%; 95% ДИ 12,9 - 22,8) и атонические – у 16 пациентов (7,1%; 95% ДИ 4,4 - 11,2) (таблица 5.3).

Как видно из приведенных данных, наиболее распространенными для детей, как с однократными неспровоцированными припадками, так и с эпилепсией были генерализованные тонико-клонические у 18 и 39 пациентов (42,9%; 95% ДИ 29,1 - 57,8 и 17,3%; 95% ДИ 12,9 - 22,8) соответственно.

Таблица 5.3 – Тип первого генерализованного припадка у детей с однократным неспровоцированным припадком и эпилепсией

Тип первого генерализованного припадка	Дети с однократным неспровоцированным припадком n = 28		Дети с эпилепсией n = 144		Fisher exact p, two-tailed	OR 95% ДИ p
	абс. (%)	95% ДИ	абс. (%)	95% ДИ		
Абсансы	0 (-)	-	20 (8,9)	5,8 - 13,3	0,05	-
Миоклонические	0 (-)	-	38 (16,9)	12,6 - 22,3	0,0008**	8,3 1,2 – 167,8
Клонические	0 (-)	-	5 (2,2)	1,0 - 5,1	1,0	-
Тонические	6 (14,3)	6,7 - 27,9	26 (11,6)	8,0 - 16,4	0,8	-
Тонико-клонические	18 (42,9)	29,1 - 57,8	39 (17,3)	12,9 - 22,8	$\chi^2 = 14,6^*$ p = 0,0001**	0,3 0,1 - 0,6
Атонические	4 (9,5)	3,8 - 22,1	16 (7,1)	4,4 - 11,2	0,7	-

Примечание 1 - \* — расчет показателя был произведен методом Chi-square.

Примечание 2 - \*\* — p < 0,001.

Частота представленности генерализованных тонико-клонических приступов была выше у пациентов с однократным неспровоцированным припадком (Chi-square:  $\chi^2 = 14,6$ ;  $p = 0,0001$ ). Миоклонические припадки были у 38 детей (16,9%; 95% ДИ 12,6 - 22,3) с эпилепсией, тогда как при однократных неспровоцированных припадках они не наблюдались (Fisher exact two-tailed:  $p = 0,0008$ ). Следует отметить, что у детей не было отмечено однократных неспровоцированных генерализованных клонических припадков и абсансов.

Установлено, что отношение шансов для риска развития эпилепсии (OR) при возникновении первого неспровоцированного миоклонического припадка составляет 8,3 (95% ДИ 1,2 – 167,8), а при дебюте с генерализованных тонико-клонических припадков равен 0,3 (95% ДИ 0,1 - 0,6).

Следовательно, в соответствии с полученными данными риск развития эпилепсии высок при первом неспровоцированном миоклоническом припадке, низкий - при генерализованном тонико-клоническом.

## 6. Лабораторные исследования

---

Вопросу об информативности стандартных лабораторных тестов при однократном нефебрильном судорожном припадке у детей посвящено немало работ. Так, в исследовании Eisner et al (1986) у 30 детей в возрасте от 0 до 18 лет и 133 взрослых, страдающих судорогами, среди которых у 24 (15%) они были зафиксированы впервые, стандартные лабораторные исследования, такие как общий анализ крови, уровень электролитов, мочевины, креатинина, глюкозы, кальция, магния не выявили нарушений, за исключением одного случая гипергликемии, который ничем не проявлял себя клинически [77]. В других проспективных исследованиях Smith et al (1996) и Nypraver et al (1992), включивших в себя 507 детей как с фебрильными, так и с нефебрильными припадками, результаты лабораторных тестов не внесли какого-либо вклада в процесс постановки диагноза или назначения лечения [173, 236]. В другом исследовании, проведенном Farrar et al (1995), было изучено 65 детей с впервые развившимися судорогами нефебрильного характера. У одного из них был выявлен положительный тест на кокаин, еще у семерых были зарегистрированы электролитные нарушения, которые были представлены гипонатриемией у четырех и гипокальциемией у трех детей. Из четырех детей с гипонатриемией трое в анамнезе имели приступы летаргии и диареи, и лишь у одного из них не было специфических симптомов нарушения обмена натрия. Что касается детей с гипокальциемией, то один ребенок 4-х месяцев имел клинические признаки рахита, второй ребенок первого месяца жизни страдал от частых судорог, третий в возрасте 5 лет имел в анамнезе однократный пролонгированный судорожный фокальный припадок [84]. Согласно данным Landfish et al (1992), из 56 детей с впервые развившимся судорожным припадком (у 40 из них он был фебрильного генеза) у 11 было проведено токсикологическое исследование мочи. Лишь у одного из них это обследование дало положительный результат. В этом же исследовании из 53 общих анализов крови ни один не имел клинически значимых изменений, а из 96 биохимических анализов крови только в двух была обнаружена гипонатриемия [146]. В то же время в исследованиях Landfish et al (1992), Nordli et al (1995), изучивших более 400 взрослых людей с припадками, всего 27 обследованных (менее 7%) имели нарушения в показателях кальция, натрия, глюкозы, газового состава крови, при этом только в трех случаях к этому не было клинических предпосылок [146, 172]. Следует отметить тот факт, что в большинстве случаев нарушение лабораторных показателей при отсутствии клинических проявлений обнаруживается у

детей в возрасте до 6 месяцев. Так, в исследовании Farrar et al (1995), гипонатриемия сочеталась с судорогами у 70% детей младше 6 месяцев жизни [84].

Патологические гематологические нарушения выявляются у 93,6% обследованных с однократным приступом и 97% с эпилепсией. Они представлены гиперсегментацией ядер (до 7–8 сегментов), набуханием кариоплазмы, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, повышенным содержанием хроматина в целом с увеличением толщины отдельных хроматиновых нитей, вакуолизацией цитоплазмы и наличием выраженной токсигенной зернистости. Выявленные морфоцитохимические изменения определяются у абсолютного большинства больных с однократным приступом и эпилепсией. Однако динамика выраженности морфоцитохимических изменений нейтрофильных гранулоцитов периферической крови в зависимости от времени, прошедшего после развития последнего эпилептического припадка, при однократном приступе и при эпилепсии различается. Так, совокупность перечисленных морфоцитохимических изменений появляется после эпилептического припадка уже спустя 4–5 ч, достигает максимальных значений к концу 1-х суток и сохраняется в неизменном виде в течение 3–4 нед. Выраженность указанных изменений уменьшается в постприпадочном периоде, а к 21-му дню после однократного приступа морфоцитохимические изменения регрессируют, становятся минимальными или вообще отсутствуют, тогда как при эпилепсии (особенно при частых припадках) обнаруженные изменения характеризуются большей стойкостью и менее выраженным регрессом [4].

Таким образом, первый нефебрильный припадок, развившийся в отсутствие особой ситуации или симптомов, которые указывали бы на возможный генез судорог, а также при полном восстановлении ребенка после эпизода имеет малую информативность рутинных лабораторных анализов. В то же время это не означает их полной бесполезности, поскольку, хоть и редко, в них могут встречаться существенные изменения без видимых клинических проявлений. Что касается токсикологического обследования, то оно оправдано в случае неясного генеза судорог, и при указании во время сбора анамнеза о возможности употребления ребенком токсических веществ (как пищевых, так и непищевых).

Люмбальная пункция проводится, как правило, всем детям при сочетании судорог и лихорадки для исключения инфекции ЦНС. В исследовании же Rider et al. (1995), посвященном анализу частоты обнаруженных изменений в цереброспинальной жидкости у детей с



нефебрильными судорогами, из 57 образцов ликвора, взятого у детей в возрасте от 2 до 24 месяцев, в 12,3% число лейкоцитов превышало  $5 \times 10^6$  в литре. Вместе с тем ни у одного из этих детей не было текущего инфекционного процесса в ЦНС. Уровень глюкозы в ликворе зависел от длительности судорог (он возрастал по мере увеличения их продолжительности). Количество белка также колебалось в достаточно большом диапазоне [204]. А в 1993 году Американская Академия Неврологии в практических рекомендациях признала нецелесообразным проведение люмбальной пункции в случае нефебрильных припадков, как у взрослых, так и у детей [14]. Из сказанного выше следует, что на сегодняшний день нет четких доказательств необходимости рутинного назначения люмбальной пункции после первого в жизни нефебрильного судорожного припадка. Ее следует проводить у детей младше 6 месяцев, у детей независимо от возраста при наличии задержки психического или психомоторного развития, при отсутствии восстановления исходного психоневрологического статуса после приступа, а также у детей при наличии менингеальных симптомов. Следует помнить, что если у ребенка предполагается наличие внутричерепной гипертензии, перед проведением люмбальной пункции желательно произвести компьютерную или магнитно-резонансную томографию головного мозга.

**Клинический пример.** Пациент О.Н., 2004 г.р., экстренно доставлен в приемное отделение 3 ДКБ 14.09.2012 г. в возрасте 8 лет бригадой скорой медицинской помощи с диагнозом: судорожный синдром. В момент поступления больной находился без сознания, отмечались клонические судороги в верхних конечностях. Со слов очевидцев произошедшего из анамнеза заболевания известно, что во время нахождения в детском развлекательном парке совместно со школьным классом (осуществлялась выездная экскурсия школьного детского оздоровительного лагеря) у пациента внезапно резко ухудшилось самочувствие: почувствовал слабость, чувство голода, отмечал дрожание рук, появились «мушки» перед глазами, закружилась голова, затем появилась тошнота, дезориентация, после чего произошла потеря сознания и появились подергивания всего тела. Учительницей была вызвана бригада скорой медицинской помощи, которая осуществила пациенту в/в инъекцию 1,5 мл 0,5% диазепамы и транспортировала его в стационар. До поступления в приемное отделение, а также в самом отделении пациент в сознание не приходил. Был выставлен диагноз: генерализованный тонико-клонический приступ, протекающий по типу эпистатуса, пациент переведен в отделение интенсивной терапии и реанимации (ОИТР). Прибывшие в стационар через полчаса после

поступления родители пациента сообщили, что ребенок – инвалид по эндокринологической патологии (у него установлен инсулин-зависимый сахарный диабет), он находится на инсулин-замещающей терапии по схеме 8.00 актрапид 6 ЕД + протафан 5 ЕД, 12.00 актрапид 5 ЕД, 18.00-актрапид 7 ЕД, 22.00 протафан 4 ЕД. Как было выяснено из беседы с учительницей, никто не мог утверждать, ел ли ребенок завтрак либо что-то иное в лагере накануне экскурсии. При проведении общеклинических тестов у пациента выявлен уровень глюкозы 1,7 ммоль/л. Назначение 40%-р-р глюкозы 1 мл/кг купировало судорожный синдром, после введения инсулина пациент пришел в сознание.

На ЭЭГ, проведенной до назначения терапии, была зарегистрирована дезорганизованная активность с преобладанием заостренных высокоамплитудных волн альфа - и тета-диапазона с доминированием в задне-височных и затылочных отведениях (рис. 6.1).

На основании данных анамнеза заболевания (развитие генерализованного тонико-клонического приступа, протекавшего по типу эписпатуса, отсутствие четких указаний на прием пищи накануне приступа), анамнеза жизни (наличие установленной эндокринологической патологии – СД I типа), данных клинико-лабораторного обследования (уровень глюкозы в крови 1,7 ммоль/л) и эффективности проведенной терапии (40%-р-р глюкозы 1 мл/кг) пациенту был выставлен диагноз: СД I типа, гипогликемическая кома, дисметаболический судорожный синдром.

При выписке пациенту даны рекомендации по наблюдению у эндокринолога и коррекции дозы инсулинотерапии под контролем уровня гликемии.

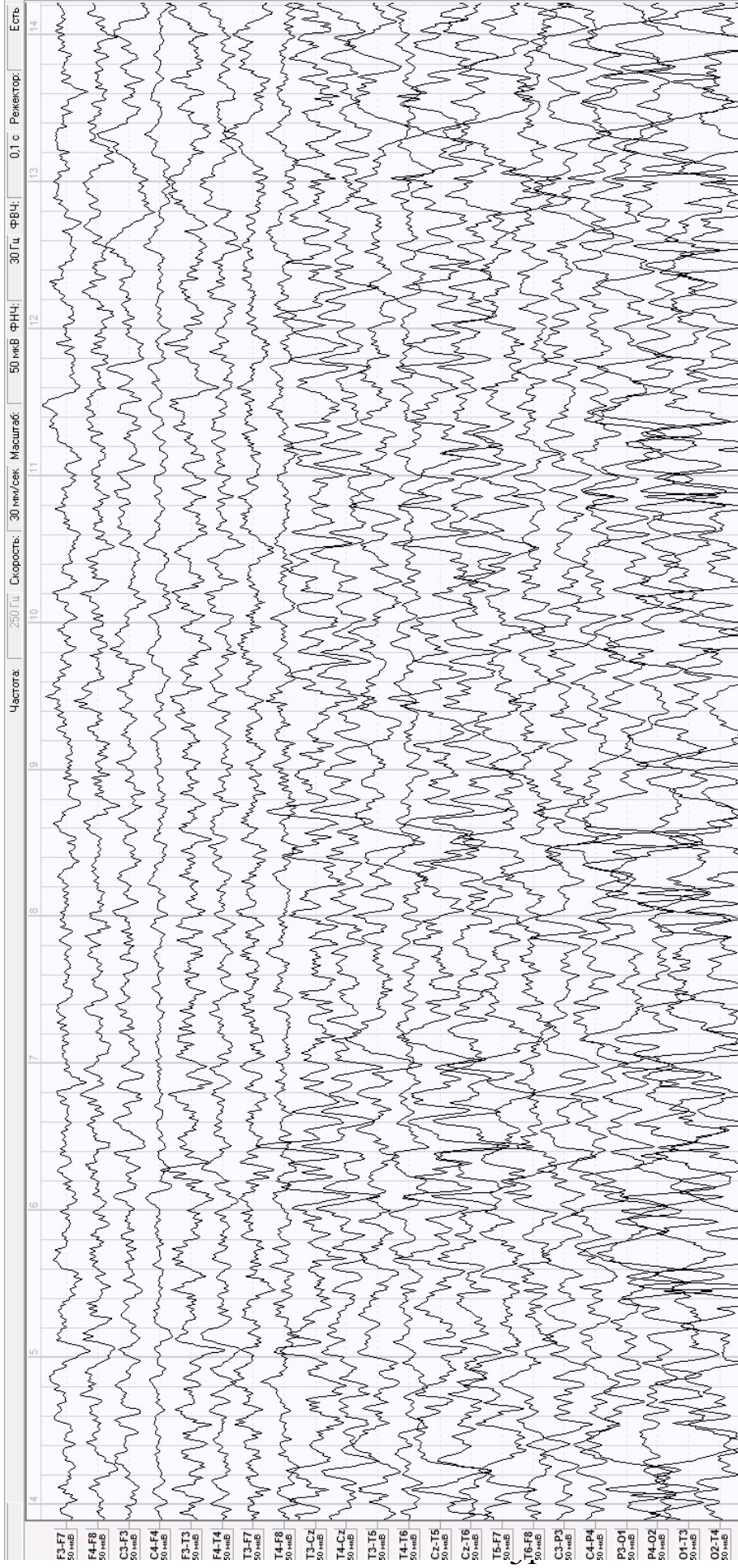


рис. 6.1. На ЭЭГ регистрируется дезорганизованная активность с преобладанием заостренных высокоамплитудных волн альфа и тета диапазона в задне-височных и затылочных ОТВЕДЕНИЯХ.

## 7. Электроэнцефалография

---

Такое диагностическое мероприятие, как ЭЭГ-исследование, на сегодняшний день является необходимым при впервые возникшем приступе не только с целью поиска возможной этиологии данного события, но и для определения вероятного риска рецидива приступа [140]. Считается, что нарушения на ЭЭГ являются лучшим предиктором повторения судорог у детей с нормальным неврологическим статусом (хотя, следует отметить, что патология в неврологическом статусе сама по себе, как и известная этиология судорог, также являются важными факторами, влияющими на неблагоприятный прогноз в плане повторения приступов [54, 232]. Так, в исследовании 157 пациентов с впервые возникшим эпилептическим приступом (большая их часть носила генерализованный тонико-клонический характер) стандартное ЭЭГ-исследование было более чувствительным, чем клиническое и нейрорадиологическое обследование: в 50% случаев неврологической патологии при осмотре не выявлялось, тогда, как патологические изменения на ЭЭГ отмечались в 91,7% случаев [223].

В литературе имеется лишь несколько исследований, предоставляющих данные о прогностической значимости ЭЭГ, проведенной при дебюте эпилептического процесса, для дальнейшего течения эпилепсии. Одно из них, осуществленное более 20 лет назад, определяет три признака, наличие которых у пациента дает высокую вероятность длительной клинической ремиссии: отсутствие серьезных психомоторных нарушений; отсутствие в анамнезе генерализованных тонико-клонических приступов; отсутствие генерализованной пик-волновой активности на ЭЭГ [225]. В исследованиях же Shinnar et al (1994), изучавших детей с криптогенным припадком, развившимся впервые в жизни, у 54% из 103 детей с аномалиями на ЭЭГ развился повторный приступ, тогда как из 165 детей с нормальной ЭЭГ рецидив судорог возник лишь у 25% [232].

Тем не менее, ученые утверждают прогностическую значимость ЭЭГ при впервые возникшем приступе. Прежде всего, эта значимость заключается в: 1) определении очаговости поражения (наличие строго локализованной пик-волновой активности); 2) индивидуальном прогнозе повторения приступов; 3) указании на определенный эпилептический синдром (например, пик-волновая активность частотой 3 Гц) [193]. Так, локализованная эпилептиформная активность, в особенности в сочетании с замедлением биоэлектрической активности аналогичной локализации,

представляет собой наиболее значимый предиктор риска рецидива впервые возникшего приступа в связи с высокой долей цереброваскулярной патологии в качестве этиологического фактора приступов [52, 18].

Частота обнаружения эпилептиформной активности в детском возрасте выше, чем в после достижения 16-летнего рубежа: 59% против 39% [140, 169]. В проспективном исследовании в Голландии частота рецидива впервые возникшего приступа при наличии патологических изменений на ЭЭГ в детском возрасте составила 71% [245].

Не меньшую значимость имеет временной промежуток от момента происшествия впервые возникшего приступа до проведения ЭЭГ. В исследовании Король и др. (1998) при проведении ЭЭГ в течение 24 часов после впервые возникшего приступа эпилептиформные изменения обнаруживались в 51% случаев в сравнении с 34% пациентов с более поздним проведением ЭЭГ [140]. Только в двух исследованиях, посвященных срокам проведения ЭЭГ в постприступный период сообщается об обнаружении эпилептиформных изменений у 70% пациентов при обследовании их в течение 48 часов после впервые возникшего приступа [169, 223]. В остальных публикациях эти показатели колеблются от 9% до 51%.

Такие способы провокации, как гипервентиляция и фотостимуляция, не имеют доказанной значимости для прогностической ценности ЭЭГ-исследования после впервые возникшего приступа. Дискутабельной остается также значимость ЭЭГ сна и ЭЭГ, проведенной при депривации сна. В одном из исследований подавляющему большинству пациентов с нормальными показателями рутинной ЭЭГ при впервые возникшем приступе была дополнительно проведена ЭЭГ с депривацией сна, которая выявляла у значительного количества различные патологические изменения (очаговую медленно-волновую, очаговую либо генерализованную эпилептиформную активность) [140, 223]. В этом и большинстве подобных исследований частота наличия патологических изменений на ЭЭГ при депривации сна колебалась в диапазоне от 41% до 80% в неклассифицированной выборке и от 9% до 63% в классифицированной выборке и наличие таких изменений являлось четким предиктором рецидива приступов, в особенности касательно идиопатических форм эпилепсии [119, 258]. В исследовании 300 пациентов с впервые возникшим приступом дополнительное ЭЭГ-исследование с депривацией сна выявила эпилептиформную активность у 55 пациентов (35%) с нормальными показателями рутинного ЭЭГ [140].

Более низкие показатели выявляемости эпилептиформной активности при ЭЭГ с депривацией сна в качестве дополнительного исследования после проведения рутинной ЭЭГ в других исследованиях связаны, прежде всего, с большим временным интервалом между этими исследованиями [223].

Гипердиагностика незначительных ЭЭГ-изменений может привести к ошибочному диагнозу эпилепсии; заслуживает внимания также тот факт, что у 2,8% детей и 0,5% взрослых при отсутствии клинических проявлений пароксизмальных состояний отмечаются характерные для эпилепсии изменения на ЭЭГ [265].

Таким образом, ЭЭГ-исследование показательно в детском и молодом возрасте, когда пароксизмальная активность на ЭЭГ определяется в 34% случаев после первого приступа (а если ЭЭГ проведена в течение 24-48 часов после приступа, то эта цифра возрастает до 50-70%) [140, 223]. В случае же отсутствия патологических изменений на обычной ЭЭГ запись, осуществленная при депривации сна, выявляет пароксизмальную активность еще в 13-31% случаев. Ввиду своей невысокой чувствительности ЭЭГ не должно использоваться в качестве метода, исключающего диагноз эпилепсии. Тем не менее, определенные изменения биоэлектрической активности головного мозга могут помочь в дифференциальной диагностике различного вида приступов.

В нашем исследовании на основании визуальной оценки были выделены электроэнцефалограммы детей с генерализованной и очаговой эпилептиформной активностью. К этим электроэнцефалограммам были отнесены ЭЭГ с наличием таких признаков, как острые волны или спайки, которые выделяются на фоне основной активности, множественные спайки, комплексы «острая - медленная волна» или «спайк - волна», высокоамплитудные пароксизмы медленных волн, перемежающиеся комплексами «спайк - волна» или «острая - медленная волна». Билатерально-синхронные и симметричные разряды расценивались как генерализованная эпилептиформная активность, фокальные корковые пароксизмы с наличием очерченного очага патологической активности – как очаговая [1].

Генерализованные эпилептиформные изменения были выявлены у 10 (23,8%; 95% ДИ 6,7 - 27,9) пациентов с однократным неспровоцированным припадком и у 58 (25,8%; 95% ДИ 34,2 – 47,0) детей с эпилепсией. Очаговая эпилептиформная активность была отмечена у 4 (9,5%; 95% ДИ 3,8 - 22,1) и 33 (14,6%; 95% ДИ 10,6 - 19,9) детей

соответственно. Следовательно, эпилептиформные изменения на ЭЭГ были зафиксированы у 10 (23,8%; 95% ДИ 13,5 – 38,5) пациентов с однократным неспровоцированным припадком и у 91 (40,4%; 95% ДИ 20,0 - 31,9) ребенка с эпилепсией (таблица 7.1).

Всем детям старше трехлетнего возраста были проведены функциональные нагрузочные (провокационные) пробы в виде гипервентиляции и фотостимуляции. После проведения гипервентиляции генерализованные эпилептиформные изменения дополнительно были зарегистрированы у 10 (4,4%; 95% ДИ 2,4 – 8,0) детей с эпилепсией. Очаговая эпилептиформная активность была зафиксирована у одного (2,4%; 95% ДИ 0,4 – 12,3) ребенка с однократным неспровоцированным припадком и 11 (4,9%; 95% ДИ 2,8 – 8,5) пациентов с эпилепсией. После проведения фотостимуляции генерализованные эпилептиформные изменения дополнительно были выявлены у 2 (4,8%; 95% ДИ 1,3 – 15,8) пациентов с однократным неспровоцированным припадком и у 7 (3,1%; 95% ДИ 1,5 – 6,3) детей с эпилепсией. Очаговая эпилептиформная активность была отмечена у 2 (4,8%; 95% ДИ 1,3 – 15,8) и 8 (3,6%; 95% ДИ 1,8 – 6,9) детей соответственно.

Эпилептиформная активность на фоновой кривой и после проведения провокационных проб была зарегистрирована у 15 (35,7%; 95% ДИ 23,0 – 50,8) пациентов с однократным неспровоцированным припадком и 127 (56,4%; 95% ДИ 49,9 – 62,8) детей с эпилепсией (таблица 7.1).

При анализе полученных данных было выявлено, что обнаружение эпилептиформной активности на межприступной рутинной электроэнцефалограмме отмечалось реже у пациентов с однократным неспровоцированным припадком в сравнении с детьми с эпилепсией (10; 23,8%; 95% ДИ 13,5 – 38,5 и 91; 40,4%; 95% ДИ 34,2 – 47,0) (Chi-square:  $\chi^2 = 4,16$ ;  $p = 0,04$ ). После проведения провокационных проб представленность эпилептиформной активности на ЭЭГ увеличилась и была ниже у детей с однократным неспровоцированным припадком по отношению к пациентам с эпилепсией (15; 35,7%; 95% ДИ 23,0 – 50,8 и 127; 56,4%; 95% ДИ 49,9 – 62,8) (Chi-square:  $\chi^2 = 6,11$ ;  $p = 0,01$ ).

Таблица 7.1 – Эпилептиформная активность на электроэнцефалограмме пациентов с однократным неспровоцированным припадком и эпилепсией

Эпилептиформная активность на ЭЭГ	Дети с однократным неспровоцированным припадком n = 42		Дети с эпилепсией n = 225		Chi-square: $\chi^2$ , p	OR 95% ДИ
	абс. (%)	95% ДИ	абс. (%)	95% ДИ		
Эпилептиформная активность	10 (23,8)	13,5 – 38,5	91 (40,4)	34,2 – 47,0	4,16 0,04*	-
Эпилептиформная активность на фоновой кривой и после проведения провокационных проб	15 (35,7)	23,0 – 50,8	127 (56,4)	49,9 – 62,8	6,11 0,01*	2,3 1,1 – 4,9

Примечание - \* —  $p < 0,05$ .

Установлено, что отношение шансов для риска развития эпилепсии у детей с первым неспровоцированным припадком при наличии эпилептиформной активности на межприступной рутинной электроэнцефалограмме после проведения провокационных проб составляет 2,3 (95% ДИ 1,1 – 4,0).

На электроэнцефалограммах пациентов с однократным неспровоцированным припадком и эпилепсией были выявлены следующие изменения фоновой активности: дезорганизованная с преобладанием медленноволновой активности, дезорганизованная с преобладанием альфа-активности, гиперсинхронная и низкоамплитудная (десинхронная).

Электроэнцефалограммы с преобладанием нерегулярного по форме и амплитуде основного ритма, на фоне которого регистрировались группы более медленных колебаний различной продолжительности, были отнесены к дезорганизованному типу ЭЭГ с преобладанием медленноволновой активности. Структуру типа характеризовала слабая



представленность альфа-активности. Такой тип кривой был как среднего, так и высокого амплитудного уровня.

При дезорганизованном типе с преобладанием альфа - активности на электроэнцефалограмме главной являлась альфа-активность, но она была недостаточно регулярная или совсем нерегулярная по частоте. Такой более или менее дезорганизованный альфа - ритм имел недостаточно высокую амплитуду и мог даже доминировать во всех областях мозга. Бета - активность также нередко была усилена, часто представлена колебаниями низкой частоты и увеличенной амплитуды. Наряду с этим в ЭЭГ могли присутствовать тета - и дельта - волны с достаточно высокой амплитудой.

Гиперсинхронный тип был представлен преобладанием высокоамплитудных (свыше 120 мкВ) волн тета - и дельта - диапазона, наличием острых потенциалов в диапазоне бета - волн (частота 18 - 20 в 1с, амплитуда до 80 мкВ). Главное в структуре этого типа – высокий индекс регулярных колебаний биопотенциалов при потере их зональных различий. Отмечались различные варианты такого усиления синхронизации активности: с сохранением и даже усилением колебаний альфа - диапазона; с исчезновением альфа - активности и заменой ее бета - активностью низкой частоты или тета - активностью.

Электроэнцефалограммы с амплитудой биопотенциалов менее 20 мкВ были выделены в низкоамплитудный (десинхронный) тип ЭЭГ. Такая электроэнцефалограмма характеризовалась отсутствием или резким снижением количества альфа - волн при относительном увеличении количества бета - и тета - колебаний невысокой, низкой или очень низкой амплитуды без зональных различий («плоская» ЭЭГ).

Кроме электроэнцефалограмм с изменениями фоновой активности были выделены ЭЭГ, признаки которых входили в диапазон комплекса возрастных показателей электроэнцефалограмм.

Дезорганизованная ЭЭГ с преобладанием медленноволновой активности была представлена у 30 (71,4%; 95% ДИ 56,4 - 82,8) детей с однократным неспровоцированным припадком и у 177 (78,7%; 95% ДИ 72,9 - 83,5) пациентов с эпилепсией; дезорганизация с преобладанием альфа - ритма - в 3 (7,3%; 95% ДИ 2,5 - 19,0) и 15 (6,7%; 95% ДИ 4,1 - 10,7) случаях соответственно. Электроэнцефалограммы с гиперсинхронными изменениями отмечались у 3 (7,3%; 95% ДИ 2,5 - 19,0) пациентов с единственным припадком и у 8 (3,6%; 95% ДИ 1,8 - 6,9) детей

с эпилепсией. Низкоамплитудный тип ЭЭГ был зарегистрирован только у детей с эпилепсией, в 9 (4,0%; 95% ДИ 2,1 - 7,4) случаях (таблица 7.2). Возрастная норма на электроэнцефалограмме была зарегистрирована у 5 (12,2%; 95% ДИ 6,7 - 27,9) пациентов с однократным неспровоцированным припадком и у 16 (7,1%; 95% ДИ 4,4 - 11,2) детей с эпилепсией.

Таблица 7.2 – Фоновая активность на электроэнцефалограмме пациентов с однократным неспровоцированным припадком и эпилепсией

Фоновая активность на ЭЭГ	Дети с однократным неспровоцированным припадком n = 42		Дети с эпилепсией n = 225		Fisher exact p, two-tailed
	абс. (%)	95% ДИ	абс. (%)	95% ДИ	
Дезорганизованная ЭЭГ с преобладанием медленноволновой активности	30 (71,4)	56,4 - 82,8	177 (78,7)	72,9 - 83,5	$\chi^2 = 1,1^*$ p = 0,3
Дезорганизованная ЭЭГ с преобладанием альфа-активности	3 (7,1)	2,5 - 19,0	15 (6,7)	4,1 - 10,7	1,0
Низкоамплитудная ЭЭГ	0 (-)	-	9 (4,0)	2,1 - 7,4	0,4
Гиперсинхронная ЭЭГ	3 (7,1)	2,5 - 19,0	8 (3,6)	1,8 - 6,9	0,4
Возрастная норма	6 (14,3)	6,7 - 27,9	16 (7,1)	4,4 - 11,2	0,1

Примечание - \* — расчет показателя был произведен методом Chi-square.

Анализируя данные фоновой активности при визуальной оценке электроэнцефалограмм, выявлено, что как у детей с однократным неспровоцированным припадком, так и у пациентов с эпилепсией преобладали дезорганизованные изменения ЭЭГ с преобладанием медленноволновой активности. Статистически значимых различий по данному признаку выявлено не было ( $p \leq 1,0$ ).

## 8. Нейровизуализация

---

До 1995 года в мировой эпилептологии нейровизуализационным методам обследования не придавалось особого значения в плане их прогностической ценности при изучении впервые возникшего приступа.

В популяционном исследовании 563 пациентов с впервые возникшим неспровоцированным приступом 80% из них было проведена компьютерная томография (КТ) и 54% - магнитно-резонансная томография (МРТ). При этом у 30% обследованных было обнаружены участки нарушения мозгового кровообращения, у 11% - новообразования, атрофические изменения – у 7% пациентов [90]. В шведском исследовании пациентов с повторным неспровоцированным приступом при проведении КТ (99% случаев) и МРТ (41% случаев) симптоматическая этиология приступов была выявлена у 61% пациентов [153]. В проспективном обсервационном педиатрическом исследовании впервые возникшего неспровоцированного приступа из 218 нейровизуализационных исследований (159 КТ и 59 МРТ) в 45 случаях (21%) были обнаружены аномалии, большинство из которых носило характер цереброваскулярных и дисгенетических. Клинически значимыми с точки зрения рецидива приступов оказались 8% нейровизуализационных изменений, однако при выделении группы детей с наличием иных предикторов рецидива приступов эта цифра возросла до 26% [227].

Вопрос о том, что лучше использовать у детей в качестве предпочтительной нейровизуализирующей процедуры - КТ или МРТ головного мозга – окончательно не решен. Каждый метод имеет свои преимущества. В исследовании Stroink et al (1998), посвященном изучению результатов КТ головного мозга у детей после первого припадка, изменения были обнаружены у 12 детей (в основном, атрофического характера), причем эти изменения не потребовали какого-либо терапевтического вмешательства [245]. В исследовании Eisner et al (1986) из 19 КТ, которые проводились при наличии определенных признаков (развитие первого приступа в возрасте старше 6 лет, наличие черепно-мозговой травмы или фокальный характер припадка) всего в одном случае была обнаружена субдуральная гематома без клинических проявлений или указаний в анамнезе на возможность ее появления [77]. В целом, число детей с однократным припадком, которым проведено КТ

головного мозга повлияло на дальнейшую тактику ведения, невелико – от 0 до 7%. Как правило, в это число входили такие патологии, как опухоли мозга, сообщающаяся или окклюзионная гидроцефалия, арахноидальные или порэнцефалические кисты [11, 94, 98, 147, 164, 174, 202, 212, 267, 274]. Интересно, что от 5 до 10% детей с обнаруженными аномалиями головного мозга имели неврологический статус без патологических изменений и нормальную ЭЭГ [164, 174, 202, 212, 274]. O’Dell et al (1997) отмечал преобладание патологии у детей со сложно-парциальными приступами. Следует помнить, что обнаруженные на КТ головного мозга изменения, как правило, ассоциированы с высоким риском повторения припадка [174]. По данным Gordon et al (1985), изучавшего первый в жизни припадок у детей как фебрильного, так и нефебрильного характера, КТ головного мозга было нормальным при отсутствии таких доказанных факторов риска, как уже известный неврологический диагноз, возраст менее 5 месяцев жизни, наличие очаговой неврологической симптоматики [105]. В целом, изменения на КТ головного мозга чаще встречаются у взрослых – 18-34% [105, 199, 206, 222], чем у детей – 0-12% [11, 94, 98, 164, 174, 245, 267]. По общему мнению Resta et al (1994), O’Dell et al (1997), Berg et al (1999) у детей с нефебрильными припадками МРТ предпочтительнее КТ [202, 174, 33]. Также по данным O’Dell (1997) у детей с однократным судорожным припадком МРТ головного мозга выявила патологию у 33% детей, однако ни у одного из них это не повлияло на дальнейшую тактику ведения [174]. В исследовании Berg et al (1999) из 613 детей с впервые диагностированной эпилепсией 273 ребенка попали в поле зрения врачей после первого эпизода болезни. У 86% из них была проведена МРТ головного мозга, но ни одна патология, найденная при этом, не потребовала нейрохирургического вмешательства или изменения тактики лечения [33]. По данным же King et al (1998) из 49 МРТ, проведенных детям с впервые развившимся приступом, лишь у трех были обнаружены изменения (гиппокампальный склероз и гетеротопия серого вещества). При этом все дети с генерализованной формой эпилепсии имели нормальные результаты МРТ [140]. В ряде других исследований основными находками на МРТ головного мозга были локальная атрофия, мезиотемпоральный склероз и мальформации, которые, в своей массе, существенно не влияли на выбор тактики ведения пациента [100, 109, 127, 203, 263].

По общему мнению, МРТ имеет преимущество в обнаружении опухолей, сосудистых мальформаций, очаговых кортикальных дисплазий [85, 100, 127, 144, 203]. В то же время, как указывает Guberman (1999), у детей до двух лет граница между белым и серым веществом слабо визуализируется на МРТ головного мозга, что может существенно затруднять правильную диагностику [110].

Что касается сроков проведения нейровизуализации, то для больных, особенно находящихся в отделении интенсивной терапии, существуют рекомендации разделить ее на неотложную (англ. «emergent») и срочную (англ. «urgent») [85]. Первая проводится при предположении серьезных структурных нарушений – кровоизлияния, отека головного мозга, объемных образований. Вторая – при неясной причине судорог. Неотложная МРТ, как правило, выявляет нарушения, хорошо диагностируемые также при помощи КТ головного мозга.

В целом, хотя нарушения головного мозга, выявляемые в результате проведения нейровизуализации, и достигают трети всех случаев детей с впервые развившимся судорожным припадком, большинство этих изменений не влияет на тактику ведения. В среднем, только около 2% находок имеют клиническую значимость в плане выбора терапии, но у большинства детей с этими изменениями были фокальные судороги или определенные неврологические нарушения помимо одного только факта судорожного припадка [33, 94, 98, 140, 164, 174, 203, 267, 274].

В зависимости от обстоятельств, в детском возрасте нейровизуализация может назначаться как неотложная процедура и как плановая. Неотложная проводится в ситуации, когда однократный нефебрильный припадок указывает на серьезные нарушения, которые могут потребовать экстренных медицинских мер. Плановая нейровизуализация может проводиться в сроки от нескольких дней и позже после эпизода судорог с целью выявления нарушений, которые могут влиять на прогноз и выбор долгосрочной терапии. Факторы, которые при этом следует учитывать, включают в себя возраст ребенка, необходимость седации для проведения исследования, данные ЭЭГ,

наличие в анамнезе черепно-мозговой травмы, наследственный анамнез по эпилепсии.

Существует два исследования, целью которых являлось решение вопроса степени значимости ЭЭГ и нейровизуализации (в совокупности с клиническими данными) при диагностике эпилептического синдрома на этапе впервые возникшего приступа [140, 130]. По данным этих исследований, конкретный эпилептический синдром можно предположить примерно у половины пациентов с впервые возникшим приступом при наличии определенной клинической картины и подтверждающих ее данных ЭЭГ и нейровизуализации: 8,6% носят характер идиопатических фокальных эпилептических синдромов, 16,1 % - симптоматических фокальных, 10% - криптогенных фокальных, 16% - идиопатических генерализованных, 1,4% - симптоматических генерализованных и 0,2% - криптогенных генерализованных эпилептических синдромов. При этом 100% пациентов проводилась ЭЭГ (а при нормальных показателях рутинной ЭЭГ дополнительно назначалась ЭЭГ с депривацией сна) и 90% пациентов прошли также МРТ-исследование. Классификация фокальных либо генерализованных эпилептических синдромов в 47% случаев была возможна с учетом только клинических признаков, в 77% - с учетом клинических признаков и ЭЭГ, в 81% случаев – с учетом клинических признаков, ЭЭГ и МРТ, что косвенно говорит о гораздо более значимой роли ЭЭГ, нежели МРТ при впервые возникшем приступе.

Таким образом, КТ является самым быстрым способом нейровизуализации, но его чувствительность при отсутствии патологических неврологических симптомов весьма низкая (4-6%) [44, 199]. МРТ (T2-режим) является наиболее подходящим методом структурного исследования, однако ее проведение требует специальной подготовки со стороны, как пациентов, так и медицинского персонала.

Сделать окончательные выводы о диагностической ценности МРТ при впервые возникшем приступе на сегодняшний день ввиду относительно малого количества исследовательских данных не представляется возможным. Тем не менее, можно с уверенностью утверждать, что КТ следует проводить только при невозможности либо

противопоказаниях к МРТ ввиду гораздо большей чувствительности последнего при поиске негрубых структурных аномалий головного мозга.

МРТ и РКТ - исследования головного мозга в нашем исследовании были выполнены 34 детям (81,0%) с однократным неспровоцированным припадком и 203 пациентам с эпилепсией (90,2%). Магнитно-резонансная томография головного мозга была проведена в 14 (41,2%) случаях пациентам с однократным неспровоцированным припадком и 80 (39,4%) - с эпилепсией, рентгеновская компьютерная томография – в 20 (58,8%) и 123 (60,6%) случаях соответственно.

Результаты МРТ и РКТ исследований головного мозга показали, что у пациентов с однократным неспровоцированным припадком диффузная корково-подкорковая атрофия наблюдалась у 4 (11,8%; 95% ДИ 4,7 - 26,6) пациентов. Минимальное расширение субарахноидального пространства и вентрикуломегалия выявлены у 4 детей (по 2 ребенка; по 5,9%; 95% ДИ 1,6 - 19,1) с единственным припадком; сочетание минимального расширения субарахноидального пространства и вентрикуломегалии было зарегистрировано у 3 пациентов (8,8%; 95% ДИ 3,0 – 23,0). Пороки развития головного мозга (аномалия Арнольда-Киари), кальцинаты и порэнцефалические кисты были обнаружены у 3 детей с однократным неспровоцированным припадком (по одному случаю; по 2,9%; 95% ДИ 0,5 - 14,9). Глиоз был у 2 (5,9%; 95% ДИ 1,6 - 19,1) пациентов с единственным припадком. Данные МРТ и РКТ исследований с отсутствием структурной патологии головного мозга были у 19 (55,9%; 95% ДИ 39,5 - 71,1) детей с однократным неспровоцированным припадком.

Наиболее частыми изменениями головного мозга при эпилептических припадках по данным магнитно-резонансной и рентгеновской компьютерной томографии были атрофические и субатрофические нарушения (таблица 8.1). Диффузная корково-подкорковая атрофия была обнаружена при эпилепсии в 55 (27,1%; 95% ДИ 21,4 - 33,6) случаях. Субатрофические изменения головного мозга были представлены в виде минимального расширения субарахноидального пространства, вентрикуломегалии и их сочетания. Минимальное расширение субарахноидального пространства было выявлено у 32 (15,8%; 95% ДИ

11,4 - 21,4) пациентов, обследованных с данной патологией, венрикуломегалия - у 16 (7,9%; 95% ДИ 4,9 - 12,4). Сочетание минимального расширения субарахноидального пространства и венрикуломегалии были зарегистрированы у 21 ребенка с эпилепсией (10,3%; 95% ДИ 6,9 - 15,3). Пороки развития головного мозга выявлены в 13 (6,4%; 95% ДИ 3,8 - 10,6) случаях у пациентов с данным заболеванием. Они проявлялись в виде гипоплазии (2) и агенезии мозолистого тела (4), лиссэнцефалии (1), мезэнцефалии (пахигирии) (2), голопрозэнцефалии (1), аплазии височных долей (1), фокальной кортикальной дисплазии (1) и незавершенной миелинизации головного мозга (1). Кальцинаты были у 7 детей (3,4%; 95% ДИ 1,7 - 7,0) с эпилепсией, порэнцефалические кисты разных областей головного мозга - у 5 (2,5%; 95% ДИ 1,1 - 5,6), глиоз - у 4 (2,0%; 95% ДИ 0,8 - 5,0). Отсутствие структурной патологии головного мозга было отмечено у 62 (30,5%; 95% ДИ 24,6 - 37,2) пациентов с эпилепсией.

При анализе частоты встречаемости различной структурной патологии головного мозга у детей с однократным неспровоцированным припадком и эпилепсией были выявлены атрофические и субатрофические изменения головного мозга у 11 (32,4%; 95% ДИ 19,1 - 49,2) пациентов с однократным неспровоцированным припадком в сравнении с 124 (61,1%; 95% ДИ 54,2 - 67,5) детьми с эпилепсией (Chi-square:  $\chi^2 = 9,81$ ;  $p = 0,002$ ). Пороки развития головного мозга были зарегистрированы у одного пациента (2,9%; 95% ДИ 0,5 - 14,9) с единственным припадком в сравнении с 13 детьми с эпилепсией (6,4%; 95% ДИ 3,8 - 10,6) (Fisher exact two-tailed:  $p = 0,5$ ). Отсутствие структурной патологии головного мозга при нейровизуализации было зафиксировано у 19 (55,9%; 95% ДИ 39,5 - 71,1) пациентов с однократным неспровоцированным припадком в сравнении с 62 (30,5%; 95% ДИ 24,6 - 37,2) детьми с эпилепсией (Chi-square:  $\chi^2 = 8,31$ ;  $p = 0,004$ ).



Таблица 8.1 – Данные МРТ и РКТ - исследований головного мозга детей с однократным неспровоцированным припадком и эпилепсией

Данные МРТ и РКТ исследований головного мозга	Дети с однократным неспровоцированным припадком n = 34		Дети с эпилепсией n = 203		Fisher exact p, two-tailed	OR 95% ДИ
	абс. (%)	95% ДИ	абс. (%)	95% ДИ		
Диффузная корково-подкорковая атрофия головного мозга	4 (11,8)	4,7 - 26,6	55 (27,1)	21,4 - 33,6	0,08	-
Субатрофические изменения головного мозга в виде минимального расширения субарахноидального пространства, венрикуломегалии и их сочетания	7 (20,6)	10,4 – 36,8	69 (34,0)	27,8 – 40,8	$\chi^2 = 2,4^*$ p = 0,12	-
Пороки развития головного мозга	1 (2,9)	0,5 - 14,9	13 (6,4)	3,8 - 10,6	0,50	-
Кальцинаты	2 (5,9)	1,6 - 19,1	7 (3,4)	1,7 – 7,0	0,62	-
Порэнцефалические кисты	1 (2,9)	0,5 - 14,9	5 (2,5)	1,1 - 5,6	0,60	-
Глиоз	1 (2,9)	0,5 - 14,9	4 (2,0)	0,8 – 5,0	1,0	-
Без структурной патологии (норма)	19 (55,9)	39,5 - 71,1	62 (30,5)	24,6 - 37,2	$\chi^2 = 8,31^*$ p = 0,004**	0,5 0,2 – 0,95

Примечание 1 - У одного пациента возможно сочетание нескольких видов нарушений.

Примечание 2 - \* — расчет показателя был произведен методом Chi-square.

Примечание 3 - \*\* — p < 0,05.

Установлено, что относительный риск развития эпилепсии у детей с первым неспровоцированным припадком при выявлении атрофических и субатрофических изменений головного мозга составляет 1,9 (95% ДИ 1,1 - 3,1;  $p = 0,01$ ), а при отсутствии структурной патологии головного мозга - 0,6 (95% ДИ 0,4 - 0,8;  $p = 0,001$ ).

Риск развития эпилепсии после однократного неспровоцированного припадка был высоким при выявлении атрофических и субатрофических изменений головного мозга, низким – при отсутствии его структурной патологии.

У детей с однократным неспровоцированным припадком и эпилепсией по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга преобладали субатрофические и атрофические изменения (таблица 8.2). Пороки головного мозга были зарегистрированы у одного ребенка (7,1%; 95% ДИ 1,3 – 31,5) с однократным неспровоцированным припадком и у 4 (5,0%; 95% ДИ 2,0 - 12,2) пациентов с эпилепсией.

МРТ головного мозга без структурной патологии были у 8 (47,6%; 95% ДИ 32,59 – 78,62) детей с однократным неспровоцированным припадками и в 38 (47,5%; 95% ДИ 36,9 - 58,3) случаях у пациентов с эпилепсией.

При анализе данных МРТ исследований у пациентов с однократным неспровоцированным припадком и эпилепсией определено, что преобладание показателей нормы (отсутствие структурной патологии) как у детей с однократным неспровоцированным припадком, так и с эпилепсией может свидетельствовать о высокой степени пластичности центральной нервной системы у детей. Сопоставление данных магнитно-резонансной томографии головного мозга у детей с однократным неспровоцированным припадком и эпилепсией по частоте и наличию различных структурных нарушений не выявило статистически значимых различий (Fisher exact two-tailed:  $p \leq 1,0$ ).

Таблица 8.2 – Данные МРТ - исследований головного мозга детей с однократным неспровоцированным припадком и эпилепсией

Данные МРТ исследований головного мозга	Дети с однократным неспровоцированным припадком n = 14		Дети с эпилепсией n = 80		Fisher exact p two-tailed
	абс. (%)	95% ДИ	абс. (%)	95% ДИ	
Диффузная корково-подкорковая атрофия головного мозга	2 (14,3)	4,0 – 40,0	13 (16,3)	9,8 - 25,8	1,0
Субатрофические изменения головного мозга в виде минимального расширения субарахноидального пространства, вентрикуломегалии и их сочетания	3 (21,4)	7,6 – 47,6	18 (22,5)	14,7 – 32,8	1,0
Пороки развития головного мозга	1 (7,1)	1,3 - 31,5	4 (5,0)	2,0 - 12,2	-
Порэнцефалические кисты	0 (-)	-	3 (3,8)	1,3 - 10,5	-
Глиоз	0 (-)	-	3 (3,8)	1,3 - 10,5	-
Без структурной патологии (норма)	8 (47,6)	32,6 – 78,6	38 (47,5)	36,9 - 58,3	0,6

Примечание - У одного пациента возможно сочетание нескольких видов нарушений.

## **9. Риск рецидива однократного приступа**

---

Описание эпилептического процесса Гауэрсом, звучавшее как «Каждый возникающий эпилептический приступ увеличивает вероятность возникновения последующих, усиливая таким образом нестабильность элементов нервной ткани», увековечено в ставшем общепринятым утверждении «приступы порождают приступы» [106]. Ввиду этого положения, а также из-за методологически несовершенных наблюдений ранее предполагался практически 100% риск рецидива после впервые возникшего эпилептического приступа, что приводило к обязательному назначению в этом случае медикаментозной терапии. Современные организованные проспективные когортные исследования и рандомизированные клинические испытания предоставляют намного более точное понимание риска рецидива приступов после впервые возникшего приступа и выделение групп лиц с высоким и низким риском таких рецидивов.

Несмотря на то, что все пациенты с одиночными неспровоцированными приступами находятся в группе риска развития эпилепсии, повторный приступ развивается только у 50% пациентов [29]. Популяционные исследования дают частоту рецидивов у 36-37% пациентов в течение 1 года и у 43-45% пациентов в течении 2 лет от момента возникновения первого приступа [18, 115]. После развития второго неспровоцированного приступа риск развития третьего оценивается как 73%, риск четвертого - как 76% [116]. Дефиниция спровоцированных и неспровоцированных приступов, а также однократных и повторяющихся приступов имеет принципиальное значение для определения диагноза и дальнейшей тактики ведения пациента.

Риск рецидива после первого неспровоцированной приступа и на сегодняшний день остается предметом многочисленных проводимых исследований. Довольно трудной задачей является изучение риска рецидива приступов с учетом того факта, что большинству пациентов после впервые возникшего приступа назначается противоэпилептическая терапия [119, 245, 258, 229]. Существует два крупных рандомизированных исследования риска рецидива после впервые возникшего эпилептического приступа, уже упоминавшиеся ранее. Это многоцентровое исследование в Италии (1993 год) и общеевропейское исследование эпилептического процесса, проведенное в 2005 году. В первом из них, проведенном на 193 пациентах, сообщается о рисках рецидива приступов, равных 18%, 28%, 41%, и 51% соответственно на 3, 6, 12 и 24 месяце от даты установления

впервые возникшего приступа. Во втором, в котором приняли участие 408 пациентов, риск рецидива в течение 6 месяцев, 2, 5 и 8 лет после впервые возникшего приступа составил соответственно 26%, 39%, 51% и 52%. При оценке этих исследований в среднем можно говорить о том, что риск рецидива после впервые возникшего эпилептического приступа в течение последующих 2х лет составляет около 40% [29]. В обоих исследованиях было продемонстрировано, что чем больший промежуток времени прошел от момента возникновения первого приступа, тем меньше вероятность развития повторного припадка. В ряде публикаций, посвященных изучению развития эпилепсии, говорится о том, что у 80-90% пациентов с эпилепсией повторный эпилептический приступ развился в течение первых 2х лет после возникновения первого приступа [125, 18, 40, 119, 229].

Проанализировав данные анамнеза, клинических проявлений и инструментальных методов обследования (электроэнцефалографии, магнитно-резонансной и рентгеновской компьютерной томографии головного мозга) детей с однократным неспровоцированным припадком и эпилепсией в нашем исследовании, мы выявили статистически значимые различия в возрасте дебюта заболевания, типе первого припадка, характере неврологических нарушений, наличии эпилептиформных изменений на ЭЭГ и данных МРТ / РКТ - томографии (таблица 9.1).

Таблица 9.1 – Предикторы (факторы риска) развития эпилепсии после однократного неспровоцированного припадка

Предикторы (факторы риска) развития эпилепсии	Дети с однократным неспровоцированн ым припадком n = 42		Дети с эпилепсией n = 225		Fisher exact p, two-tailed	OR 95% ДИ
	абс. (%)	95% ДИ	абс. (%)	95% ДИ		
1. Возраст дебюта припадков:						
с рождения до 12 месяцев	5 (11,9)	5,2 – 25,0	97 (43,1)	36,8-49,6	< 0,0001	5,6 2,0 – 16,9
старше 12 и до 36 месяцев	13 (31,0)	19,0 – 46,0	31 (13,8)	9,9 – 18,9	$\chi^2 = 7,6$ p = 0,006**	0,4 0,2 - 0,8

2. Тип первого припадка:	n = 28		n = 144			
миоклонический	0 (-)	-	38 (16,9)	12,6 - 22,3	0,0008***	8,3 1,2 – 167,8
тонико-клонический	18 (42,9)	29,1 - 57,8	39 (17,3)	12,9 - 22,8	$\chi^2 = 14,6^*$ $p = 0,0001^{**}$	0,3 0,1 - 0,6
3. Неврологический статус:						
очаговые неврологические симптомы	3 (7,1)	2,5 - 19,0	64 (28,4)	23,0 - 34,7	0,003**	5,2 1,5 – 21,8
отсутствие отклонений	15 (35,7)	23,0 - 50,8	42 (18,7)	14,1 - 24,3	$\chi^2 = 6,1^*$ $p = 0,01^{**}$	0,4 0,2 – 0,9
4. ЭЭГ:	127 (56,4)	49,9 – 62,8	15 (35,7) 19	23,0 – 50,8	6,11 0,01*	2,3 1,1 – 4,9
5. МРТ / РКТ головного мозга:						
Диффузная корково-подкорковая атрофия и субатрофические изменения головного мозга в виде минимального расширения субарахноидального пространства, вентрикуломегалии и их сочетания	11 (32,4)	19,1 – 49,2	124 (61,1)	54,2 – 67,5	$\chi^2 = 9,81^*$ $p = 0,002^{**}$	2,5 1,2 – 5,2
Без структурной патологии (норма)	19 (55,9)	39,5 - 71,1	62 (30,5)	24,6 - 37,2	$\chi^2 = 8,31^*$ $p = 0,004^{**}$	0,5 0,2 – 0,95

Примечание 1 - \* — расчет показателя был произведен методом Chi-square.

Примечание 2 - \*\* —  $p < 0,05$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ .

На основании данных предикторов было составлено уравнение прогноза развития эпилепсии у детей после однократного неспровоцированного припадка путем создания математической

формулы, рассчитывающее индекс epileptogenicity (ИЭ) при использовании 4 клинико-anamnestic и инструментальных параметров методом регрессионного анализа:

$$\text{ИЭ} = -1,58 + (1,54 \times x_1) + (1,06 \times x_2) + (0,53 \times x_3) + (0,87 \times x_4),$$

где

$x_1$  - возраст дебюта припадков: 0 - с рождения до 12 месяцев; 1 - старше 12 месяцев;

$x_2$  - тип первого припадка: 1 - тонико-клонический; 2 - другой тип припадка, кроме миоклонического и тонико-клонического; 3 - миоклонический;

$x_3$  - нарушения в неврологическом статусе: 0 - отсутствия нарушений; 1 - незначительные изменения в виде изолированных симптомов, не влияющих на состояние здоровья; 2 - задержка моторного или психоречевого развития; 3 - наличие очаговых органических неврологических симптомов;

$x_4$  - эпилептиформная активность на ЭЭГ: 0 - отсутствие эпилептиформной активности; 1 - наличие эпилептиформной активности,

и при значении ИЭ больше нуля прогнозируют развитие эпилепсии, а при ИЭ меньше нуля – отсутствие развития эпилепсии.

Расчет логистической регрессии для определения ИЭ проводится следующим образом. Из блока клинических и электроэнцефалографических сведений использованы определенные параметры (таблица), которые путем математической обработки приводят к созданию решающего правила. Решающее правило предназначено для классификации состояний новых пациентов, и рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{ИЭ} = a + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_4x_4,$$

где:

$a$  – оценка константы ( $a = - 1,58$ );

$x_i$  – независимая переменная ( $i = 1, 2, 3, 4$ );

ИЭ – Индекс Эпилептогенности, представляющий собой значение истинной вероятности того, что пациент с индивидуальным набором значений для  $x_1, \dots, x_4$  имеет заболевание эпилепсией;

$b_1, b_2, \dots, b_4$  – оценки коэффициентов логистической регрессии,

Учитывая указанные в таблице независимые переменные, расчет значения истинной вероятности того, что у пациента с однократным припадком и индивидуальным набором значений для  $x_1, \dots, x_4$  разовьется эпилепсия, приобретает следующий вид:

$$\text{ИЭ} = -1,58 + (1,54 \times x_1) + (1,06 \times x_2) + (0,53 \times x_3) + (0,87 \times x_4).$$

Таблица 9.2. Данные независимых переменных  $x_i$  и коэффициентов логистической регрессии  $b_i$  для расчета значения индекса эпилептогенности у детей после однократного припадка

Информативные независимые переменные, по которым пациенты с эпилепсией и однократным неспровоцированным припадком достоверно отличались	Обозначение независимой переменной	Коэффициент логистической регрессии	Значение коэффициента логистической регрессии
Возраст дебюта припадков	$x_1$	$b_1$	1,54
Тип первого припадка	$x_2$	$b_2$	1,06
Нарушения в неврологическом статусе	$x_3$	$b_3$	0,53
Эпилептиформная активность на ЭЭГ	$x_4$	$b_4$	0,87

**Клинический пример.** Ребенок 3., 4 года. Жалобы на однократный приступ тонико-клонических судорог с потерей сознания, случившийся 30.11.09 в детском саду, длительностью до 30 минут.

Направлена скорой помощью бригада №24 с диагнозом: Состояние после судорог.



*Клинический диагноз: Однократный судорожный припадок.*

*Объективные данные: имеется органическая очаговая патология. Эмоционально лабильна. Двигательно расторможена. Сглажена правая носогубная складка, девиация языка влево. Мышечный тонус удовлетворительный. Сухожильно-надкостничные рефлексy высокие, слева выше, чем справа. Рефлекс Бабинского вызывается с обеих сторон.*

*На ЭЭГ выявлена эпилептиформная активность в виде комплексов “острая-медленная волна” (рис. 9.1).*

*Учитывая данные пациента З., составляем уравнение прогноза по формуле:*

*ИЭ = -1,58 + (1,54×x1) + (1,06×x2) + (0,53×x3) + (0,87×x4), где значения независимых переменных x<sub>i</sub> для пациента З. представлены следующим образом:*

*Возраст дебюта припадков: x<sub>1</sub> = 1 [старше 12 месяцев];*

*Тип первого припадка: x<sub>2</sub> = 1 [тонико-клонический];*

*Нарушения в неврологическом статусе: x<sub>3</sub> = 3 [имеются в виде очаговых неврологических органических симптомов];*

*Эпилептиформная активность на ЭЭГ: x<sub>4</sub> = 1 [имеется эпилептиформная активность].*

$$ИЭ = -1,58 + (1,54 \times 1) + (1,06 \times 1) + (0,53 \times 3) + (0,87 \times 1) = 3,48.$$

*Значение ИЭ больше нуля, в соответствии с этим у ребенка прогнозируется развитие эпилепсии после однократного припадка.*

*Через 3 недели появились клонические подергивания левой стопой, постоянного характера, у ребенка диагностирована эпилепсия с наличием полиморфных приступов (генерализованного тонико-клонического припадка и постоянных моторных в левой стопе). Рекомендовано: депакин по 3 мл 2 р/день в 9.00 и 21.00, начиная с 5 мг/кг. В настоящее время приступы сохраняются.*

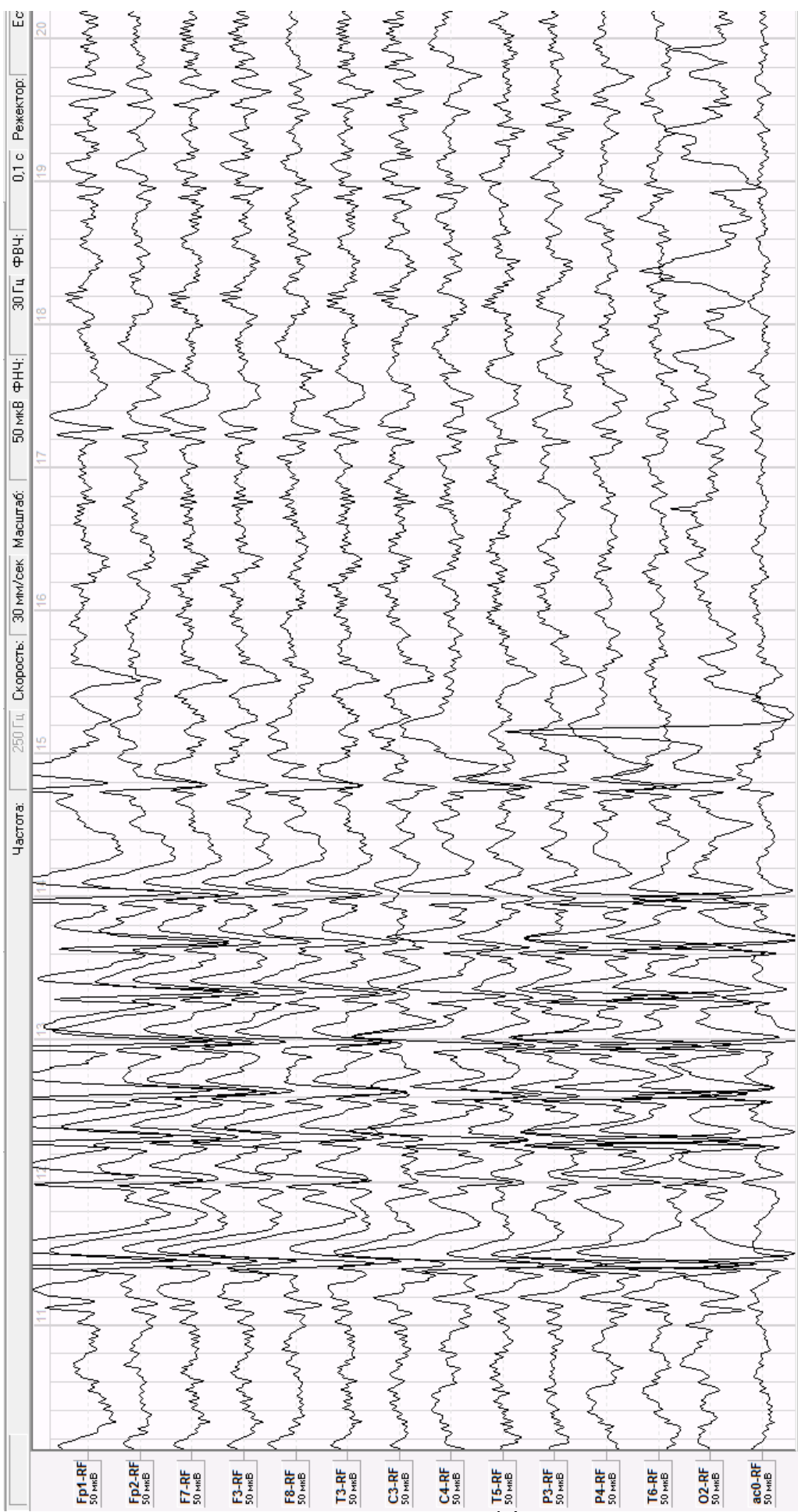


рис. 9.1. Эпилептиформная активность с преобладанием в левых лобно-височных отведениях

**Клинический пример.** Ребенок М., 11 месяцев. Жалобы на однократный приступ тонико-клонических судорог с потерей сознания во время сна, длительностью около 3-х минут.

*Первичный диагноз: состояние после судорог.*

*Клинический диагноз: Однократный судорожный припадок во время сна.*

*Объективные данные: неврологическая патология при осмотре отсутствует. Носогубные складки симметричные, язык по средней линии. Мышечный тонус удовлетворительный. Сухожильно-надкостничные рефлексы нормальные, слева и справа одинаковые. Патологические рефлексы не вызываются. На ЭЭГ эпилептиформная активность не выявлена.*

*Учитывая данные пациента М., составляем уравнение прогноза по формуле:*

*ИЭ = -1,58 + (1,54×x1) + (1,06×x2) + (0,53×x3) + (0,87×x4), где значения независимых переменных  $x_i$  для пациента М. представлены следующим образом:*

*Возраст дебюта припадков:  $x_1 = 0$  [младше 12 месяцев];*

*Тип первого припадка:  $x_2 = 1$  [тонико-клонический];*

*Нарушения в неврологическом статусе:  $x_3 = 0$  [отсутствуют];*

*Эпилептиформная активность на ЭЭГ:  $x_4 = 0$  [отсутствует].*

*ИЭ = -1,58 + (1,54×0) + (1,06×1) + (0,53×0) + (0,87×0) = -0,52.*

*Значение ИЭ меньше нуля, в соответствии с этим у ребенка не прогнозируется развитие эпилепсии после однократного припадка.*

*Катамнез 4 года, ребенок здоров, приступов нет.*

Иными факторами, влияющими на риск рецидива приступов, являются следующие.

### **Повторный приступ**

При наличии в анамнезе у пациента двух неспровоцированных приступов вероятность того, что эти приступы будут повторяться, очень высока. Так, в одном из крупных проспективных исследований риск

рецидива первого приступа через 1, 2 и 5 лет составил соответственно 21%, 27% и 33%, а риск рецидива после повторного приступа – соответственно 57%, 61% и 73%. В этом исследовании при симптоматической этиологии приступов риск рецидива после повторного приступа достигал 90%, а при криптогенной и идиопатической – 60% [116]. В сходном исследовании на пациентах в возрасте до 16 лет были получены аналогичные данные [230]. Наиболее значимым фактором риска рецидива повторного эпилептического приступа является его симптоматическая этиология (отношение шансов = 1,69, ДИ 1.17-2.45,  $p = 0,005$ ). Не менее значим и временной промежуток между первым и вторым приступом. Так, при промежутке между первым и вторым приступом менее 6 месяцев риск рецидива повторного приступа достоверно выше, чем если между первым и вторым приступом прошло более 6 месяцев (отношение шансов = 1,6, ДИ 1.14-2.26,  $p = 0,007$ ).

В целом риск рецидива после впервые возникшего приступа и после повторного приступа разнятся настолько, что именно этот фактор (наличие двух приступов) при отсутствии провокации лег в основу установления диагноза эпилепсия.

Наконец, стоит отметить, что в долгосрочной перспективе более высокий уровень клинико-лабораторной ремиссии отмечается у пациентов, обратившихся за медицинской помощью после впервые возникшего приступа в сравнении с пациентами, у которых до обращения к врачу в анамнезе отмечалось два и более приступа [115, 27].

#### ***Длительность ремиссии после впервые возникшего приступа***

В одном из крупных рандомизированных исследований практически у 90% пациентов промежуток между первым и повторным приступом составил не менее 1 года [167]. В другом схожем исследовании у 92% пациентов вне зависимости от тактики лечения промежуток между впервые возникшим и повторным приступом составил не менее 2 лет [160].

#### ***Длительность ремиссии в зависимости от немедленного либо отсроченного назначения ПЭП***

Согласно двум крупным рандомизированным исследованиям, не существует зависимости степени риска рецидива приступов от немедленного либо отсроченного назначения противоэпилептических препаратов после обращения за специализированной медицинской помощью [167, 160].

## 10. Фебрильные приступы

---

Первые судорожные приступы не всегда являются афебрильными. Часть из них представлена пароксизмальными состояниями, развившимися на фоне различных инфекций, сопровождающихся повышением температуры тела. В некоторых случаях они могут носить единичный характер, в некоторых – повторяться с каждым эпизодом лихорадки. Это - так называемые фебрильные приступы.

Фебрильные приступы (ФП) являются наиболее распространенным типом возраст-зависимых (встречающихся в младшем детском возрасте) судорожных либо бессудорожных приступов со следующими характерными клиническими параметрами: возникновение в связи с повышением температуры тела выше  $38,0^{\circ}\text{C}$  при отсутствии признаков ассоциированного с ЦНС инфекционного процесса либо дисметаболических расстройств [65, 243, 247]. В настоящее время считается более предпочтительным применение термина «фебрильные приступы» непосредственно в связи с тем фактом, что в клинической картине данного состояния могут наблюдаться как судорожные, так и бессудорожные пароксизмы (Engel 2001). Существует несколько дефиниций понятия «фебрильный приступ». Согласно определению Национального института здоровья (1980), ФП – состояние, характерное для детского возраста (от 3 месяцев до 5 лет), проявляющееся внезапно возникающей в клетках коры головного мозга аномальной чрезмерной возбуждающей импульсацией, которая посредством проводящих путей ЦНС вызывает клинически определяемые судорожные сокращения поперечно-полосатой скелетной мускулатуры; при этом имеется четкое указание на тесную временную связь с лихорадкой при отсутствии признаков инфицирования ЦНС либо иной, четко установленной причины возникновения приступов [168]. ICAE (1993) определила ФП как вид приступов, возникающих после первого месяца жизни в связи с гипертермией, которая не является следствием инфекционного процесса в ЦНС, и при этом в анамнезе нет указаний на предшествующие неонатальные судороги либо иные неспровоцированные эпилептические приступы, а сами возникшие судороги не удовлетворяют критериям других острых симптоматических приступов [112]. И наконец, Американская Ассоциация Педиатров в 2008 году предложила следующее определение: ФП - это вид пароксизмальных состояний, возникающих при лихорадке у детей в возрасте от 6 до 60 месяцев при отсутствии у них признаков инфекционного процесса в ЦНС, нарушений обмена либо

афебрильных приступов в анамнезе [243]. Таким образом, фебрильные приступы можно считать не отдельной нозологической формой, а синдромом, которому присущи определенные характеристики:

1. Возникновение в определенном возрастном диапазоне;
2. Нормальное физическое и психомоторное развитие после эпизодов ФП в большинстве случаев;
3. Отсутствие связи ФП с функциональными либо структурными аномалиями головного мозга (при этом предполагается, что наличие такого рода аномалий может увеличивать риск развития ФП) [97].

Кроме того, риск развития ФП увеличивают такие факторы, как наследственная предрасположенность и отягощенный акушерский анамнез матери (недоношенность, задержка внутриутробного развития, употребление некоторых лекарственных препаратов, курение) [248, 261].

Суммируя вышесказанное, фебрильные приступы являются доброкачественным, возраст-зависимым, генетически детерминированным состоянием, при котором головной мозг восприимчив к эпилептическим приступам, возникающим в ответ на высокую температуру [5].

ФП возникают у 2-5% детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет [243]. Пик заболеваемости ФП приходится на возраст 18 месяцев; встречаемость таких приступов в возрасте до 6 месяцев и после 3 лет отмечается в меньшей степени [247]. Выраженное снижение заболеваемости ФП происходит после 4х-летнего возраста, а после 7 лет ФП встречаются в исключительных случаях [247, 231]. Наиболее часто ФП встречаются среди азиатского населения: так, в Японии частота ФП составляет 3,4 - 9,3%, а в Индии – 5-10%; для сравнения, указанная выше частота 2-5% характерна для стран Западной Европы и США [247, 185]. ФП чаще отмечаются у лиц мужского пола; по различным данным, соотношение мальчики : девочки составляет 1,1:1 – 2:1 [242].

Существуют также сезонные пики заболеваемости ФП: ноябрь-январь (соответствует пику заболеваемости вирусными и бактериальными инфекциями верхних дыхательных путей) и июнь-август (соответствует пику заболеваемости инфекциями, поражающими желудочно-кишечный тракт) [242].

При анализе исследований, посвященных частоте встречаемости различных видов ФП, можно сделать вывод, что большинство ФП

являются простыми, а сложные ФП с наличием по крайней мере одного из необходимых признаков встречаются примерно в 35% случаев (из них фокальные приступы отмечаются в 16%, рецидивирующие в течение 24 часов приступы – в 14%, приступы продолжительностью более 15 минут – в 9,5% случаев; в 6,5% случаев отмечаются два из четырех признаков сложных ФП и в 0,7% - три из четырех признаков) [35]. Гипертермический эпилептический статус (ФП, продолжающиеся более 30 минут) встречается не более чем в 5% всех случаев ФП; тем не менее, в общей структуре эпилептических статусов, возникающих в детском возрасте, они составляют около 25%, а если речь идет о возрасте от рождения до 2х лет – то их вклад составляет около 70% [36, 233]. Только у 21% детей ФП возникают либо до, либо в течение 1 часа после повышения температуры тела; чаще всего (в 57% случаев) они проявляются через 1-24 часа от момента возникновения лихорадки; наконец, у 22% детей ФП возникают позднее 24 часов от момента манифестации гипертермии [30, 31].

Около 5% случаев ФП представлены атипичными приступами неконвульсивного характера (потеря сознания, атонические приступы, вегето-висцеральные приступы) [247].

Одним из факторов риска возникновения ФП является наследственная отягощенность по данному типу приступов; тем не менее, значительную часть ФП составляют спорадические приступы, что говорит о мультифакториальной этиологии данного вида пароксизмальной активности [32]. Наследственная отягощенность имеет влияние не только непосредственно на риск развития у ребенка ФП, но и на частоту и степень выраженности их возникновения [247, 108]. Так, у 25-40% пациентов отмечается наследственная отягощенность по данному виду приступов; заболеваемость среди братьев и сестер выше среднестатистической на 20,7%, а среди детей, родители либо родственники первой степени родства которых имели в анамнезе ФП – на 10,9% и 14,1% соответственно [32].

Молекулярно-генетические исследования позволили определить пять областей генома, ассоциированных с ФП. Две из них, FEB1 и FEB2 в 8 и 19 хромосомах, отвечают за развитие непосредственно ФП, а три остальные играют роль в развитии эпилептического синдрома под названием «генерализованная эпилепсия с фебрильными судорогами плюс» [108, 266]. Предполагается возможность аутосомно-доминантного с неполной пенетрантностью и аутосомно-рецессивного, а также

полигенного наследования дефектов в указанных областях генома [5]. У пациентов, имеющих аномалии в вышеназванных областях генома, отмечаются различные мутации в альфа-субъединицах натриевых каналов мембран нейронов (SCN1A и B) и гамма-2-субъединицах гамма-аминомасляной кислоты типа A (ГАМК-A), что в сумме приводит к мембранной нестабильности нервных клеток и их большей восприимчивости к патологической возбуждающей импульсации [266, 120, 181].

Большое значение в развитии ФП имеет также перинатальное повреждение головного мозга. В анамнезе пациентов с ФП патология беременности и родов у их матерей отмечается в 22%, затяжные роды – в 21%, асфиксия – в 7,5%, обвитие пуповиной – в 4,3% случаев (Бадалян 1988). При этом имеется указание, что перинатальная патология играет роль в возникновении атипичных фебрильных приступов, а генетические факторы – в возникновении типичных [5].

Сочетание генетических и перинатальных факторов как наиболее значимых в развитии ФП является основой гипотезы «врожденных нарушений созревания мозга», согласно которой этиопатогенетическим фактором развития данного состояния является именно морфо-функциональная незрелость тканей и структур головного мозга, приводящая к нарушениям процессов возбуждения и торможения. Подтверждением данной гипотезы, согласно К.Ю. Мухину, служит факт «спонтанного» исчезновения ФП к началу школьного возраста, то есть к моменту «дозревания» структур головного мозга, либо (в случае незавершения процессов созревания) – трансформация ФП в идиопатические фокальные эпилепсии с доброкачественными эпилептиформными паттернами детства на ЭЭГ [5].

Патогенез развития ФП изучен в основном на животных моделях [75]. Установлено, что повышение температуры тела оказывает влияние на определенные чувствительные к температурным воздействиям ионные каналы в мембранах нервных клеток [228]. Это влияние результируется в увеличении возбуждения нейронной сети и, как следствие, к повышению вероятности возникновения судорожного приступа. Данный механизм усиливается посредством дополнительного влияния провоспалительных цитокинов, вырабатываемых ввиду воздействия инфекционного агента [55]. Кроме того, выявлены закономерности циклической стимуляции секреции пирогена интерлейкина-1 $\beta$ , обладающего просудорожной активностью, в гиппокампе при экзогенно-обусловленной лихорадке и



эндогенной гипертермии [56, 24]. Интерлейкин-1 $\beta$  реализует свою просудорожную активность посредством активации действия глутамата и блокады влияния ГАМК [262].

### ***Факторы риска первого эпизода ФП.***

Факторы риска, ассоциированные с возникновением ФП, были изучены в двух крупных исследованиях. Установлено пять факторов, связанных с повышенным риском манифестации ФП: (1) наличие наследственной отягощенности по ФП среди первой или второй линии родства; (2) наличие соматической патологии периода новорожденности; (3) задержка психомоторного развития; (4) постановка на диспансерный учет ввиду наличия неврологической патологии; и (5) наличие эпизодов с повышением температуры тела выше 40 ° С. Дети с более чем двумя факторами риска имеют шанс развития ФП около 28% [19, 37].

### ***Факторы риска рецидива ФП.***

В среднем приблизительно у одной трети детей с впервые возникшим эпизодом ФП в дальнейшем такой эпизод повториться, по крайней мере однократно, а у 10% перенесших однократные ФП в последующем возникнет еще по меньшей мере два подобных эпизода [65]. При комплексном анализе имеющихся исследований, посвященных изучению предикторов развития рецидивирующих ФП, можно выделить следующие основные факторы риска:

1. Наследственная отягощенность по ФП и манифестация первого эпизода ФП в возрасте до 18 месяцев;

2. Пиковая температура при гипертермическом эпизоде и продолжительность самого эпизода. Установлено, что чем выше пиковая температура, при которой развился первый ФП, тем ниже вероятность повторения приступа: так, среди детей с пиковой температурой 38,3 ° С риск рецидива ФП в течение года составляет 42% в сравнении с 29% риска рецидива у детей, пиковая температура которых достигала отметки 39,4 ° С и 12% при 40,5 ° С соответственно. Кроме того, чем меньше продолжительность эпизода гипертермии до манифестации ФП, тем выше риск их рецидива: он составляет 46% в течение года при возникновении первых ФП в течение первого часа от момента развития лихорадки, 25% - при возникновении ФП в промежутке от 1 до 24 часов от момента развития лихорадки и 15% - при промежутке более 24 часов от начала развития лихорадки до момента возникновения ФП [65].

Другие предикторы развития рецидива ФП представлены в таблице (таб. 10.1). Установлено, что дети с множественными факторами риска имеют более высокий риск рецидива ФП [30]. Так, ребенок с двумя факторами риска, приведенными в таблице 10.1, подвержен риску рецидива ФП на 30% в большей степени, чем ребенок, у которого отмечен только один из таких факторов, а ребенок с тремя факторами – на 60% соответственно. В противовес этому, для ребенка в возрасте 2 года и более при отсутствии указанных в таблице 1 факторов риска вероятность рецидива ФП составляет менее 15% [231, 30].

Одним из важных факторов риска рецидива ФП является длительность первого приступа, если она составляет более 15 минут [35].

Влияние наследственной отягощенности по неспровоцированным приступам или эпилепсии на риск рецидивирующих ФП считается сомнительным. Несмотря на то, что некоторые исследователи сообщают о незначительном увеличении риска рецидива ФП при такой отягощенности, большое исследование данного вопроса, проведенное в США, не обнаружили различий в риске рецидива ФП у детей с отягощенным наследственным анамнезом по эпилепсии (25%) и без такового анамнеза (23%) [15].

Было определено, что такие возможные предикторы развития рекуррентных ФП, как наличие у ребенка аномалий развития со стороны ЦНС либо сложных ФП в анамнезе не оказывают существенного влияния на риск развития рецидива ФП [65]. Этнические и половые различия также не влияют на увеличение либо снижение риска рецидивов ФП [65].

Таблица 10.1. Факторы риска развития рекуррентных ФП

Достоверные факторы риска	Наследственная отягощенность по ФП
	Возраст менее 18 месяцев
	Пиковая температура при развитии первых ФП
	Продолжительность эпизода лихорадки до развития первых ФП
Вероятные факторы риска	Наследственная отягощенность по эпилепсии
Факторы, не влияющие на риск	Наличие нарушений психомоторного развития
	Сложный характер первого эпизода ФП
	Пол ребенка и его этническая принадлежность

### ***Факторы риска последующего развития эпилепсии.***

Факторы риска развития эпилепсии после развития ФП приведены в таблице 10.2. Риск развития эпилепсии после манифестации простого ФП не превышает общепопуляционный. Так, некоторые исследования показывают, что от 2% до 10% детей, страдающих эпилепсией, имели в анамнезе ФП. Тем не менее, наследственная отягощенность по эпилепсии в сочетании с наличием в анамнезе сложных ФП является достоверным предиктором последующего развития эпилептического процесса [36, 260]. Риск развития эпилепсии также выше общепопуляционного в том случае, если в анамнезе имеется указание на рецидивирующие в течение года простые ФП [65]. В одном исследовании было установлено, что риск развития эпилепсии более высок при возникновении ФП в течение первого часа развития лихорадочного эпизода, нежели чем в тех случаях, когда ФП развивались после большей длительности такого эпизода [260]. В двух других исследованиях было установлено, что продолжительность ФП (в особенности, если речь идет о фебрильном эпилептическом статусе) имеет большую значимость с точки зрения риска последующего развития эпилепсии, чем характер (простой либо сложный) самого эпизода ФП. В целом комплексный характер ФП считается лишь вероятным фактором риска развития эпилептического процесса. Такие факторы, как наследственная отягощенность по ФП, возраст первого эпизода ФП, пиковые значения температуры тела при ФП, не влияют на риск развития эпилепсии [36, 260]. Таким образом, единственным фактором, являющимся предиктором развития как рекуррентных ФП, так и эпилепсии, является продолжительность лихорадочного эпизода до развития первых ФП [36, 30, 31]. При этом характер эпилептического процесса при его развитии после эпизодов ФП не отличается от такового, манифестирующего без предшествующих ФП в анамнезе [231, 32]. Ранним предиктором трансформации ФП в идиопатические фокальные эпилептические синдромы является появление на ЭЭГ доброкачественных эпилептиформных паттернов детства (особенно при записи ЭЭГ во время сна) [5].

Представляют определенный интерес публикации, в которых указывается, что при наличии наследственной отягощенности у детей с ФП риск развития рекуррентных ФП выше, но риск их трансформации в эпилепсию – ниже; и, наоборот, при отсутствии такой отягощенности риск рецидива ФП ниже, но выше риск их трансформации в эпилептический синдром [5].

Таблица 10.2. Факторы риска развития эпилепсии после ФП.

Достоверные факторы риска	Задержка психомоторного развития
	Сложный характер ФП
	Наследственная отягощенность по эпилепсии
	Продолжительность эпизода лихорадки до развития ФП
Вероятные факторы риска	Наличие одного и более критериев сложных ФП
Факторы, не влияющие на риск	Наследственная отягощенность по ФП
	Возраст манифестации первых ФП
	Пиковая температура при развитии первых ФП
	Пол ребенка и его этническая принадлежность

Дефиниция терминов «простой фебрильный приступ» и «эпилептический приступ вследствие гипертермии» была впервые обозначена Ливингстоном с соавторами с целью разграничения данных понятий по этиологии, возрастным критериям, характеристике самих приступов и их частоте, генетическим факторам и ЭЭГ-параметрам [154]. Таким образом ФП были отделены от фебрильнопровоцируемых приступов, входящих в структуру ряда эпилептических форм (например, синдрома Драве).

В последние годы появилось также разделение ФП на простые и сложные. Простой ФП определяется как однократный в течение 24 часов либо изолированного эпизода инфекционной гипертермии генерализованный тонико-клонический приступ длительностью не более 15 минут [243]. Сложным (комплексным) ФП считают такой приступ, которому присущи один или более из следующих признаков:

1. Фокальный либо вторично-генерализованный (начинающийся с фокального компонента) характер приступа;
2. Продолжительность приступа составляет более 15 минут;
3. Рецидив ФП в течение 24 часов после первого эпизода;

4. Наличие постиктальных неврологических проявлений (например, Годдовского паралича) [35].

Дифференциальная диагностика типичных и атипичных ФП представлена в таблице 10.3.

Таблица 10.3. Дифференциальная диагностика типичных и атипичных ФП.

<b>Признаки</b>	<b>Простые (типичные) ФП</b>	<b>Сложные (атипичные) ФП</b>
Возраст дебюта	6 месяцев – 5 лет	1 месяц – 6 лет
Семейный анамнез	Высокий % семейных случаев по ФП и эпилепсии	Низкий % семейных случаев по ФП и эпилепсии
Тип приступов	Генерализованные тонико-клонические и клонические, реже – тонические, редко – атонические, фокальные аутомоторные. Часто ассоциированы со сном. Абсансы и миоклонии не характерны.	Генерализованные тонико-клонические, фокальные (гемиклонические) и вторично-генерализованные приступы, реже – фокальные аутомоторные приступы.
Продолжительность приступов	Не более 15 минут (в большинстве случаев 1-3 минуты)	Более 15 минут, возможно развитие эпилептического статуса
Повторные приступы в течение одного эпизода лихорадки	Не характерны	Характерны
Частота приступов в течение года	Низкая вероятность повторяемости	Высокая вероятность повторяемости
Постприступные неврологические симптомы	Не характерны	Возможен Годдовский паралич, речевые нарушения

Очаговая неврологическая симптоматика	Не характерна	Возможно наличие гемипарезов, задержки моторного и психического развития
Межприступные изменения на ЭЭГ	Эпилептиформная активность за исключением редких случаев не выявляется, фоновая активность в пределах возрастной нормы	Возможно наличие регионарной эпилептиформной активности, а также продолженного регионарного замедления
Нейровизуализационные аномалии	Не характерны	Возможны
Риск трансформации в эпилепсию	Низкий	До 30% случаев

К.Ю. Мухиным и соавторами была предложена синдромальная классификация ФП:

1. Типичные (простые) ФП;
2. Атипичные (сложные) ФП;
3. Идиопатическая эпилепсия с фебрильными судорогами плюс;
4. Фебрильные приступы в дебюте различных эпилептических синдромов;
5. Синдром гемиконвульсивных приступов, гемиплегии, эпилепсии (ННЕ-синдром);
6. Разрушительная эпилептическая энцефалопатия у детей школьного возраста (FIREС-синдром);
7. Приступы при температуре вследствие нейроинфекций (согласно дефиниции ILAE, не относятся к ФП) [5].

### ***Диагностические мероприятия.***

После первого эпизода ФП дети должны проходить необходимый комплекс медицинского обследования. Как правило, такие пациенты попадают в поле зрения медицинских работников уже по разрешении произошедших ФП.

Прежде всего, должна быть установлена природа возникновения лихорадки. Анамнестические данные должны включать информацию о наследственной отягощенности по ФП и эпилепсии, сведения о

вакцинации и применении антибиотикотерапии, а также непосредственно о характере произошедших ФП, их длительности и после приступном состоянии (в частности, о наличии в постиктальном периоде очаговой неврологической симптоматики). Неврологический осмотр должен включать оценку уровня сознания и определение менингеальных симптомов с целью исключения инфекционного процесса В ЦНС в виде менингита либо менингоэнцефалита. Последнее является важным для решения вопроса о целесообразности проведения люмбальной пункции. При отсутствии указаний на инфекционный процесс в ЦНС необходимо осуществлять поиск иной этиологии возникшего лихорадочного эпизода, а также наличие возможных структурных либо функциональных повреждений ЦНС, способных быть причиной развития симптоматического эпилептического синдрома [65].

### Люмбальная пункция

Существуют рекомендации по проведению люмбальной пункции у детей с впервые возникшими ФП, разработанные Американской Ассоциацией Педиатров (1966), согласно которым проведение исследование СМЖ показано в следующих случаях:

(1) у детей в возрасте до 18 месяцев (в связи с возможным отсутствием либо минимальной выраженностью в данной возрастной группе клинических признаков и симптомов менингита); (2) у детей старше 18 месяцев при наличии менингеальных симптомов; (3) у детей любого возраста с впервые возникшими ФП, если они произошли на фоне проводимой антибиотикотерапии ввиду того, что посредством такой терапии признаки и симптомы менингита могут быть замаскированы. Однако с учетом значительного снижения заболеваемости менингитами в детском возрасте, а также того факта, что менингит устанавливается в 0,86% случаев простых и 4,8% случаев сложных ФП, необходим пересмотр существующих рекомендаций для возрастной группы пациентов до 12 месяцев [139, 137, 25]. Так, согласно анализу проведенных исследований, изменения состава ЦСЖ чаще всего отмечается в следующих случаях:

1. Положительные менингеальные симптомы и/или очаговая неврологическая симптоматика при обследовании;
2. Комплексный характер ФП;
3. Наличие факта обращения за медицинской помощью в течение 48 часов до возникновения ФП;
4. Продолжающиеся ФП к моменту поступления в стационарное отделение;
5. Постиктальные нарушения;

6. Возраст приступа старше 3х лет (для впервые возникших ФП) [139, 137, 25].

### Электроэнцефалография

Проведение ЭЭГ имеет ограниченное значение в диагностике ФП у детей с [231, 246]. По мнению ААП, ЭЭГ-исследование не должно являться рутинным методом обследования у детей с нормальным психомоторным развитием и простым характером ФП [243, 246, 196]. Несмотря на то, что у детей старше 3хлет, имеющих нарушения психомоторного развития и/или наследственную отягощенность по ФП и/или комплексный характер манифестировавшего эпизода ФП, велика вероятность нарушений биоэлектрической активности мозга, клиническое значение регистрации таких нарушений остается неясным [132, 238].

Не существует также доказательств того, что выявление аномалий при проведении ЭЭГ (даже при наличии в клинической картине эпизода ФП других факторов риска, таких как комплексный характер приступа) является предиктором рецидива развития ФП либо формирования эпилепсии [246, 196]. Тем не менее, по мнению некоторых ученых, наличие эпилептиформных разрядов на ЭЭГ у пациентов детского возраста с ФП являются важными прогностическими факторами риска развития эпилепсии ввиду того, что само по себе заболевание, сопровождающееся лихорадкой, снижает порог судорожной готовности клеток головного мозга [271].

Следует помнить, что при выполнении ЭЭГ в течение 24 часов с момента возникновения эпизода ФП определение на записи ЭЭГ эпилептиформной активности может быть затруднено ввиду генерализованного снижения амплитуды волн в постприступный период. По некоторым данным, наличие таких постприступных изменений в регистрации биоэлектрической активности головного мозга может длиться до 7 дней от момента манифестации ФП [171].

Интересен тот факт, что в качестве подтверждения вышеупомянутой гипотезы «врожденных нарушений созревания мозга» как наиболее вероятной этиопатогенетической основе формирования ФП, именно у детей с ФП при проведении ЭЭГ нередко встречается один из маркеров незрелости мозга – гипнагогическая гиперсинхронизация [5].

### Нейровизуализация

Согласно рекомендациям ААП, нейровизуализационные исследования не включены в алгоритм рутинных исследований при однократных простых ФП. Не существует публикаций, выступающих в качестве, как поддержки, так и отрицания необходимости КТ либо МРТ в



комплексной оценке состояния детей с простыми ФП; при этом стоит помнить, что проведение КТ связано с воздействием радиоактивного излучения, а МРТ является дорогостоящей процедурой с необходимостью седации пациента детского возраста [246].

Анализ нейровизуализационных исследований, проведенных после манифестации длительных очаговых ФП, выявил в качестве наиболее частых «находок» повреждения в области гиппокампа (явления отека и в последующем мезиального темпорального склероза), однако остается неясной взаимосвязь очаговости процесса ФП с длительностью его протекания. Если же повреждения структуры головного мозга имели место до возникновения ФП, то, бесспорно, они могут способствовать более тяжелому протеканию приступов, что в свою очередь будет провоцировать усугубление имеющихся структурных повреждений [65].

Таким образом нейровизуализационные исследования, как и ЭЭГ, должны рассматриваться как актуальные диагностические процедуры в случае наличия очаговой неврологической патологии либо рецидивирующего характера ФП.

#### *Другие исследования*

Основываясь на имеющихся исследовательских мировых данных, ААП считает, что такие лабораторные тесты, как ОАК, БАК и определение сывороточного уровня глюкозы, не должны становиться рутинными при выявлении причины простых ФП. Тем не менее, важность таких исследований при поступлении ребенка в стационар не вызывает сомнений. Так, определение электролитного состава крови является актуальным для определения возможного наличия гипогидратации [246]. Полный анализ крови может быть полезным в оценке этиологии лихорадки, особенно у детей младшего возраста [35]. Причины лихорадки у детей с первыми ФП, в том числе сложного типа, выявленные в двух крупных исследованиях, приведены в таблице 10.4 [138]. Стоит отметить, что несмотря на проведение этих исследований в различных географических зонах, социально-экономический статус и статус иммунизации в них учтен не был [177]. На основании опубликованных данных о причинах лихорадки при ФП можно сделать вывод, что проведение ОАК и его результаты влияют на тактику лечения коморбидности, но не самих ФП [246]. В целом, большинство заболеваний с лихорадкой и ФП по своей этиологии (в случае, если она была установлена) относятся к вирусным инфекциям верхних дыхательных путей [177].

Таблица 10.4. Наиболее часто встречающиеся причины возникновения лихорадки у детей с манифестировавшими ФП.

Причина лихорадки	Бостон (США)	Дели (Индия)
Лихорадка неизвестной этиологии	376 (75%)	61 (31%)
Инфекционный процесс в верхних дыхательных путях	Не определялось	65 (33%)
Средний отит	71 (14%)	12 (6%)
Пневмония	27 (5%)	19 (10%)
Гастрит/гастроэнтерит	15 (3%)	42 (21%)
Инфекция мочевыводящих путей	13 (3%)	Не определялось
Бактериальный менингит	3 (0,6%)	5 (2,5%)

Лечение и профилактика ФП складывается из трех основных компонентов:

1. Экстренная терапия пролонгированных либо кластерных ФП;
2. Терапия ФП в течение заболевания, спровоцировавшего лихорадочный эпизод;
3. Антиконвульсантная терапия с целью профилактики развития повторных ФП либо эпилепсии [231].

### ***Экстренная терапия пролонгированных либо кластерных ФП.***

Экстренная терапия ФП должна включать в себя использование таких ПЭП, как диазепам, мидазолам либо лоразепам (0,1 мг/кг), в случае, когда эпизод ФП длится дольше, чем 5 минут. Предпочтительно внутривенное введение препарата; в случае невозможности внутривенного доступа, а также при использовании в домашних условиях при наличии длительного эпизода ФП в анамнезе с высокой вероятностью рекуррентных приступов возможно ректальное (0,5 мг/кг), трансбуккальное (0,4-0,5 мг/кг) либо интраназальное (0,2 мг/кг) введение препаратов бензодиазепинового ряда. Рандомизированные контролируемые испытания показали большую эффективность мидазолама в сравнении с диазепамом. Диазепам является наиболее быстродействующим препаратом бензодиазепинового ряда

ввиду высокой скорости прохождения через биологические мембраны (в том числе слизистой оболочки прямой кишки и гематоэнцефалического барьера), однако его существенным минусом является и краткая продолжительность действия ввиду элиминации из тканей головного мозга. Лоразепам же имеет более длительное противосудорожное действие и вызывает меньшее количество побочных эффектов [65].

### ***Терапия ФП в течение заболевания, спровоцировавшего лихорадочный эпизод.***

По сообщениям многих опубликованных исследований, использование жаропонижающих препаратов (таких, как ибупрофен или ацетаминофен) в начале лихорадки не рекомендуется во время эпизода ФП или для предотвращения их рецидива. Тем не менее, жаропонижающие препараты, как правило, используют с целью создания более комфортного ощущения для ребенка. Стоит помнить, что применение данной группы препаратов при их передозировке ассоциировано с определенным риском гепатотоксичности, метаболического ацидоза, почечной и дыхательной недостаточности, а также развитием энцефалопатии. Диазепам, применяемый перорально или ректально в начале эпизода лихорадки, статистически достоверно снижает риск развития рекуррентных ФП, кроме тех случаев, когда сами ФП развиваются до возникновения лихорадочного эпизода; однако такое применение препаратов бензодиазепинового ряда связано с более высоким риском развития побочных эффектов. Профилактика развития ФП посредством применения в начале эпизода лихорадки других противоэпилептических препаратов, таких, как фенobarбитал либо препараты вальпроевой кислоты, не применяется ввиду отсутствия доказанной эффективности [65].

### ***Антиконвульсантная терапия с целью профилактики развития повторных ФП либо эпилепсии.***

Согласно большинству проведенных в данной сфере исследований, длительное применение фенobarбитала и препаратов вальпроевой кислоты показало свою эффективность в предотвращении рецидива ФП. Так, в одном из исследований рецидив ФП случился у 5% детей, получавших фенobarбитал, в сравнении с 25% детей, получавших плацебо; однако такие результаты были получены только при соблюдении всех необходимых условий (ежедневный прием препарата и его сывороточная концентрация не менее 15 мкг/мл). В другом исследовании,

рассматривавшем вариант применения препаратов вальпроевой кислоты, были получены аналогичные результаты у 4% и 35% детей соответственно. В нескольких рандомизированных исследованиях был также проведен сравнительный анализ влияния фенобарбитала и препаратов вальпроевой кислоты на риск рецидива ФП, который продемонстрировал рецидив ФП у 4% детей, получавших препарат вальпроевой кислоты, у 19% детей, получавших фенобарбитал и у 35% детей, получавших плацебо. Тем не менее, эпилептологи различных мировых научных сообществ приходят к выводу, что в большинстве случаев фебрильные судороги являются доброкачественными приступами, не требующими специального лечения. Такой вывод, безусловно, не относится к случаям, при которых отмечается высокий риск последующего развития эпилепсии (т.е. таким случаем, когда ФП имеют комплексный характер либо сопряжены с наличием очаговой неврологической патологии), а также при возникновении рекуррентных ФП в возрасте до 12 месяцев.

Карбамазепин и фенитоин не являются эффективными препаратами для предотвращения рецидива ФП. Таким образом, назначения данных препаратов следует избегать при рассмотрении любых вариантов лечения ФП.

Хотя новые противоэпилептические средства (такие, как левитерацетам) могут оказаться более безопасными и эффективными в лечении рецидивирующих или длительных ФП, изучение их применения при ФП на современном этапе проведено в недостаточном объеме.

Основным недостатком длительного применения ПЭП является широкий спектр возможных побочных эффектов. Так, побочные эффекты и токсические реакции, ассоциированные с применением фенобарбитала, возникают у 20-40% детей. Применение препаратов вальпроевой кислоты может привести к развитию побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, токсического гепатита, панкреатита и др. [243, 168, 246].

### ***Прогноз и исход***

Потенциально неблагоприятными исходами ФП, которые теоретически могут быть изменены с помощью эффективного терапевтического подхода, являются: (1) снижение IQ (коэффициент интеллекта); (2) повышенный риск развития эпилепсии; (3) риск рецидива ФП; и (4) СВСЭ [243].

В проведенных исследованиях не отмечалось связи в снижении IQ, низкой успеваемости, нейрокогнитивной невнимательности или

поведенческих отклонений и наличии простых ФП в анамнезе и отличий по данным параметрам с детьми без ФП в анамнезе, за исключением случаев наличия у пациентов детского возраста неврологической патологии до манифестации первых ФП [259].

Риск развития рекуррентных приступов и эпилепсии напрямую коррелирует с наличием определенных факторов риска, описанных в соответствующей части данной главы.

Наконец, есть теоретический риск смерти ребенка во время простых ФП, но ни одного такого случая не было зафиксировано в мировой неврологической практике [243].

### ***Вакцинация и ФП.***

Несмотря на тот факт, что ФП, ассоциированные с проведением вакцинации, являются сами по себе редким событием, не приводящим к необратимым последствиям, возникновение такого эпизода может вызывать определенные затруднения касательно последующей иммунизации ребенка как со стороны медицинского персонала, так и со стороны родителей. Введение вакцины является второй наиболее распространенной причиной возникновения ФП в течение 72 часов от момента проведения данной процедуры. Исключением из этого являются применение живых ослабленных вакцин, в случае чего ФП могут возникнуть спустя 7-14 суток после проведения иммунизации. Наиболее часто вызывающими ФП являются КПК-вакцина (живая ослабленная вакцина) и АКДС-вакцина (анатоксин, содержащий цельные клетки). Тем не менее, частота возникновения ФП при применении данных вакцин достоверно ниже, чем частота возникновения неврологических осложнений от самих заболеваний, возникающих в детской популяции. В связи с этим рекомендуется не отказываться от вакцинации при соблюдении индивидуального подхода к графику ее проведения и применении профилактических средств (жаропонижающих препаратов, препаратов бензодиазепинового ряда), направленных на предотвращение развития эпизодов лихорадки и рекуррентных ФП [65].

В нашем исследовании из 315 пациентов с эпилепсией фебрильные припадки были в анамнезе у 31 (9,8%) ребенка. Только у 2 (0,6%) из них было сочетание фебрильных и нефебрильных припадков. У остальных 29 (9,2%) пациентов фебрильные судороги предшествовали типичным эпилептическим припадкам.

Среди детей с эпилепсией и предшествующими фебрильными припадками мальчиков было 19 (65,5%), девочек – 10 (34,5%); у пациентов с эпилепсией без фебрильных припадков в анамнезе - 143 (50,4%) и 141 (49,6%) соответственно.

Как видно из приведенных данных, количество мальчиков незначительно преобладало у пациентов с эпилепсией и фебрильными припадками в анамнезе в сравнении с детьми с эпилепсией без них (Chi-square:  $\chi^2 = 2,4$ ;  $p = 0,1$ ).

Первые фебрильные припадки у детей с последующим развитием эпилепсии, предшествовавшие ей, начинались в возрасте от 3 до 12 месяцев в 8 случаях (27,6%), в период от 13 до 24 месяцев - у 15 пациентов (51,7%), в возрасте от 25 до 36 месяцев – у 4 (13,8%) и старше 36 месяцев - у двух детей (6,9%).

Первые фебрильные припадки у детей с последующим развитием эпилепсии чаще возникали в возрасте от 13 до 24 месяцев (15 пациентов; 51,7%) в сравнении с другими возрастными периодами. В то время как пик заболеваемости фебрильными припадками в популяции приходится на возраст 18 месяцев.

Фебрильные припадки до дебюта эпилепсии были однократными у 11 пациентов (37,9%), двукратными - у 11 детей (37,9%), повторялись 3 раза в 5 случаях (17,2%), по 4 и 5 фебрильных припадков было у равного количества пациентов и составило по одному ребенку (3,4%). Количество фебрильных припадков (медиана и интерквартильный интервал) составило 2 (25-й процентиль = 1, 75-й процентиль = 2), 95% ДИ для медианы данного показателя равен 1 - 2.

Эпилепсия возникала в течение 3-х месяцев после последнего фебрильного пароксизма – у 10 (34,5%) детей, через 4 - 6 месяцев – у 4 (13,8%), через 7 – 9 месяцев – у 3 (10,3%), через 10 – 12 месяцев - у 3 (10,3%), через 1-3 года - у 6 (20,7%), через 6, 8 и 9 лет – по одному пациенту (по 3,4%).

Появление эпилептических припадков после последнего фебрильного было максимальным в течение первых трех месяцев с последующим снижением. При этом наличие фебрильных припадков при появлении эпилепсии через один и более лет после них вряд ли играло роль в ее возникновении.

Изучая перинатальный период пациентов, были рассмотрены особенности течения беременности и родов матерей, у детей которых в последующем развилась эпилепсия. Было установлено, что статистически значимых различий в осложнениях беременности и родов, особенностях родоразрешения матерей детей с последующим развитием эпилепсии при наличии или отсутствии фебрильных припадков в анамнезе, осложнений

со стороны нервной системы новорожденного (плода) данных пациентов выявлено не было (Fisher exact two-tailed:  $p \leq 1,0$ ).

Наследственная отягощенность по эпилепсии по I степени родства (родители, братья, сестры) незначительно преобладала у пациентов с эпилепсией и фебрильными припадками в анамнезе в сравнении с детьми с эпилепсией без фебрильного анамнеза (Fisher exact two-tailed:  $p = 0,2$ ).

Генерализованный тип первых эпилептических припадков преобладал как у детей с эпилепсией и фебрильными припадками в анамнезе, так и без них. Была проанализирована структура парциальных и генерализованных припадков и выявлено, что только у детей с эпилепсией при отсутствии анамнеза, отягощенного фебрильными судорогами, отмечались первые эпилептические припадки миоклонического характера в сравнении с пациентами с эпилепсией и фебрильными припадками в анамнезе (Fisher exact two-tailed:  $p = 0,003$ ).

Характер течения эпилепсии рассматривался на основании частоты повторения эпилептических припадков и определялся с использованием количественной оценки частоты их повторения (инструкция по применению «Медико-социальная оценка ограничения жизнедеятельности у детей с эпилепсией», номер государственной регистрации 218-1208 от 13.02.2009 года) [3].

У детей с фебрильными припадками в анамнезе эпилепсия протекала с очень частыми припадками в 5 случаях (17,2%; 95% ДИ 7,6 – 34,6) в сравнении с 102 (32,4%; 95% ДИ 30,6 – 41,7) пациентами с данным заболеванием без фебрильных припадков в прошлом ( $p = 0,06$ ). Эпилепсия с частыми припадками и фебрильными судорогами в анамнезе была у 6 детей (20,7%; 95% ДИ 9,9 – 38,4) в сравнении с 66 пациентами (21,0%; 95% ДИ 18,7 – 28,6) без фебрильных судорог в прошлом ( $p = 1,0$ ). При эпилепсии с фебрильными судорогами в прошлом частота припадков была средней у 5 пациентов (17,2%; 95% ДИ 7,6 – 34,6) в сравнении с 41 ребенком (14,4%; 95% ДИ 10,8 – 19,0) без них ( $p = 0,6$ ). Эпилепсия с редкими припадками и фебрильным анамнезом была у 13 детей (44,8%; 95% ДИ 28,4 – 62,5) в сравнении с 75 пациентами (26,4%; 95% ДИ 21,6 – 31,8) без фебрильных судорог в прошлом ( $\chi^2 = 4,4$ ;  $p = 0,049$ ).

Следовательно, у детей с фебрильными судорогами в анамнезе эпилепсия более часто протекала с редкими припадками в сравнении с пациентами без них (Chi-square:  $\chi^2 = 4,4$ ;  $p = 0,049$ ).

У детей с эпилепсией и фебрильными судорогами в анамнезе тип припадков видоизменялся в 16 случаях (55,2%; 95% ДИ 37,6 – 71,6), а у 13 пациентов (44,8%; 95% ДИ 28,4 – 62,5) оставался стабильным на протяжении 3-х лет наблюдения. У детей с эпилепсией и отсутствием фебрильных пароксизмов в анамнезе эти показатели составили – 99

(34,9%; 95% ДИ 29,6 – 40,6) и 185 (65,1%; 95% ДИ 59,4 – 70,5) пациентов соответственно.

Как видно из приведенных данных, тип припадков видоизменялся чаще у детей с эпилепсией и фебрильными судорогами в анамнезе в сравнении с пациентами с эпилепсией без фебрильных припадков в прошлом (Chi-square:  $\chi^2 = 4,7$ ;  $p = 0,03$ ).

При эпилепсии с фебрильными припадками в анамнезе неврологический осмотр чаще выявлял очаговые неврологические симптомы (12 пациентов; 41,4%; 95% ДИ 25,5 – 59,3) и задержку моторного, психоречевого развития (9 детей; 31,0%; 95% ДИ 17,3 – 49,2). Для эпилепсии без фебрильных припадков в анамнезе были характерны незначительные изменения в статусе в виде изолированных симптомов, не влияющих на состояние здоровья (104 ребенка; 36,6%; 95% ДИ 31,2 – 42,4) и очаговые неврологические симптомы (77 пациентов; 27,1%; 95% ДИ 22,3 – 32,6).

Как видно из приведенных данных, незначительные изменения в статусе в виде изолированных симптомов, не влияющих на состояние здоровья, чаще были в неврологическом статусе детей с эпилепсией без фебрильных припадков в анамнезе по отношению к пациентам с эпилепсией и фебрильными припадками в анамнезе (Fisher exact two-tailed:  $p < 0,0001$ ).

Эпилептиформная активность на электроэнцефалограмме у пациентов с эпилепсией была выявлена в 14 (48,3%; 95% ДИ 31,4 – 65,6) случаях при наличии фебрильных припадков в анамнезе и в 150 (52,8%; 95% ДИ 47,0 – 58,6) без них.

Статистически значимых различий по данному признаку у детей с эпилепсией при наличии и отсутствии фебрильных припадков в анамнезе выявлено не было (Chi-square:  $\chi^2 = 0,2$ ;  $p = 0,6$ ).

Дезорганизованная ЭЭГ с преобладанием медленноволновой активности у детей с эпилепсией была в 23 (79,3%; 95% ДИ 61,6 – 90,2) случаях при наличии фебрильного анамнеза и у 218 (76,8%; 95% ДИ 71,5 – 81,3) пациентов без него. Дезорганизация с преобладанием альфа - ритма была зарегистрирована у 3 (10,3%; 95% ДИ 3,6 – 26,4) и 17 (6,0%; 95% ДИ 3,8 – 9,4) детей соответственно. Электроэнцефалограммы с гиперсинхронными изменениями у пациентов с эпилепсией были в одном (3,5%; 95% ДИ 0,6 – 17,2) случае при фебрильных судорогах в прошлом и у 13 (4,6%; 95% ДИ 2,7 – 7,7) пациентов без них. Низкоамплитудный тип ЭЭГ у детей с эпилепсией был зарегистрирован у одного (3,5%; 95% ДИ 0,6 – 17,2) пациента при наличии фебрильных припадков в анамнезе и у 12 (4,2%; 95% ДИ 2,4 – 7,2) - без них.



Возрастная норма у детей с эпилепсией была зарегистрирована в одном (3,5%; 95% ДИ 0,6 – 17,2) случае при фебрильных припадках в анамнезе и у 24 (8,5%; 95% ДИ 5,7 – 12,3) пациентов без них.

При оценке изменений фоновой активности на электроэнцефалограммах пациентов с эпилепсией при наличии и отсутствии фебрильных припадков в анамнезе статистически значимых различий выявлено не было (Fisher exact two-tailed:  $p \leq 1,0$ ).

Были рассмотрены данные магнитно-резонансных и рентгеновских компьютерных томограмм головного мозга детей с эпилепсией при наличии и отсутствии фебрильных припадков в анамнезе. У пациентов с эпилепсией и фебрильными припадками в анамнезе ( $n = 25$ ) были выявлены следующие изменения: диффузная корково-подкорковая атрофия - в 4 (16,0%; 95% ДИ 6,4 – 34,7) случаях и субатрофические изменения головного мозга - в 7 (28,0%; 95% ДИ 14,3 – 47,6). Пороки головного мозга и кальцинаты были у равного количества пациентов с эпилепсией и фебрильными припадками в прошлом и составили по 3 (по 12,0%; 95% ДИ 4,2 – 30,0) ребенка. МРТ и РКТ головного мозга без структурной патологии были в 10 (40,0%; 95% ДИ 23,4 – 59,3) случаях.

У детей с эпилепсией без фебрильных припадков в анамнезе ( $n = 253$ ) диффузная корково-подкорковая атрофия была обнаружена в 74 (29,3%; 95% ДИ 24,0 – 35,1) случаях, субатрофические изменения головного мозга - в 94 (37,2%; 95% ДИ 31,4 – 43,3). Пороки развития головного мозга выявлены в 15 (5,9%; 95% ДИ 3,6 – 9,6) случаях у пациентов с эпилепсией без фебрильных припадков в анамнезе, кальцинаты – у 9 (3,6%; 95% ДИ 1,9 – 6,6). Отсутствие структурной патологии головного мозга было у 66 (26,1%; 95% ДИ 21,1 – 31,8) детей с эпилепсией без фебрильных припадков в прошлом.

При анализе данных МРТ и РКТ - исследований головного мозга было определено, что диффузная корково-подкорковая атрофия и субатрофические изменения головного мозга были зафиксированы реже, а отсутствие структурной патологии чаще у детей с эпилепсией и фебрильными припадками в анамнезе в сравнении с пациентами с данным заболеванием без них (Fisher exact two-tailed:  $p \leq 0,5$ ).

## **11. Медикаментозная терапия после однократного неспровоцированного приступа**

---

Решение о начале противоэпилептической медикаментозной терапии (ПЭП) у пациентов с впервые выявленным, повторным либо редкими повторяющимися приступами представляет собой трудную задачу и основывается прежде всего на оценке соотношения выгоды от возможного наступления клинко-лабораторной ремиссии и рисков от вероятного развития неблагоприятных эффектов, в сумме своей определяющих дальнейшее качество жизни пациента.

Общепринятым считается факт, что у большинства пациентов при установлении соответствующего диагноза и подборе ПЭП удается довольно быстро добиться клинко-лабораторной ремиссии, но у 20-30% эта ремиссия не сохраняется длительно (т.е. не достигает 5-летнего рубежа) [16].

Влияние назначения противоэпилептической терапии на риск рецидива после впервые возникшего эпилептического приступа изучалось неоднократно. Так, в одном из исследований 397 пациентов 204 из них получали медикаментозное лечение сразу после первого приступа, а 193 – только после повторного приступа. При расчете рисков рецидива приступов было установлено, что через 3, 6, 12 и 24 месяцев после манифестации первого приступа риск развития повторного припадка составил соответственно 7%, 8%, 17% и 25% в группе пациентов, получавших противоэпилептическую терапию после однократного приступа и 18%, 28%, 41% и 51% в группе пациентов, получавших медикаментозное лечение только после повторения эпилептического эпизода. В целом риск рецидива приступов при назначении противоэпилептической терапии после однократного приступа оказался на 60% ниже, чем при отсутствии такого назначения [86]. В другом исследовании, в котором принимали участие 812 пациентов, риск развития повторного припадка составил соответственно 18%, 32%, 42% и 46% в группе пациентов, получавших противоэпилептическую терапию после однократного приступа и 26%, 39%, 51% и 52% в группе пациентов, получавших медикаментозное лечение только после повторения эпилептического эпизода через 6 месяцев, 2, 5 и 8 лет после манифестации первого приступа. Таким образом, исследование показало снижение риска рецидива приступов на 30% при назначении противоэпилептической терапии непосредственно после первого эпизода [29].

В то же время существует три рандомизированных контролируемых

исследования сравнения немедленного и отсроченного назначения ПЭП после впервые возникшего генерализованного тонико-клонического приступа с оценкой эффективности лечения для риска рецидива приступов с несколько иными данными [86, 50, 60, 160, 99]. В этих исследованиях установлено, что применение карбамазепина либо препаратов вальпроевой кислоты снижает риск рецидива в течение двух лет с момента впервые возникшего приступа примерно с 60% до 20%, а применение фенобарбитала – соответственно с 45% до 26%. При оценке 5-летнего интервала у 76% пациентов с немедленным и у 77% с отсроченным началом приема ПЭП (по другим данным – у 68% в обоих вариантах) была достигнута двухлетняя клиничко-лабораторная ремиссия (разница -0,2% [95% ДИ -5,8% до 5,5%]).

Существует ряд факторов, увеличивающий риск рецидива приступов (патологические изменения на ЭЭГ, структурные и функциональные повреждения головного мозга). При наличии таких факторов немедленное назначение ПЭП снижает риск рецидива после впервые возникшего приступа с 57% до 35% в течение одного года и с 72% до 50% в течение трех лет от момента первого приступа [136].

Оценка степени всех существующих рисков – важный компонент принятия решения о назначении ПЭП после впервые возникшего эпилептического приступа. Существуют следующие риски назначения ПЭП после однократного неспровоцированного приступа:

- (1) риск того, что лечение не будет эффективным в предотвращении рецидива приступов и будет вызывать нежелательные побочные эффекты;
- (2) риски, связанные с качеством жизни человека в психологических, социальных и правовых аспектах (например, невозможность иметь водительские права) при установлении диагноза эпилепсии;
- (3) риски для здоровья пациента, связанные с долгосрочным применением ПЭП.

Противоэпилептический препарат должен иметь высокую эффективность, минимальные побочные эффекты, хорошую переносимость и обеспечивать хорошее качество жизни, особенно с учетом того факта, что у половины получающих противосудорожную терапию после однократного приступа пациентов никогда не возникло бы рецидива приступа и без этого лечения. Начальная доза препарата должна находиться в нижнем терапевтическом диапазоне. Фенитоин и барбитураты следует избегать ввиду их выраженных нейротоксических побочных эффектов.

Рекомендовано применение следующих лекарственных препаратов:

- для фокальных приступов - карбамазепин, клобазам (особенно в педиатрии), габапентин, ламотриджин, окскарбамазапин, топирамат, вальпроат

- для генерализованных приступов - ламотриджин, топирамат, вальпроат.

В педиатрической практике противоэпилептическая терапия продолжается, как правило, в течение 1-2 лет после последнего приступа. Если ребенку назначена ПЭП после однократного приступа, в большинстве случаев (за исключением некоторых синдромов, таких, как ЮМЭ) нет необходимости продолжать лечение дольше 1 года в случае отсутствия рецидива приступа.

Таким образом, несмотря на несомненное снижение риска рецидива в краткосрочном интервале при немедленном начале приема ПЭП после впервые возникшего приступа, для долгосрочной ремиссии немедленное либо отсроченное назначение ПЭП не имеет весомого значения. Кроме того, нельзя забывать о побочных эффектах ПЭП, несомненно отрицательно влияющих на качество жизни пациентов [160].

### ***Угрожающие жизни побочные эффекты ПЭП (включая тератогенные)***

Наиболее распространенными из угрожающих жизни и состоянию здоровья побочных эффектов ПЭП являются следующие: кожные аллергические реакции (в особенности протекающие по типу реакции гиперчувствительности немедленного типа), негативное влияние на систему кроветворения, недостаточность функции печени и поджелудочной железы, нарушение работы сердечно-сосудистой системы [20, 275]. Риск таких реакций при использовании ПЭП первой линии является относительно низким: так, несмотря на тот факт, что ПЭП считаются одними из наиболее часто вызывающих кожные аллергические реакции лекарственными средствами [92], риск развития синдрома Стивена-Джонсона и токсического эпидермального некролиза при применении карбамазепина, фенитоина и ламотриджина составляет 1-10 на 10000 пациентов; для препаратов вальпроевой кислоты этот показатель значительно ниже [166]. Риск развития реакций гиперчувствительности немедленного типа для фенитоина, карбамазепина и барбитуратов оставляет порядка 1 на 1000-10000 пациентов [221]. Риск развития гематологических реакций при назначении карбамазепина оценивается следующим образом: 1:200000 для апластической анемии, 1:70000 для агранулоцитоза и 1:450000 для летального исхода ввиду вышеобозначенной гематологической патологии [186].

Наиболее опасными с позиции гепатотоксичности считаются препараты вальпроевой кислоты [275]. Риск летального исхода от гепатотоксичности либо токсического панкреатита при приеме препаратов вальпроевой кислоты очень низкий; однако у детей в возрасте до 2 лет с комплексной неврологической патологией, получающих препараты вальпроевой кислоты в комбинации с другими препаратами, он может составлять до 1:500. Для детей старшего возраста при приеме препаратов вальпроевой кислоты в качестве монотерапии и отсутствии дополнительных факторов риска риск гепатотоксичности оценивался как 1:37000 [188, 275].

Что касается побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, то описаны единичные случаи летального исхода в связи с нарушением сердечного ритма, произошедшие на фоне приема фенитоина и карбамазепина, но при этом не исключается, что летальный исход был обусловлен имеющейся сопутствующей патологией сердца [20].

Несмотря на вышеизложенное, стоит иметь в виду, что оценка риска развития побочных эффектов при назначении ПЭП основывается на выборках из общей популяции [160]; при исследовании же специально отобранных групп пациентов возможно установление рисков развития побочных эффектов, приводящих к недопустимости использования определенных ПЭП у данной группы пациентов. Так, риск развития синдрома Стивена-Джонсона и эпидермального некролиза при использовании ламотриджина у детей раннего грудного возраста может достигать 1:100 (риск снижается при применении рекомендованной в современных условиях схеме медленного титрования препарата) [166, 111, 134]. Пациенты, имеющие в анамнезе кожные аллергические реакции при приеме ПЭП, также имеют более высокий риск развития кожных аллергических реакций при назначении ламотриджина [122]. Реакции гиперчувствительности немедленного типа при приеме фенитоина (и, возможно, других ПЭП) чаще встречаются у пациентов, перенесших лучевую терапию при новообразованиях в тканях головного мозга [10].

Ни для одного из ПЭП не было доказано отсутствие негативного влияния на развивающийся человеческий эмбрион, а применение ПЭП в первом триместре беременности связано с повышенным риском развития врожденных пороков развития плода (4-7% против 2-3% в общей популяции) [255, 256]. Доказано, что внутриутробное воздействие на

развивающийся плод некоторых ПЭП (в особенности, препаратов вальпроевой кислоты) приводит в последующем к нарушению интеллектуального развития ребенка [9]. Риск развития тератогенных эффектов у развивающегося плода особенно высок при приеме препаратов вальпроевой кислоты и фенобарбитала; для препаратов вальпроевой кислоты при этом имеется доза-зависимый эффект [190]. Эти факты должны учитываться при решении о назначении терапии ПЭП у женщин детородного возраста, в особенности в ситуации однократного неспровоцированного приступа.

### ***Другие побочные эффекты, требующие прекращения приема ПЭП***

10-30% пациентов прекращают прием первого назначенного ПЭП ввиду развития побочных эффектов, которые не являются угрожающими жизни и как правило исчезают после отмены препарата [145, 207]. Характер развивающихся побочных эффектов и скорость их прекращения при отмене ПЭП зависит от вида препарата, максимальной терапевтической дозы, скорости титрования дозы и индивидуальных особенностей самого пациента. В исследовании 470 пациентов в течении 5,6 лет доли прекращения приема первого назначенного ПЭП ввиду развития нежелательных побочных эффектов выглядели следующим образом: в 27% случаев был отменен карбамазепин (57/212), в 13% - препараты вальпроевой кислоты (13/101) и в 10% - ламотриджин (8/78) [145]. Наиболее распространенными побочными эффектами были кожная сыпь при приеме карбамазепина и цефалгия при приеме других ПЭП.

Конечно, риск развития таких побочных эффектов не должен оказывать существенное влияние на решение о назначении терапии ПЭП. Тем не менее, нельзя игнорировать тот факт, что развитие даже минимальных побочных эффектов приводит к дополнительным консультативно-диагностическим мероприятиям, финансовым затратам и усилению психологического стресса у пациента, не так давно перенесшего первый эпилептический приступ.

### ***Побочные эффекты, не требующие прекращения приема ПЭП***

ПЭП могут провоцировать появление довольно широкого спектра побочных эффектов, затрагивающих в первую очередь ЦНС, но потенциально возможных и в других органах и системах [26]. Общая распространенность побочных эффектов от ПЭП среди пациентов с

эпилепсией может превышать 50% и зависит от особенностей популяции, вида препаратов, их доз и суммарного количества, корректного назначения и выполнения схем терапии и, что немаловажно, методологии оценки учета развивающихся побочных эффектов [190]. Считается, что большинство побочных эффектов доза-зависимы и связаны либо с чрезмерностью дозы ПЭП, либо с некорректными лекарственными комбинациями [189]. Некоторые исследования показали, что развитие побочных эффектов при приеме ПЭП снижает качество жизни пациентов в большей степени, нежели само наличие эпилептических приступов [101].

Главная цель назначения ПЭП – обеспечение отсутствия эпилептических приступов без развития побочных эффектов, а в случае невозможности достижения такого результата – достижение максимального компромисса между терапевтическим и побочными эффектами ПЭП. И если у пациентов с установленным диагнозом эпилепсии и повторяющимися приступами терапевтический эффект ПЭП может быть оценен с относительной легкостью, то в случае однократного приступа при назначении ПЭП могут быть зачастую оценены лишь развивающиеся побочные эффекты, которые невозможно оценивать с компромиссной позиции.

Недавнее рандомизированное проспективное 2х-летнее исследование 1443 пациентов с однократным либо редкими приступами, подвергавшимися немедленной (1 группа) либо отсроченной (2 группа) терапии ПЭП, показало значительную разницу в развитии побочных эффектов в этих двух группах: в первой группе достоверно чаще встречалось развитие по меньшей мере одного побочного эффекта (разница 8,6%, 95% ДИ 3.6-11.6) [160]. С другой стороны, при анализе этого исследования другими учеными было высказано предположение, что не все упомянутые в нем побочные эффекты можно расценивать непосредственно как следствие приема ПЭП [190].

В целом значимость в неврологической практике побочных эффектов, развивающихся вследствие приема ПЭП, но не приводящих к необходимости прекращения терапии, выше, чем тех, развитие которых несопоставимо с продолжением терапии, так как их персистирование в течение определенного времени может оказывать неблагоприятное влияние на качество жизни пациентов. Выявление побочных эффектов у пациентов, получивших терапию ПЭП после однократного приступа, является одной из приоритетных задач ввиду того, что даже минимальное токсическое действие препаратов влияет в такой ситуации на

соотношение положительных и отрицательных влияний противоэпилептической терапии.

Максимально эффективным методом регистрации возникновения побочных эффектов вследствие приема ПЭП является анкетирование пациентов [23]. Стоит иметь в виду, что определенная группа побочных эффектов, затрагивающих настроение, поведение и когнитивные функции, является очень труднорегистрируемой и в определенной степени может больше зависеть не от ПЭП, а от личностных особенностей индивидуума. Эта группа побочных эффектов должна быть исследована при помощи специальных психологических методик [190]. Также необходимо учитывать, что некоторые побочные эффекты могут быть незаметными и для пациента, и для лечащего врача до определенного момента, когда возникают серьезные последствия таких побочных эффектов (например, длительное применение ПЭП приводит к снижению плотности костной ткани, что впоследствии отражается в более высокой частоте переломов у пациентов с эпилепсией) [26].

### ***Взаимодействие ПЭП с другими лекарственными препаратами***

Известно, что карбамазепин, фенитоин и барбитураты могут снижать эффективность одновременно принимаемых лекарственных средств, усиливая их метаболизм в организме, а препараты вальпроевой кислоты, напротив, замедляют метаболизм других препаратов и таким образом могут усиливать и/или пролонгировать их действие [182, 183].

Могут отмечаться и обратные реакции влияния других лекарственных средств на ПЭП: например, некоторые макролидные антибиотики ингибируют метаболизм карбамазепина и усиливают его токсическое воздействие на организм [211].

Учитывая эти данные и то, что прием ПЭП занимает довольно продолжительной промежуток времени, следует проявлять особенное внимание при назначении пациентам с эпилепсией каких-либо лекарственных препаратов на фоне приема ПЭП.



## 12. Рекомендации

---

Очевидным является тот факт, что у детей с эпилепсией отмечается определенная степень когнитивного дефицита. Принципиальный вопрос в этом случае заключается в том, насколько влияет частота приступов на развитие и степень такого дефицита. Проведенное сравнительное 4х-летнее исследование 98 детей с эпилепсией и 96 детей с бронхиальной астмой показало безусловно более низкий уровень когнитивно-интеллектуального развития у детей с эпилепсией, однако не было выявлено корреляции между ухудшением когнитивных показателей и частотой приступов в течение периода исследования [21]. В другом проспективном исследовании у 72 детей с эпилепсией снижение уровня IQ в течение 4-летнего периода, отмечавшееся у 11% наблюдаемых, также не было связано с частотой эпилептических приступов [41].

### *Ограничения жизнедеятельности после первого приступа*

Согласно отчету ILAE Комиссия (1997), не существует научно обоснованных подходов к ограничениям жизнедеятельности после однократного неспровоцированного приступа. Большинство ученых сходятся во мнении, что если такие ограничения и имеют место быть, то только в течении 6-12 месяцев после такого приступа, так как это наиболее вероятный промежуток возможного риска рецидива приступов. Стоит также учитывать, что большинство рецидивов происходит во время обычной повседневной деятельности, а не во время каких-либо особых физических либо эмоциональных нагрузок. Таким образом, общие рекомендации могут быть сведены к следующим пунктам:

- купание ребенка лучше осуществлять при помощи душа, а не принятия ванны, и дверь ванной комнаты при этом не должна быть заблокирована;
- ребенок не должен плавать без сопровождающего лица;
- ребенку стоит продолжать спать в его собственной кровати;
- стоит уменьшить время просмотра телевизора и занятий за компьютером;
- в течение 3 месяцев от момента впервые возникшего приступа стоит ограничить физические занятия, связанные с высотой.

## ***Рекомендации по врачебной тактике ведения пациентов с однократным приступом.***

1. Определение семиотики припадка: описание произошедшего приступа (провокация приступа, время его появления, внешние проявления припадка, продолжительность эпизода, степень нарушения сознания, состояние после приступа) и неврологическое клиническое обследование.

2. Электроэнцефалографическое обследование является обязательной частью нейрориагностического процесса у детей после первого в жизни неспровоцированного судорожного припадка.

3. При необходимости проведения нейровизуализации предпочтительным является назначение МРТ. Неотложная (экстренная) нейровизуализация должна проводиться детям независимо от возраста при недостаточно быстром исчезновении очаговой симптоматики после припадка (Тоддовский парез) или не полном восстановлении психического и неврологического статуса до исходного уровня в течение нескольких часов после судорог. Плановая нейровизуализация (МРТ) должна проводиться всем детям со значительными когнитивными или моторными нарушениями неясной этиологии, необъяснимыми изменениями в неврологическом статусе, при судорогах с фокальным началом как с вторичной генерализацией, так и без нее, при отсутствии по данным ЭЭГ доброкачественной парциальной эпилепсии детства или первичной генерализованной эпилепсии, а также у детей младше одного года.

4. Лабораторные исследования (содержание глюкозы, электролитный баланс, общий и биохимический анализ крови, вирусологические тесты) следует проводить индивидуально, в зависимости от предполагаемой причины судорог и сопутствующих нарушений, таких как рвота, диарея, дегидратация, а также отсутствия восстановления после припадка. Проведение токсикологического обследования целесообразно у всех детей независимо от возраста, если есть вероятность, что судороги спровоцированы приемом токсических веществ. Люмбальная пункция у ребенка с однократным нефебрильным припадком имеет ограниченный диапазон назначения, в первую очередь, для исключения энцефалита или менингита.

5. Медико-генетическое консультирование показано при наличии врожденных особенностей и аномалий развития ребенка, а также при задержке и регрессе психомоторного развития неясного генеза (требуется исключение наследственно обусловленных дегенеративных заболеваний – лейкодистрофия, панэнцефалит, наследственные нарушения обмена и др.).

6. Офтальмологическое обследование с целью оценки изменений на глазном дне проводят при наличии признаков внутричерепной гипертензии и наличии вероятности врожденного инфицирования у детей грудного возраста.

### **13. Заключение.**

---

Эпилепсия представляет собой патологию головного мозга, характеризующуюся устойчивой предрасположенностью генерировать эпилептические припадки, а также нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями этого состояния. Клинически она проявляется повторными непровоцируемыми приступами, которые представляют собой различные нарушения двигательных, чувствительных, вегетативных, мыслительных или психических функций, возникающие вследствие чрезмерных нейронных разрядов в коре головного мозга. Распространенность активной эпилепсии в мире — 0,5–1%, а ежегодная заболеваемость — 20–120 случаев на 100 тысяч населения. Однократный припадок в возрасте до 20 лет переносят 5–6% населения, а если учитывать фебрильные судороги, то 8–10%. Ранее диагноз «эпилепсия» ставили при наличии не менее 2 неспровоцированных припадков с промежутком между ними более 24 часов. Риск повторения спровоцированных припадков после однократного составляет 3–10%, в то время, как для неспровоцированных этот риск находится в диапазоне 23–71%. Максимальная вероятность развития второго припадка приходится на первые 6 месяцев после первого, когда происходит 60–70% всех рецидивов, а суммарно в течение первых 2-х лет риск возникновения повторных приступов достигают 80–90%. Если развился второй приступ, то риск появления третьего растет и оценивается уже в 73%, а вероятность четвертого – в 76%. Помимо временного фактора, риск рецидива зависит и от этиологии приступа, вида припадка, наличия нарушений в неврологическом статусе, изменений на электроэнцефалограмме и патологии головного мозга по данным МРТ, в отдельных исследованиях к факторам риска повторения приступа причисляют также возникновение припадка во время сна. Несмотря на возросшее за последнее время число публикаций на тему однократного судорожного приступа, вопросы тактики ведения и определения прогноза в случае его развития, особенно в детском возрасте, во многом остаются дискуссионными. Соответственно имеющимся общепринятым представлениям, зачастую только после развития второго приступа решается вопрос о назначении противоэпилептической терапии. В 2014 году Международная противоэпилептическая лига приняла новые дефиниции эпилепсии. В настоящее время диагноз «эпилепсия», как уже говорилось, может быть поставлен при наличии одной из трех ситуаций: развитие не менее двух неспровоцированных припадков, случившихся с промежутком более 24 часов между ними; развитие одного неспровоцированного или рефлекторного приступа с вероятностью

повтора рецидива (риск близок к общему: не менее 60%) после двух неспровоцированных приступов, возникших в течение 10 лет; диагностика эпилептического синдрома. Как видно из вышеизложенного, старая концепция определения эпилепсии в настоящее время правомочна только с точки зрения первой позиции.

В связи с этим очень важные изменения коснулись представлений о диагностической значимости однократного приступа. Если ранее эпилепсия могла быть диагностирована только после второго приступа в жизни, теперь для этого достаточно одного (при наличии определенных условий). После первого неспровоцированного припадка вероятность развития следующего — от 23 до 71%. При двух эпизодах неспровоцированных нефебрильных судорог риск перенести еще один составляет 60–90%. Исходя из этого было решено полагать, что пороговая вероятность второго припадка, развившегося без провокации, будет аналогична вероятности третьего согласно вышеописанным условиям; соответственно, если этот риск более 60%, речь идет об эпилепсии — даже при наличии всего одного эпизода в анамнезе.

Очень важным для прогноза является именно факт отсутствия провокации развития судорог. При этом понятия этиологии и провоцирующих факторов не синонимичны. Припадок, который случился вследствие воздействия какого-либо фактора, временно понижающего судорожный порог на фоне нормального функционирования головного мозга, — спровоцированный, что соответствует терминам «реактивные судороги» или «острые симптоматические судороги» и не эквивалентно диагнозу «эпилепсия». Примером такого состояния могут являться судороги в остром периоде черепно-мозговой травмы. Опухоль мозга, проявившая себя аналогичным судорожным синдромом, уже не может рассматриваться преходящим состоянием и трактуется как симптоматическая эпилепсия. Отсутствие или наличие спровоцированности — не точный критерий, поскольку нельзя быть полностью уверенным, имела место провокация или нет. Кроме того, у человека с исходно нормально функционирующим головным мозгом определенный вид провокации не приведет к болезни, но если есть предрасположенность к эпилепсии, то он с большой долей вероятности может запустить самостоятельный патологический процесс.

При однократных судорогах крайне сложно просчитать уровень риска рецидива для конкретного пациента. Так, вычисление вероятного показателя риска развития повторного приступа вычислить вероятный показатель, к примеру, в случае единичного припадка в сочетании с патологией головного мозга по данным нейровизуализации или же такового с эпилептиформной активностью на ЭЭГ не всегда позволяет

получить однозначный ответ по критериям нового определения эпилепсии. А в отношении дополнительных факторов риска (вид первого припадка, наследственная отягощенность по эпилепсии и пр.) этот расчет вообще не применим, поскольку нет достаточных данных о том, как они сочетаются; таким образом, решение доктор должен принимать только на основании индивидуального подхода. Кроме того, на риск рецидива влияет временной фактор: чем больше времени прошло с момента последнего припадка, тем ниже вероятность повторения. Ввиду вышесказанного, исход и прогноз однократного припадка довольно неопределенный. Тем не менее, сложные подходы к расчету вероятности рецидива припадков, по мнению авторов новой концепции диагностики эпилепсии, не должны запутывать врача. Если нет четкой информации о риске рецидива, доктор вправе пользоваться первым определением, в котором речь идет о двух неспровоцированных припадках.

Следует понимать, что диагностика эпилепсии и необходимость назначения лечения не являются исключительными взаимоисключающими понятиями. Противозепилептические препараты могут быть назначены и при однократном приступе. Существуют также варианты, когда противозепилептическую терапию можно проводить в отсутствие диагноза эпилепсии и, наоборот, воздерживаться даже при диагностике этой болезни. Решение о начале лечения должно приниматься индивидуально, в зависимости от соотношения «польза/вред», мнения врача и согласия на медикаментозную терапию самого пациента.

На сегодняшний день точка в изучении однократных приступов не поставлена. Необходимо дальнейшее разностороннее изучение этой проблемы в эпилептологической практике, как у взрослых, так и у детей.

## Приложение 1. Классификация эпилептических событий по Н. Luders [114].

---

1. Эпилептический приступ: приступ называется просто “эпилептическим” в случае, когда его эпилептическая природа четко определена, однако по своим характеристикам данный приступ нельзя отнести ни к одной из нижеперечисленных категорий.

2. Аура: вид эпилептических приступов, состоящих исключительно из проявлений субъективного характера. Данный термин можно использовать либо в случае обнаружения эпилептиформной активности на ЭЭГ, либо при последующей трансформации в диалептический или моторный приступ.

- Соматосенсорная аура как правило представлена контрлатеральными ограниченными парестезиями в области языка, лица, верхней или нижней конечности как проявление патологического возбуждения в первичной соматосенсорной области. При вовлечении в процесс первичной моторной области парестезии приобретают более диффузный характер. Возбуждение вторичной соматосенсорной зоны приводит к возникновению билатеральных дистальных парестезий. Болевые ощущения не характерны для соматосенсорной ауры.

- Зрительная аура в большинстве случаев представлена простыми галлюцинациями в виде “ярких” или “темных” вспышек (фосфенов), а также их “мигания” или “передвижения”, возникающих в контрлатеральных полях зрения. При возникновении патологической импульсации в области ассоциативных полей зрительной и теменной коры могут появляться комплексные галлюцинации в виде образов фигур, животных, людей в сочетании с аффективными нарушениями.

- Слуховая аура чаще всего представляет собой слуховые галлюцинации в виде различных звуковых эффектов и возникают при чрезмерном возбуждении в области извилины Гешля. Как и в случае со зрительной аурой, возможно возникновение сложных галлюцинаций в виде голосов либо музыки при патологической активации ассоциативных слуховых зон.

- Обонятельная аура проявляется затруднениями либо негативным восприятием различного рода запахов и возникает при эпилептической активации амигдалы либо прямой извилины.

- Вкусовая аура представлена также затруднением либо негативным восприятием различного рода вкусовых ощущений.

- Психическая аура является комплексной по своей природе и представляет собой “странные ощущения” в виде нарушения внешнего и

внутреннего мироощущения. Именно к данному типу ауры относятся симптомы *déjà vu* и *jamais vu* («уже виденное» и «никогда не виденное»). При этом могут также отмечаться микро - и макропсии, различные виды галлюцинаций и их сочетание, аффективные симптомы. Возникновение психической ауры происходит вследствие реализации патологического возбуждения в лимбической системе либо базальных височных отделах.

•Абдоминальная аура в большинстве случаев представлена неприятными ощущениями в эпигастрии в сочетании с вегетативными симптомами в виде тошноты с тенденцией к иррадиации в за грудинную область и верхние дыхательные пути. Поскольку такой вид ауры наиболее часто встречается именно при височных эпилепсиях, считается, что она возникает при чрезмерной импульсации в области островка.

•Вегетативная аура возникает в виде субъективных ощущений учащения сердцебиения, потливости и т.д. и может считаться аурой только в случае отсутствия объективного подтверждения такого рода вегетативных нарушений.

3. Вегетативный приступ по своим проявлениям подобен таковым при вегетативной ауре, однако может быть подтвержден и объективно, либо же при объективных проявлениях со стороны вегетативной нервной системы могут отсутствовать либо быть минимально выраженными субъективные ощущения. Следует также разделять понятия вегетативного приступа как отдельного вида пароксизмальной активности и реактивной вегетативной симптоматики как эмоционального ответа на начальную стадию развития иного вида эпилептического приступа.

4. Диалептический приступ характеризуется нарушением либо потерей сознания с отсутствием либо сниженной реакцией на внешние раздражители и (при нарушении сознания) снижением двигательной активности при наличии миоклонических подергиваний либо автоматизмов. Такие приступы имеют четко обозначенные начало и окончание, при этом пациент ничего не помнит о самом приступе. В классификации ИЛАЕ такие приступы описаны как абсансы либо сложные парциальные приступы, однако отличие их от диалептических приступов состоит в том, что в их структуре обязательным является наличие эпилептиформных изменений на ЭЭГ, тогда как для установления факта диалептического приступа достаточно исключительно клинической характеристики. В генезе данного вида приступов лежит диффузная патологическая импульсация в корковом веществе головного мозга либо регионарная – в лимбической системе и мезиотемпоральных структурах.

5. Моторный приступ – это такая разновидность эпилептического приступа, при которой наиболее явным его проявлением является двигательная симптоматика.



▪ Простой моторный приступ представляет собой произвольную и нефизиологическую по скорости и последовательности двигательную активность, возникающую при чрезмерном возбуждении первичной моторной зоны либо дополнительной двигательной коры. Сознание в момент простого моторного приступа сохранно либо претерпевает изменения в процессе приступа, но не с момента его манифестации. Приступ называется простым моторным в случае, если по своим характеристикам его нельзя отнести ни к одной из нижеперечисленных категорий.

• Миоклонический приступ представлен быстрыми (менее 400 миллисекунд) нерегулярными изолированными сокращениями мышечных волокон фокального либо генерализованного характера.

• Тонический приступ характеризуется длительным (более 10 секунд) сокращением одной мышцы либо группы мышц вследствие патологической активации дополнительной моторной зоны.

• Эпилептический спазм представляет собой чаще всего кластерное типичное сокращение мышечных волокон в виде поднимания и отведения верхних конечностей, иногда сопровождаемого сгибанием нижних конечностей, с диапазоном длительности от миоклонических до клонических сокращений.

• Клонический приступ – это разновидность простого моторного приступа, в клинической картине которого наблюдается регулярные повторяющиеся сокращения различных групп мышц. Такие приступы могут иметь фокальный (чаще дистальный) и генерализованный характер.

• Тонико-клонический приступ, или припадок *grand mal*, представлен начальной тонической фазой, которая затем сменяется повторяющимися клоническими сокращениями.

• Версивный приступ представляет собой латеральное отведение глаз чаще тонического характера, а затем (при максимальном отведении глазных яблок) – также отведение головы и туловища (стоит помнить, что только в случае достаточного по длительности и выраженности отведения головы можно диагностировать версивный приступ); в более выраженных случаях может сопровождаться генерализованным тонико-клоническим приступом.

▪ Сложный моторный приступ – это такой тип приступа, при котором превалирует двигательная активность, сходная с физиологической, но недостаточная для существующей в момент приступа ситуации; при этом отмечается различная степень нарушения сознания.

• Гипермоторный приступ характеризуется преимущественным вовлечением в процесс проксимальной мускулатуры и развитием сложных

движений, которые носят “пугающий” характер. Для данного типа приступов в большей степени, нежели для других сложных моторных приступов, присуща сохранность сознания. Гипермоторные приступы возникают при лобнодолевой эпилепсии.

- Аутомоторный приступ, в отличие от гипермоторного, характеризуется различного вида дистальными автоматизмами повторяющегося (стереотипного) характера (например, причмокивание губ, перебирание пальцев). Данный вид приступов характерен для различного вида эпилептических процессов (височных, лобнодолевых и др.) и является частым продолжением развившегося диалептического приступа.

- Геластический приступ представлен искаженного вида смехом, иногда напоминающим плач, с тенденцией к трансформации в другой тип приступа.

6. Специальный приступ – это сборная группа приступов, для которых свойственны негативные признаки или симптомы.

- Атонический приступ – это такой тип генерализованного эпилептического приступа с вовлечением в процесс преимущественно проксимальной группы мышц, при котором происходит внезапное снижение (либо потеря) мышечного тонуса (т.н. “дроп-атаки”). В клинической картине эпилепсии при наличии атонических приступов зачастую отмечаются тонические приступы, что свидетельствует в пользу общности механизмов их развития. Атоническим приступам довольно часто предшествуют миоклонические сокращения различных мышц с ретро- и пропульсиями. Наиболее вероятный генез такого типа приступов – чрезмерная импульсация в ингибиторных центрах ствола мозга.

- Астатический приступ представляет собой так называемые “эпилептические падения”, которые могут быть вызваны различными видами простых либо сложных моторных приступов, однако точный патогенез данного вида приступов остается неясным и не подходит ни под одну из названных категорий.

- Гипомоторный приступ представлен резким снижением (вплоть до полного прекращения) двигательной активности; при этом определить степень сохранности либо нарушения сознания не представляется возможным.

- Акинетический приступ характеризуется отсутствием способности к целенаправленным двигательным актам (отдельных частей тела либо всего тела) при полной сохранности сознания.

- Негативный миоклонический приступ (негативный миоклонус) представляет собой короткие (до 400 миллисекунд) периоды мышечной

атонии в группе мышц, находящейся в процессе осуществления двигательного акта. В основе данного вида приступов лежит торможение тонической моторной активности.

■ Афазический приступ – это тип специального приступа, при котором отмечается невозможность говорить либо понимать речь при полностью сохранном сознании.

7. Пароксизмальные события – категория приступов, эпилептическая природа которых не может быть достоверно установлена.

Соматотопическая локализация приступов:

1. Генерализованные приступы – вовлечение обеих сторон тела с вовлечением проксимальных и дистальных отделов.

2. Аксиальные приступы – преимущественное вовлечение проксимальных отделов.

3. Билатеральные асимметричные приступы – неравномерное вовлечение в процесс правой и левой половин тела.

4. Фокальные приступы – при наличии очаговой симптоматики.

## Приложение 2. Электроэнцефалографическое исследование в диагностике эпилепсии

---

В ситуации, когда у ребенка впервые развивается необычное пароксизмальное состояние, первый вопрос, который возникает перед врачом – является оно проявлением эпилепсии или нет. Несмотря на то, что диагноз эпилепсии продолжает базироваться в первую очередь на клинических проявлениях, электроэнцефалография, особенно при ее интерпретации в контексте клинико-анамнестических данных, играет важную роль в ее диагностике. В связи с этим, следует помнить о двух возможных направлениях трактовки результатов ЭЭГ. Во-первых, не все аномальные находки на ЭЭГ могут иметь непосредственное отношение к эпилептическому процессу. Врач может столкнуться с любым из видов нарушений биоэлектрической активности головного мозга, в той или иной степени имеющим отношение к эпилепсии: интериктальные эпилептиформные нарушения (ЭН), периодические латерализованные эпилептиформные нарушения, генерализованные периодические эпилептиформные нарушения, фокусное замедление, диффузное замедление, височная прерывистая ритмическая дельта активность и (чаще, чем принято думать!) нормальная ЭЭГ. Из всех этих паттернов только эпилептиформные нарушения, временная прерывистая ритмическая дельта активность, а также периодические латерализованные эпилептиформные нарушения достаточно жестко ассоциируются с эпилепсией, и их обнаружение практически однозначно свидетельствуют в пользу этого диагноза. А во-вторых, регистрация незначительного числа таких нарушений или даже нормальная ЭЭГ не исключает диагноза эпилепсии. Следует также помнить, что запись ЭЭГ не проводится в идеальных, изолированных от внешних и внутренних воздействий условиях – всегда присутствуют факторы, оказывающие влияние на степень выявляемости эпилептиформных нарушений. В основном это связано с особенностями возраста и клинического состояния пациента.

### **Основы электроэнцефалографии**

Электроэнцефалография представляет собой раздел электрофизиологии ЦНС, изучающий закономерности распространения электрической активности в головном мозге для определения его функционального состояния. В основе данного метода исследования физиологии ЦНС лежит регистрация разности электрических потенциалов головного мозга между двумя точками на его поверхности. Образующаяся при этом кривая носит название электроэнцефалограммы. На

сегодняшний день основными показаниями для назначения ЭЭГ являются диагностика и дифференциальная диагностика эпилепсии и других пароксизмальных состояний, контроль эффективности противосудорожного лечения, подготовка к нейрохирургической коррекции эпилептических нарушений. Общепринятой схемой расположения электродов для записи электроэнцефалограммы является монтаж «10-20». Анализ эпилептической активности предпочтительней проводить в биполярных отведениях. Фоновая запись осуществляется в состоянии спокойного пассивного бодрствования пациента с закрытыми глазами, с последующим проведением провоцирующих проб для выявления скрытых нарушений. Основными характеристиками ЭЭГ, используемыми для анализа, являются: частота волн (ритмы), их амплитуда, форма, регулярность и характер возникновения (постоянный, периодический, эпизодический, при стимуляции и т.д.), локализация изменений ритма и его реактивность (ответ на стимуляцию). При оценке ЭЭГ проводится межполушарное сравнение волн по симметричности (оцениваются вольтаж и частота волн) и синхронизации (оценивается фактор одновременного появления волн и разрядов).

Основной критерий, разделяющий ритмы на ЭЭГ – частотный. Выделяют следующие виды активности ритма:

- Альфа-ритм: 8-13 Гц
- Бета-ритм: 14-25 Гц
- Тета-ритм: 4-7 Гц
- Дельта-ритм: 1-3 Гц

Альфа-ритм характеризуется правильными ритмичными колебаниями синусоидальной формы, частотой 8-13 Гц, средней амплитудой 50 мкВ (15 - 100мкВ). Этот ритм максимально выражен в затылочных отведениях при закрытых глазах, и убывает по амплитуде от затылка ко лбу. В лобных отделах практически не регистрируется. При открывании глаз представленность альфа-ритма и его регулярность уменьшаются. Частота альфа-ритма зависит от возраста. Затылочный ритм частоты около 4 Гц начинает регистрироваться уже с 3 - 4 месяца жизни здорового доношенного ребёнка, к 12 месяцам он достигает 5 Гц, а к 24 мес - 6-7 Гц. К 3-м годам нормальную частоту альфа-ритма равную 8 Гц имеют 82% детей. У детей в возрасте 9 лет средняя частота альфа- ритма составляет 9 Гц, а в 15 лет – 10 Гц.

Альфа - ритм расценивается как патологический феномен на ЭЭГ в следующих случаях: появление пароксизмальных вспышек высокоамплитудного гиперсинхронного альфа-ритма, распространение его на передние отделы головного мозга, слабая реактивность на открывание глаз.

Бета – ритм характеризуется частотой колебаний 14 - 40 Гц, амплитудой до 15 мкВ (не более 30 мкВ). Он максимально выражен в передних отделах головного мозга и на стыках веретён альфа-ритма.

Бета – ритм как патологический феномен рассматривается в следующих ситуациях: увеличение амплитуды бета-активности свыше 30 мкВ, распространение бета-активности на задние отведения, пароксизмальность разрядов бета-колебаний.

Тета-ритм – ритм с частотой 4-7 Гц, амплитудой не более 40 мкВ или не выше фоновой активности. В различной степени выраженности встречается на ЭЭГ у здоровых детей, зональное распределение значения не имеет.

Дельта – ритм имеет частоту 0,5 - 3 Гц, амплитуда также не выше фоновой активности. Как правило, представлен на ЭЭГ здоровых детей единичными волнами. Тета - и дельта-ритмы относят к так называемым медленным видам активности на ЭЭГ.

Как патологические феномены тета- и дельта-ритмы рассматриваются в следующих случаях: они представлены в виде колебаний по амплитуде более 40 мкВ, занимают более 15% от общего времени регистрации ЭЭГ, имеют постоянную локальность, регистрируются в виде вспышек и пароксизмов. Следует помнить, что чем ниже частота медленных колебаний и выше их амплитуда, тем более выражен патологический процесс.

Для выявления скрытой патологической активности и оценки реактивности головного мозга используют следующие основные виды провоцирующих проб:

- Открывание и закрывание глаз;
- Гипервентиляция;
- Ритмическая фотостимуляция;
- Депривация сна;
- Запись во время сна.

Проба на открывание-закрывание глаз служит для установления контакта с пациентом, позволяет выявить реактивность альфа-ритма и других видов активности. В норме на открывание глаз блокируется альфа-ритм, отсутствие же реакции паттернов на открывание глаз, как правило, является признаком патологической активности.

Гипервентиляция проводится в виде глубокого неторопливого дыхания с акцентом на форсированный выдох. Продолжительность пробы составляет от 3 минут у детей и до 5 минут - у взрослых. В основе лежит снижение парциального давления CO<sub>2</sub> в крови (развитие гипокапнии),

вазоконстрикция и снижение мозгового кровотока. Изменяется функциональное состояние отдельных нейронов и нейронных сетей, повышается уровень синхронизации работы нервных клеток, что позволяет выявить генерализованную пик-волновую активность, реже - региональную эпилептиформную активность.

Появление при гипервентиляции пароксизмальных вспышек медленных волн свойственно здоровым детям и подросткам и является вариантом нормы.

Гипервентиляция провоцирует развитие генерализованной пик-волновой активности у 50-80% пациентов с абсансами, а у лиц, не получающих противоэпилептические препараты, еще и провоцирует приступы [218]. А вот у пациентов с фокальными нарушениями, как клиническими, так и энцефалографическими, гипервентиляция провоцирует эпилептиформную активность на ЭЭГ менее, чем в 10% случаев [70]. Следует помнить, что изменения в клиническом статусе могут развиваться во время гипервентиляции и не в результате эпилептического процесса, что достаточно часто встречается у детей, особенно подросткового возраста.

Фотостимуляция заключается в том, что пациенту предъявляются световые вспышки различной частоты. Проводится не ранее, чем через 3 минуты после окончания гипервентиляции. Используется широкий спектр частот вспышек от 1 до 60 Гц.

В ответ на фотостимуляцию может снижаться амплитуда альфа ритма, развиваться реакция усвоения ритма вспышек света, вызываться фотосенситивный или фотопароксизмальный ответ.

Варианты протоколов ЭЭГ с фотостимуляцией:

Binnie протокол №1 – для пациентов без доказанной фотосенситивности: 18, 2, 6, 8, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 Гц.

Binnie протокол №2 – для пациентов с доказанной фотосенситивностью: 2, 6, 8, 10, 15, 18, 20, 30, 40, 50, 60 Гц.

Kasteleijn-Nost Trenite протокол: 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20-60, 50, 40, 30, 25 Гц.

При проведении стимуляции длительность каждой частоты 10 секунд, с паузой минимально 7 секунд. Наиболее эпилептогенны вспышки с частотой 15-18 Гц (12-30 Гц).

В норме реакция усвоения ритма прекращается не позднее, чем через 0,2-0,5 секунды после окончания фотостимуляции.

Фотосенситивный ответ – появление эпилептиформной активности на ЭЭГ в ответ на фотостимуляцию, чаще генерализованной пик-волновой.

Фотопароксизмальный ответ - развитие приступа при проведении фотостимуляции.

Фотостимуляция вызывает эпилептиформные нарушения на ЭЭГ у 10% больных эпилепсией. Более чем 80% из них страдают генерализованными приступами: детской абсансной эпилепсией, ювенильной абсансной эпилепсией, ювенильной миоклонической эпилепсией, эпилепсией с приступами grand mal при пробуждении [272]. Парциальные приступы, если они сопряжены с фотостимуляционным триггером, исходят чаще всего из задних отделов головного мозга [131, 237]. Описаны случаи, когда, несмотря на развитие фотосенситивных реакций приступы не развивались. Это, скорее, генетически обусловленная особенность организма, которая оказалась конкорданта у близнецов практически в 100%, но с гораздо меньшим риском в плане прогноза последующей эпилепсии [237, 148]. На основании этих данных большинство врачей не рекомендуют противоэпилептическое лечение при наличии исключительно описанных выше изменений на ЭЭГ. Стоит отметить, что крайне редко ЭН могут быть спровоцированы тактильной стимуляцией, но это также не свидетельствует об эпилептогенезе в отсутствие клинических проявлений [148].

Депривация сна - уменьшение продолжительности сна по сравнению с физиологической. Запись ЭЭГ проводится в утренние часы, сразу после пробуждения пациента. Для детей школьного возраста рекомендован отход ко сну в 1-2 часа ночи, пробуждение - в 5-6 часов утра. Проба наиболее эффективна для выявления эпилептической активности при идиопатических генерализованных формах эпилепсии.

Большинство исследований показало, что 24-х часовая депривация сна увеличивает шансы на выявление ЭН на ЭЭГ более чем на 20% по сравнению с результатами записи во время сна или при повторных ЭЭГ [79]. Проведенная накануне депривация сна также усиливает активирующий эффект гипервентиляции и фотостимуляции.

Запись во время сна. Увеличение возможности выявления ЭН при записи ЭЭГ во время сна было озвучено в ранних отчётах Гиббсов, а дальнейшие исследования расширили эти представления [70, 72, 215]. Так, ЭЭГ, записанная во время сна, выявляет ЭН более чем у 40% пациентов с эпилепсией, в случаях, когда ЭЭГ, записанная во время бодрствования, не обнаруживает их. Существуют препараты, которые могут быть использованы для скорейшего засыпания. Не найдено ни одного подтверждения того, что спонтанный сон более эффективен для



выявления ЭН, чем сон под воздействием препаратов, хотя седативные лекарственные средства и могут повлиять на фоновую активность ЭЭГ.

Морфология и выраженность ЭН на ЭЭГ в значительной степени зависят от характера эпилептического синдрома и стадии сна во время регистрации. Эпилептиформные нарушения височной локализации чаще встречаются в фазу non-REM сна, чем в период бодрствования или в фазу REM сна, но до сих пор нет четкого представления, насколько влияет на их появление глубокий или поверхностный характер сна [151, 214]. При синдроме Уэста глубокие фаза сна провоцируют появление гипсаритмии, тогда как сон с быстрым движением глаз (rapid eye movement - REM) часто способствует приведению ЭЭГ к норме. Представленность медленной спайк-волновой активности, нарушений в центрально-височной области, комплексов острая-медленная волна частотой 3 Гц также увеличивается при регистрации ЭЭГ в более глубоких фазах сна. Более того, активирующие свойства сна могут быть настолько значимыми при диагностике некоторых эпилептических синдромов, что многие специалисты считают запись ЭЭГ во время сна обязательной. Особенно это касается диагностики синдрома Уэста и эпилептических спазмов, синдромов Леннокса-Гасто и Ландау-Клеффнера, эпилепсии с центрально-височными пиками. В противоположность этому, пароксизмальная спайк-волновая активность при ювенильной миоклонической эпилепсии никогда не регистрируется во время сна, а специфическим способом ее провокации является как раз внезапное принудительное пробуждение от сна.

Повысить возможность выявления ЭН можно также путем размещения дополнительных электродов на скальпе, что особенно актуально для эпилепсий височной локализации. Назофарингеальные, истинно передневисочные, сфеноидальные электроды – все они находятся ближе к передней височной доле, нежели электроды F7/F8, расположенные по системе монтажа «10-20». В нескольких исследованиях были проведены сравнения в отношении того, как часто височные ЭН можно зарегистрировать при помощи этих дополнительных электродов. Результаты показали, что ЭН височной локализации были выявлены в 43-59% случаев при стандартном электродном покрытии, в 57-69% - при использовании назофарингеальных электродов, в 81-90% - при истинно передневисочных электродах, и в 75-100% - при сфеноидальных [103, 124, 205, 241]. Максимальное количество артефактов при этом было отмечено в записи с назофарингеальными электродами. Исходя из соотношения выявляемость/артефакты, большинство исследователей рекомендовали отдавать предпочтение истинно передневисочным электродам. Сфеноидальные электроды оптимальны во время проведения

нейрохирургических операций, но они редко используются во время обычных ЭЭГ. Орбитофронтальные и назоэтмоидальные электроды помогают записывать нарушения, исходящие из лобных отделов головного мозга, но, к сожалению, неизвестна частота выявления ЭН с их использованием в случае не обнаружения изменений при стандартной электродной схеме «10-20».

Пароксизмальные нарушения на ЭЭГ представляют собой группу колебаний ритма, резко отличающуюся по структуре и амплитуде от фоновой активности, внезапно появляющуюся и исчезающую. Такие нарушения, как правило, имеют продолжительность от долей секунды до нескольких секунд. Термин обычно используется для характеристики эпилептиформных паттернов.

Эпилептиформная активность – это регистрация волн или комплексов, характерных для эпилепсии вне приступа, тогда как эпилептическая активность – это регистрация эпилептиформных изменений на ЭЭГ, зафиксированные одновременно с приступом.

К межприступным эпилептиформным изменениям на ЭЭГ относятся:

- пики (спайки);
- острые волны;
- комплексы пик – медленная волна;
- гипсаритмия.

Пики (спайки) – острые колебания с длительностью волны от 40 до 80 миллисекунд. Их амплитуда может достигать сотен микровольт.

Острая волна представляет собой колебания заостренной формы длительностью от 80 до 200 миллисекунд. Их амплитуда может также достигать сотен микровольт.

Комплексы «пик-медленная волна» (или «острая-медленная волна») представляют собой спайки или острые волны с последующей медленной волной. На ЭЭГ фиксируются в виде локализованных или генерализованных разрядов, представленность и амплитуда которых усиливается при гипервентиляции и фотостимуляции.

Генерализованные комплексы пик (острая)-медленная волна с частотой 3 комплекса в секунду обычно характеризуют абсансные формы эпилепсии и описываются как «типичные абсансы». Наличие на ЭЭГ при абсансах другой частоты пик-волновой активности характеризует их как атипичные абсансы, сопряженные, как правило, с менее благоприятным прогнозом.

Гипсаритмия представляет собой нерегулярную диффузную продолженную высокоамплитудную (более 300 мкВ) медленноволновую активность частотой 1-3 Гц без синхронизации между гемисферами, на фоне которой регистрируются мультирегиональные пики и острые волны. После первого года жизни постепенно исчезает, трансформируясь в другие виды патологической активности на ЭЭГ.

Дать точное определение эпилептиформных нарушений (ЭН) на ЭЭГ достаточно сложно, поэтому большинство эпилептологов сходятся на необходимости присутствия, по крайней мере, следующих критериев для установления эпилептиформного характера выявленных нарушений на ЭЭГ:

1. Изменения должны носить пароксизмальный характер и отличаться от фоновой активности.

2. Графические элементы должны иметь резкое изменение полярности в течение нескольких миллисекунд, что придаёт им характерные заостренные очертания.

3. Продолжительность элементов должна быть менее 200 миллисекунд. При этом Комитет по Терминологии различает спайки, чья продолжительность меньше 70 мсек, и острые волны, которые делятся от 70 до 200 мсек [61]. В то же время признается, что нет сведений, имеют ли эти различия клиническую ценность.

4. ЭН должны иметь физиологическую основу. Это означает, что ЭН регистрируются более чем одним электродом и имеют градиент амплитуды над разными участками головного мозга, что позволяет отличать их от артефактов. В то же время при некоторых ситуациях ЭН имеют крайне узкие области активности (например, у новорождённых и при доброкачественной эпилепсии с центрально-височными пиками).

### **Распространённость эпилептиформных нарушений у пациентов с эпилепсией.**

Специфичность - важная черта клинической полезности любого диагностического теста. Специфичность ЭН определена как число людей без диагноза эпилепсии, не имеющих ЭН на ЭЭГ. ЭН редко встречаются у людей без эпилепсии. Обнаружение этих изменений на ЭЭГ повышает вероятность развития эпилепсии, хотя и не в такой степени, как сочетание клинических пароксизмальных состояний с патологией, выявленной на ЭЭГ. Распространённость ЭН у здоровых людей варьирует в зависимости от многих факторов, среди которых - возраст, общее состояние здоровья, условия, при которых проходит запись ЭЭГ, и т.д. Если говорить о здоровых людях, то вероятность обнаружения ЭН на ЭЭГ более высокая у детей: 2,2-3,5%, несколько ниже – у взрослых: 0,2-0,5% [252].

Другую важную меру клинической полезности метода при проведении диагностических тестов представляет собой чувствительность. В случае поиска ЭН чувствительность может быть определена как уровень их распространённости у людей с диагнозом эпилепсия или судорожный синдром. На современном этапе было проведено множество исследований, посвященных изучению этой проблемы, что позволило сформулировать некоторые общепринятые выводы. В то же время существует множество факторов, влияющих на степень этой чувствительности, что также должно быть учтено при принятии клинических решений.

В трёх крупных рандомизированных исследованиях пациентов, поступивших на обследование и лечение в эпилептологические центры, первоначальная рутинная ЭЭГ выявила эпилептиформные нарушения у 29-55% пациентов [12, 104, 213]. В то же время проведение повторных ЭЭГ-исследований позволили увеличить это значение до 80-90% от числа всех обследованных. Примечательным является тот факт, что у 90% обследованных такие «находки» были выявлены только где-то к четвёртой ЭЭГ. Таким образом, если первая ЭЭГ позволяла зарегистрировать неспецифические нарушения без ЭН, то последующие ЭЭГ выявляли их с большей степенью вероятности.

Ретроспективное изучение пациентов с однократными судорогами, как и пациентов, у которых приём противосудорожных препаратов был прекращён, помогло определить число встречаемости ЭН при низкой частоте приступов. Оказалось, что от 12 до 50% таких пациентов имели ЭН, выявленные во время первых рутинных записей ЭЭГ. Неэпилептиформные нарушения были зарегистрированы у 4-45 % обследованных. Еще 43-74% пациентов имели нормальную ЭЭГ. Только в одном исследовании были изучены результаты повторных ЭЭГ у пациентов с единичными приступами. У 12% из них ЭН были обнаружены ещё во время первой ЭЭГ. Всем тем, у кого первые ЭЭГ-записи носили неэпилептиформный характер, электроэнцефалограмма была повторена, что позволило выявить ЭН еще у 14% обследованных; таким образом, суммарное значение числа ЭН составило 26% после двух последовательно проведенных ЭЭГ-исследований [257].

## Приложение 3. Нейровизуализационное исследование в диагностике эпилепсии

---

Современные методы нейровизуализации играют важную роль в диагностике и лечении пациентов с эпилепсией. Они обеспечивают получение высокоточных анатомических и метаболических данных в отношении эпилептического очага и способствуют корректной диагностике отдельных эпилептических расстройств. Нейровизуализационные технологии прямо и косвенно расширили наше понимание основных патофизиологических процессов, связанных с эпилепсией.

### **Компьютерная томография**

При проведении компьютерной томографии (КТ) используется ионизирующее излучение, которое может генерировать отличный контраст твердых тканей на сканах с умеренно хорошим разрешением изображений мягких тканей. Достоинствами КТ являются его низкая стоимость, скорость, доступность, легкость в использовании, которые обеспечивают относительную надежность данного метода как средства получения изображений для большинства пациентов.

Хотя значимость КТ для пациентов с эпилепсией снизилась ввиду появления МРТ, КТ по-прежнему является методом выбора для исследования пациентов с эпилепсией и приступами при определенных условиях. В период новорожденности и грудном возрасте при проведении КТ с высокой точностью определяются кровоизлияния, инфаркты, грубые пороки развития, патология желудочковой системы и поражения, в основе которых лежит кальцификация участков головного мозга. У детей старшего возраста и взрослых КТ является методом выбора в до- и послеоперационном периоде с целью выявления остро возникающих состояний (кровоизлияние, гидроцефалия, серьезные структурные изменения). КТ обладает высокой чувствительностью для обнаружения определенных видов патологии больших полушарий головного мозга, такой, как туберозный склероз, синдром Штурге-Вебера (энцефалотригеминальный ангиоматоз) или очаговый инфаркт. Однако в комплексной оценке состояния структур головного мозга КТ имеет низкую чувствительность из-за низкого разрешения в области височной ямки. В связи с этим определить посредством КТ такая распространенная эпилептическая патология, как МТС (мезиальный темпоральный склероз), не представляется возможным.

В соответствии с рекомендациями ПЛАЕ по нейровизуализации КТ является методом выбора диагностики у пациентов с эпилепсией при недоступности проведения МРТ. При КТ у 50% пациентов с эпилептогенными структурными повреждениями аномалии (такие как опухоли небольшого размера и сосудистые мальформации) могут быть не обнаружены. В связи с этим пациентам с фармакорезистентными формами эпилепсии при отсутствии выявления патологии на КТ должно проводиться МРТ-исследование [62, 235, 78, 83, 68].

### **Магнитно-резонансная томография**

МРТ является методом выбора в обследовании пациентов с эпилепсией. Преимуществами МРТ можно считать использование неионизирующего излучения, высокую чувствительность и более высокую специфичность в сравнении с КТ, мультиплоскостную возможность визуализации, улучшенную контрастность мягких тканей, а также высокую анатомическую разрешающую способность. Чувствительность МРТ в обнаружении нарушений у больных эпилепсией зависит от патологического субстрата эпилепсии, аппарата МРТ и опыта врача, интерпретирующего результаты обследования. Стоит отметить, что МТС и опухоли небольших размеров являются распространенными причинами эпилепсии у взрослых, а врожденные пороки развития головного мозга, приводящие к развитию эпилепсии - наиболее распространенной патологией грудных детей и маленьких детей.

Патологические субстраты эпилепсии, выявляемые при проведении МРТ-исследования:

1. Пороки развития головного мозга
2. Опухоли
3. Гиппокампальный склероз
4. Пренатальные и перинатальные повреждения, сопровождаемые деструкцией ткани головного мозга
5. Нейрокожные заболевания
6. Воспалительные процессы
7. Инфекционные процессы
8. Метаболические нарушения
9. Сосудистые мальформации
10. Травматические повреждения
11. Дегенеративные заболевания
12. Послеоперационные структурные повреждения и нарушения

Наиболее распространенной причиной труднокурабельной височной эпилепсии является МТС, который характеризуется атрофией

гиппокампа и наличием глиоза в СА1, СА3, СА4 субполях гиппокампа. До появления МРТ данная нозологическая форма не диагностировалась до проведения оперативного вмешательства либо патологоанатомической секции. МРТ может обнаруживать эту аномалию с высокой чувствительностью и специфичностью при потере от 50% нейронов гиппокампа. При склерозе гиппокампа при проведении МРТ обнаруживается (1) атрофия гиппокампа, (2) усиление сигнала на T2-взвешенных изображениях или в FLAIR-режиме (режим инверсии-восстановления с редукцией сигнала от свободной жидкости) и/или (3) снижение сигнала в режиме инверсии-восстановления. Выявление этих нарушений следует также проводить с модификацией методов МРТ-визуализации, которые включают коронарные срезы под углом, полученные перпендикулярно продольной оси структур гиппокампа. Исследования показали, что такая комбинация методов высокочувствительна и обеспечивает диагностику МТС у более чем 90% страдающих данной патологией пациентов.

Исследования показывают, что МТС как структурная аномалия тканей головного мозга может формироваться в результате комбинации различных повреждающих факторов, включая генетическую предрасположенность, травматические повреждения, длительную некупируемую патологическую активность клеток височной доли. В связи с этим МТС может сочетаться с другой патологией головного мозга, такой как порэнцефалия и кортикальная дисплазия. Кроме того, исследования показали, что атрофию гиппокампа можно увидеть в ассоциации с атрофией миндалевидного тела, свода мозга и зрительного бугра в различных комбинациях. Это привело к появлению следующей классификации МТС: простой МТС, МТС с паралимбической атрофией и МТС, связанный с иной патологией головного мозга.

МРТ также является методом выбора в обследовании больных с пороками развития головного мозга. МРТ может точно определить диффузные пороки, такие как лиссэнцефалия и перивентрикулярная узловую гетеротопия. Посредством проведения МРТ также выявляются гемимегалэнцефалия, шизэнцефалия и фокальная подкорковая гетеротопия. Согласно данным многочисленных исследований, фокальная кортикальная дисплазия является наиболее распространенным пороком развития у детей с невисочными эпилептическими приступами. Эти нарушения часто локализуются в центральной и прецентральной областях коры головного мозга. Нарушения при этом могут варьировать от выраженной корковой дисплазия до едва заметных пороков развития коры головного мозга. МРТ-признаки часто представлены аномалиями коры головного мозга с нарушением архитектуры серого и белого вещества и

толщины коры. Несколько менее распространенным вариантом при парциальной эпилепсии у детей является фокальная полимикрогирия. Поражения могут быть локализованы в любой доле головного мозга, но чаще они располагаются в перисильвальной и роландической областях. Необходимо иметь в виду, что наличие патологически маленьких извилин на МРТ может создавать впечатление картины утолщенной коры головного мозга; использование в такой ситуации тонких T1 - взвешенных изображений может помочь в обнаружении маленьких извилин и неравномерности внутренней и внешней поверхностей коры, типичных для данного состояния. И, наконец, среди врожденных пороков развития головного мозга, приводящих к развитию эпилепсии и выявляемых посредством МРТ, распространены туберозный склероз (мультифокально) и одно- или двусторонние проявления синдрома Штурге-Вебера либо других нейрокожных синдромов (синдром недержания пигмента, нейрофиброматоз типа 1 и т.д.)

Ранние диффузные или фокальные деструктивные повреждения вещества головного мозга представляют собой еще одну крупную группу патологии, лежащей в основе эпилептического процесса. Проявления, выявляемые посредством МРТ, зависят от типа и времени воздействия патологического фактора. Так, ранние повреждения (первые 6 месяцев беременности) приводят к развитию порэнцефалии. На поздних сроках беременности, а также в перинатальном и постнатальном периодах воздействие повреждающего агента приводят к возникновению энцефаломалиции или улегиирии (лобарный склероз). Энцефаломалиция может быть диффузной (например, при аноксических повреждениях головного мозга) или локализованной в зоне ветвей мозговых артерий.

В случае нормального результата МРТ с высокой разрешающей способностью у пациента с эпилепсией свойства изображения могут быть улучшены путем использования объективных компьютеризированных методов для выявления ряда тонких аномалий. Часть таких методов находится в процессе разработки, в том числе усреднение изображения, использование поверхностных катушек, магнитов для создания сильных магнитных полей (3-7 тесла), криволинейной поверхности, или статистической карты с использованием нормативной базы данных строения головного мозга.

МРТ протоколы для пациентов с эпилепсией должны включать в себя T1 - взвешенный и T1-2 - сагиттальный режимы обследования. В общем, T1-изображения обеспечивают оптимальную анатомическую картину, а T2-изображения обеспечивают лучшую чувствительность для водо- и железо-содержащих поражений. Для полноты исследования должна быть получена объемная последовательность изображений с



выходом 1 - до 1,5 мм без пробелов. Такая последовательность является чрезвычайно полезной для изучения структур гиппокампа и обнаружения небольших участков фокальной корковой дисплазии. Изображения могут быть реконструированы в любой плоскости с несколькими углами в течение относительно короткого времени. Полезным является также использование режима инверсия-восстановление, обеспечивающего улучшенную контрастность T1 - взвешенных изображений, а также FLAIR-режима, с учетом его отличного T2-контраста с редукцией сигнала от свободной жидкости (ликвора) [165, 113, 107, 179, 129].

### **Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)**

ОФЭКТ стала использоваться в исследовании и диагностике эпилептических приступов в течение последних десяти лет. ОФЭКТ более доступна, чем позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), и значительно дешевле последней; оба эти метода имеют значение в обследовании кандидатов для хирургического лечения эпилепсии.

Были опубликованы многочисленные исследования с использованием динамических и статических методов ОФЭКТ в приступном и межприступном состоянии при височной эпилепсии. Иктальные сканы при височной эпилепсии точно локализуют эпилептогенный фокус. Многочисленные исследования показали фокальное повышение перфузии у до 90% пациентов с височной эпилепсией и очень небольшое число пациентов с сомнительными результатами. Иктальные паттерны переменны, но стабильно выявляются два типа. Наиболее распространенный паттерн состоит из односторонней глобальной височной гиперперфузии с относительным уменьшением перфузии в других областях коры в ипсилатеральном и контралатеральном полушариях. Другой паттерн представлен гиперперфузией, ограниченной областью мезиальных височных структур. Он, как правило, связан со снижением боковой (латеральной) корковой перфузии или относительной гипоперфузией в височном неокортексе. По сравнению с межприступными исследованиями, наблюдается феномен «переключения». В отношении межиктального сканирования корреляционные исследования показали, что примерно 50% пациентов с демонстрируют межприступную гипоперфузию в соответствующей эпилептогенной височной области. Тем не менее, от 5 до 10 % пациентов могут продемонстрировать гипоперфузию в противоположной височной области, что приводит к ложному предположению о латерализации процесса. Хотя интериктальные исследования могут подтвердить латерализацию у пациентов с четкой МРТ и электроэнцефалографическими нарушениями, эти исследования, как

правило, излишние, следовательно, не являются экономически эффективными. Тем не менее, интериктальные сканирования могут быть использованы в качестве базовых исследований для сравнения иктальной или постиктальной ОФЭКТ при обследовании отдельных пациентов.

В отношении других видов эпилептического процесса ОФЭКТ вероятность получения достоверных результатов в межприступном периоде значительно ниже. Так, исследования показали наличие двусторонних или плохо локализованных зон гипоперфузии у 30% пациентов с невисочными типами эпилепсии. Напротив, иктальная ОФЭКТ при невисочной эпилепсии является достаточно эффективной. В нескольких исследованиях сообщалось об обнаружении локализации гиперперфузии при проведении иктальной ОФЭКТ у 70-90% пациентов с лобно-долевой эпилепсией. Стоит отметить, что вероятность получения достоверного результата напрямую зависит от длительности приступа и наиболее высока при его продолжительности более 20 секунд.

Иктальная ОФЭКТ может также быть полезна для изучения парциальных приступов с вторичной генерализацией. При височной эпилепсии, можно увидеть гиперперфузию ипсилатеральных базальных ганглиев. Это коррелирует с клиникой дистонической ригидности верхней конечности с противоположной стороны. При невисочной эпилепсии паттерны распространения являются более сложными. Например, при мезиальных и дорсолатеральных лобных приступах в зону активации часто вовлечены ипсилатеральные или двусторонние области базальных ганглиев и контрлатеральная область мозжечка [63, 142, 244, 208].

### **Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)**

ПЭТ используется в исследовании пациентов с эпилепсией около 15 лет. В большинстве исследований, проводимых в межприступном периоде, в качестве контрастного вещества используется введение 2-дезоксиглюкозы (ФДГ). При височной эпилепсии интериктальные исследования демонстрируют гипометаболические области в эпилептогенных регионах. Такие данные выявляются примерно у 80 % пациентов с височной эпилепсией. Тем не менее, стоит учитывать тот факт, что обнаруженные при проведении ПЭТ изменения являются более обширными, чем структурные и ЭЭГ-нарушения, и могут вовлекать ипсилатеральные супрасильвиевую и теменную области. В связи с этим установленная в последние годы высокая чувствительность МРТ в выявлении МТС и другой патологии височной доли у кандидатов для хирургического лечения уменьшила роль ПЭТ в предоперационном обследовании таких пациентов, однако при нормальных данных МРТ ПЭТ может быть полезна для определения локализации процесса.

ПЭТ обладает высокой чувствительностью у новорожденных и детей грудного возраста с фокальными приступами и предполагаемым пороком развития головного мозга, в особенности касательно инфантильных спазмов, сопровождаемых фокальными изменениями на ЭЭГ. В случае обнаружения участка с метаболическим расстройством, соответствующего области нарушений на ЭЭГ, хирургическое лечение является эффективным в борьбе с приступами и улучшает прогноз психомоторного развития пациента. Была также описана роль ПЭТ при других эпилептических синдромах детского возраста. Так, при синдроме Леннокса-Гасто ПЭТ, согласно проведенным исследованиям, демонстрирует метаболические паттерны, подчеркивая неоднородность данного синдрома. У пациентов с синдромом Штурге-Вебера ПЭТ может обеспечить точное измерение степени вовлечения (поражения) головного мозга, особенно в течение первого года жизни [63, 64, 209].

### **Новые методы и виды исследований с получением изображения**

В последние годы в исследовании пациентов с эпилепсией разрабатываются и применяются новые методы нейровизуализации. Эти методы включают в себя магнитно-резонансную спектроскопию (МРС), магнитно-резонансную релаксометрию (МРР), функциональную магнитно-резонансную томографию (ФМРТ), рецепторную ПЭТ и магнитную энцефалографию (МЭГ). Следует отметить, однако, что для детей, страдающих эпилепсией, доступно лишь ограниченное число представленных выше исследований.

МРС может обеспечить неинвазивное биохимическое измерение специфических метаболитов головного мозга. При эпилепсии применяются два основных метода данного обследования. <sup>31</sup>P или фосфор-спектроскопия предназначена для измерения обмена фосфолипидов и макроэргических фосфатных соединений. Исследования, проведенные у пациентов с эпилепсией, продемонстрировали последовательные нарушения, происходящие в эпилептогенной области и характеризующиеся аномальным соотношением фосфокреатина и неорганических фосфатов. Однако чувствительность данного метода невысока. <sup>1</sup>H-спектроскопия выявляет нарушения обмена N-ацетил-аспартата (НАА), компонентов митохондрий нейронов, креатина и холина у пациентов с эпилепсией. Некоторые исследователи обнаружили последовательные нарушения в соотношении НАА/креатинин, соответствующие эпилептогенному фокусу при височной и невисочной видах эпилепсии, а также увеличение концентрации лактата в постиктальном состоянии в эпилептогенной височной доле. Снижение

НАА, вероятно, представляет собой результат дисфункции нейронов; значимость же других результатов остается неясной.

МРР применяется для более детальной оценки аномальных T1 и T2 сигналов при эпилепсии. Согласно мировым данным, при склерозе гиппокампа о наличии визуально оцениваемой гиперинтенсивности T2-взвешенного сигнала от сообщается в 50-65% случаев. Для повышения чувствительности при обнаружения патологии гиппокампа сообщалось об использовании такого способа, как время релаксации T2, в качестве количественного измерения патологической ткани в сером веществе гиппокампа. Примерно у 80 % пациентов с височной эпилепсией отмечено аномальное ипсилатеральное время T2 релаксации и у до 30 % (при двустороннем гиппокампальном склерозе) - нарушения значения времени T2-релаксации в контралатеральной гиппокампальной области в дополнение к ипсилатеральным отклонениям. Использование T2-релаксометрии в других областях коры находится в стадии изучения.

ФМРТ как метод исследования у пациентов с эпилепсией применяется в предварительном периоде внутричерепной операции для создания карты функциональных областей коры головного мозга и способствовал выделению таких зон, как речевая, моторная и зрительная области с высокой точностью. В нескольких исследованиях продемонстрирована возможность выполнения исследования вызванных спайков при комбинации ФМРТ и ЭЭГ с целью высокоточной локализации патологического очага в структурах головного мозга.

Метод ПЭТ с использованием специфических лигандов к нейрорецепторам также способствовал углублению в изучении некоторых особенностей эпилептического процесса. Исследования  $\mu$ -опиатных рецепторов в соединении с 11C - карфентанилом показали увеличение связывания в боковом (латеральном) неокортексе у пациентов с височной эпилепсией без вовлечения мезиального височного участка. Кроме того, исследования маркированных бензодиазепинов с применением 11C - флумазенила, центрального антагониста бензодиазепиновых рецепторов, показали, уменьшение связывания указанных веществ в эпилептогенном фокусе. Совсем недавно была продемонстрирована возможность идентифицировать эпилептогенные туберсы у пациентов с туберозным склерозом посредством проведения ПЭТ с применением  $\alpha$ -метилтриптофана. Данный метод впоследствии может использоваться с целью уточнения локализации эпилептогенного очага при рассмотрении варианта хирургического лечения эпилепсии.

МЭГ (магнитная энцефалография) – это запись магнитных полей, генерируемых внутринейрональными электрическими токами. Магнитный источник изображения (МИИ) (общий термин обозначения средств МЭГ)

- это сочетание локализации источника МЭГ с одновременно регистрируемым анатомическим изображением (в большинстве случаев МРТ). Данный метод применяется при предоперационной локализации эпилептического очага (то есть для локализации источника эпилептиформных разрядов, сопоставимого со спайками или острыми волнами, описанными на ЭЭГ) и для локализации стимула, вызванного нормальной функцией нейронов (аналогично вызванным потенциалам) с целью отображения расположения соматосенсорной и моторной зон при предоперационном планировании удаления опухоли или резекции других поражений. Отображение речевой и других когнитивных зон находится в стадии разработки и является весьма перспективным направлением [143, 93, 162, 126, 128].

### **Практическое применение методов нейровизуализации при эпилепсии.**

Не всем пациентам с эпилепсией показано проведение нейровизуализационного обследования. Так, считается, что нейровизуализация может не проводиться пациентам с четко определенными идиопатическими генерализованными эпилепсиями, такими как типичная детская абсанс-эпилепсия или доброкачественная идиопатическая парциальная эпилепсия с центрально-височными спайками. Тем не менее, имеются сведения о пациентах с кажущимися генерализованными эпилепсиями или с доброкачественными парциальными приступами, у которых обнаружены структурные аномалии при проведении КТ или МРТ. В практической эпилептологии необходимость проведения нейровизуализационного обследования зависит от особенностей клинического течения и наличия атипичных признаков заболевания. Пациентам же с симптоматическими генерализованными или парциальными приступами структурное нейровизуализационное исследование должно быть проведено в обязательном порядке. Так как МРТ намного превосходит КТ в выявлении структурных повреждений, предполагается, что МРТ должна быть процедурой выбора при оценке пациентов с приступами, особенно при выявлении очаговых неврологических симптомов или фокальных изменений на ЭЭГ. Кроме того, МРТ показана, если приступы сохраняются при наличии ранее нормальной КТ или отмечается прогрессирование неврологической симптоматики. Повторное МРТ также показано в период от 2 до 5 лет в контексте ранее нормальной МРТ при сохранении приступов [209].

### **Общее представление о противэпилептической терапии.**

Отправной точкой в разработке противэпилептической терапии можно считать 1850 год, когда впервые в истории с целью лечения эпилепсии, рассматривавшейся как заболевание, связанное с патологическим сексуальным возбуждением, были применены содержащие бром лекарственные препараты. Спустя 60 лет, в 1910 году, была доказана противэпилептическая активность фенобарбитала (ФБ), использовавшегося до тех пор исключительно в качестве успокоительного и снотворного средства и ставшего (вкуче с препаратами, разработанными позже на его основе) на довольно длительный период препаратом первой линии в лечении эпилептических расстройств. Только в 1940 году была обнаружена эффективность такого ПЭП, как фенитоин (ФТ), который заменил ФБ в качестве основного средства в лечении парциальных и вторично-генерализованных приступов. Затем, в 1968 году, в качестве ПЭП был утвержден карбамазепин (КБЗ), а в 1974 году была доказана его наибольшая эффективность в терапии парциальных приступов. С 1958 года в качестве препарата первого выбора для лечения типичных абсансов использовался этосуксимид. Препараты вальпроевой кислоты (ВПК), являющиеся на сегодняшний день одним из наиболее используемых ПЭП в терапии идиопатических эпилептических процессов (в особенности тех, для которых свойственен генерализованный характер приступов), начали применяться в 60-х годах XX века. А в 90-х годах XX века были разработаны принципиально новые препараты, такие как ламотриджин, окскарбазепин, топирамат, габапентин и леветирацетам, обладающие хорошей эффективностью, более редкими токсическими эффектами и лучшей переносимостью. Перечисленные ПЭП в настоящее время применяются, как правило, в виде дополнительной терапии либо препаратов второго выбора; возможность их назначения в качестве монотерапии и препаратов первого выбора, за небольшим исключением (ламотриджин при типичных абсансах), находится в стадии научных исследований и испытаний [175].

### **Основы механизма действия ПЭП.**

Для эффективного использования всего имеющегося в клинической практике спектра ПЭП важно знать механизм их действия и основы прикладной фармакокинетики.

В развитие эпилептического приступа вовлечены многие структуры центральной нервной системы (нейроны, ионные каналы, рецепторы, глия) и происходящие в них процессы возбуждения и торможения. В основе механизма действия ПЭП лежит модификация данных процессов посредством влияния на вышеперечисленные структуры в сторону преобладания процессов торможения, что в свою очередь снижает эпилептогенную активность в клетках головного мозга (рис. 1). Таким образом, динамическая цель контроля нейрональной эпилептической активности – это достижение определенного баланса между факторами, вызывающими возбуждающий постсинаптический потенциал (ВПСП) и тормозящий постсинаптический потенциал (ТПСП).

В соответствии с основным механизмом действия различных ПЭП на нейрональные рецепторы, ионные каналы и нейротрансмиттеры они могут быть сгруппированы в определенные блоки (таб. 1). Следует иметь в виду, что некоторые ПЭП оказывают свое влияние посредством реализации нескольких механизмов действия, а также то, что существуют ПЭП, механизм действия которых в настоящее время до конца не изучен [175].

### **Блокаторы натриевых каналов.**

Генерация потенциала действия в аксональном волокне, приводящая к передаче нервного импульса, осуществляется через натриевые каналы. Каждый натриевый канал может находиться в трех состояниях:

1. Состояние покоя, во время которого канал допускает проход натрия в клетку по градиенту концентрации; когда большинство потенциал-зависимых натриевых каналов находится в таком состоянии, аксональное волокно готово к проведению нервного импульса.

2. Активированное состояние (фаза поляризации), при котором канал допускает увеличенный приток натрия в клетку при участии К-Na-АТФ-азы; данное состояние отражает непосредственное проведение нервного импульса.

3. Инактивированное состояние (фаза гиперполяризации), при котором канал не допускает проход натрия в клетку; иначе это состояние называется «рефрактерным периодом» и отражает неспособность натриевого канала к восприятию и передаче нервного импульса, а в ситуации, когда большинство каналов аксонального волокна находятся в таком состоянии – и неспособность аксонального волокна к распространению нервного импульса на другие нервные клетки.

Основной механизм действия таких ПЭП, как карбамазепин и фенитоин, направлен на блокаду потенциал-зависимых натриевых каналов, то есть на удержание их в инактивированном состоянии, что в

конечном итоге приводит к выраженному снижению возможности нейронов головного мозга к генерации и передаче импульса, в особенности в тех участках, где такие импульсы возникают и распространяются с избыточной (патологической) частотой.

### **Блокаторы кальциевых каналов.**

Кальциевые каналы в нейронах головного мозга представлены в трех формах: L-типа, N-типа, и T-типа (типы каналов различаются по пороговым значениям мембранного потенциала, при котором происходит их активация). Основная функция потенциал-зависимых кальциевых каналов состоит в создании частичной деполяризации мембраны нейроцитов посредством тока ионов кальция внутрь клетки, что приводит к возможности более быстрого развития потенциала действия в аксональном волокне (так называемая медленная деполяризация мембраны). Таким образом, в норме кальциевые каналы играют роль так называемых «регуляторов скорости» ритмичной деятельности определенных структур головного мозга (в частности, таламуса). При блокаде кальциевых каналов происходит замедление биоэлектрической активности клеток головного мозга за счет снижения скорости проведения нервных импульсов по аксональным волокнам. Так, например, этосуксимид широко используется в терапии приступов типа *petit mal*, оказывая свой эффект посредством блокады T-кальциевых каналов в таламических структурах, ответственных за возникновение данного вида эпилептической активности.

### **Усилители эффектов ГАМК.**

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) как один из основных тормозных нейромедиаторов ЦНС взаимодействует с двумя типами рецепторов, расположенных на пре- и постсинаптических мембранах: ГАМК-A и ГАМК-B. При взаимодействии ГАМК с ГАМК-A-рецептором на постсинаптической мембране нейронов активируются хлорные каналы и происходит ток ионов хлора в клетку, что приводит к увеличению отрицательного заряда мембраны внутри клетки и, как следствие, к снижению способности данного участка нейрона к генерации и распространению потенциала действия и соответственно возбуждающего нервного импульса. ГАМК-B-рецепторы расположены на пресинаптической мембране нейрона и осуществляют свою деятельность посредством связи с калиевыми каналами. При активации данного вида рецепторов возникает продолжительный ток ионов калия внутрь клетки, что приводит к блокаде высвобождения возбуждающих нейромедиаторов.

Усиление эффектов ГАМК посредством ПЭП (таких, как



бензодиазепины, барбитураты, вигабатрин) может осуществляться несколькими способами:

1. Прямая активация ГАМК-А рецепторов;
2. Блокада межсинаптического захвата (re-uptake) ГАМК;
3. Ингибирование метаболизма ГАМК ГАМК-трансаминазой;
4. Стимуляция синтеза ГАМК из глутамата путем его декарбоксилирования (и соответственно опосредованного снижения концентрации глутамата – возбуждающего нейромедиатора ЦНС).

### **Блокаторы эффектов глутамата.**

Глутамат является одним из основных возбуждающих нейромедиаторов ЦНС. При активации глутаматом соответствующих рецепторов, в частности, альфа-амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионовая кислота (АМПК), N-метил-D-аспартат (NMDA) и других, происходит активация потенциал-зависимых натриевых и кальциевых каналов и неспецифических калиевых каналов, что приводит к усилению проведения нервных импульсов по аксональным волокнам. Такие ПЭП, как леветирацетам и топирамат, в качестве основного механизма своего действия проявляют антагонистическую по отношению к глутамату активность, блокируя воспринимающие его рецепторы.

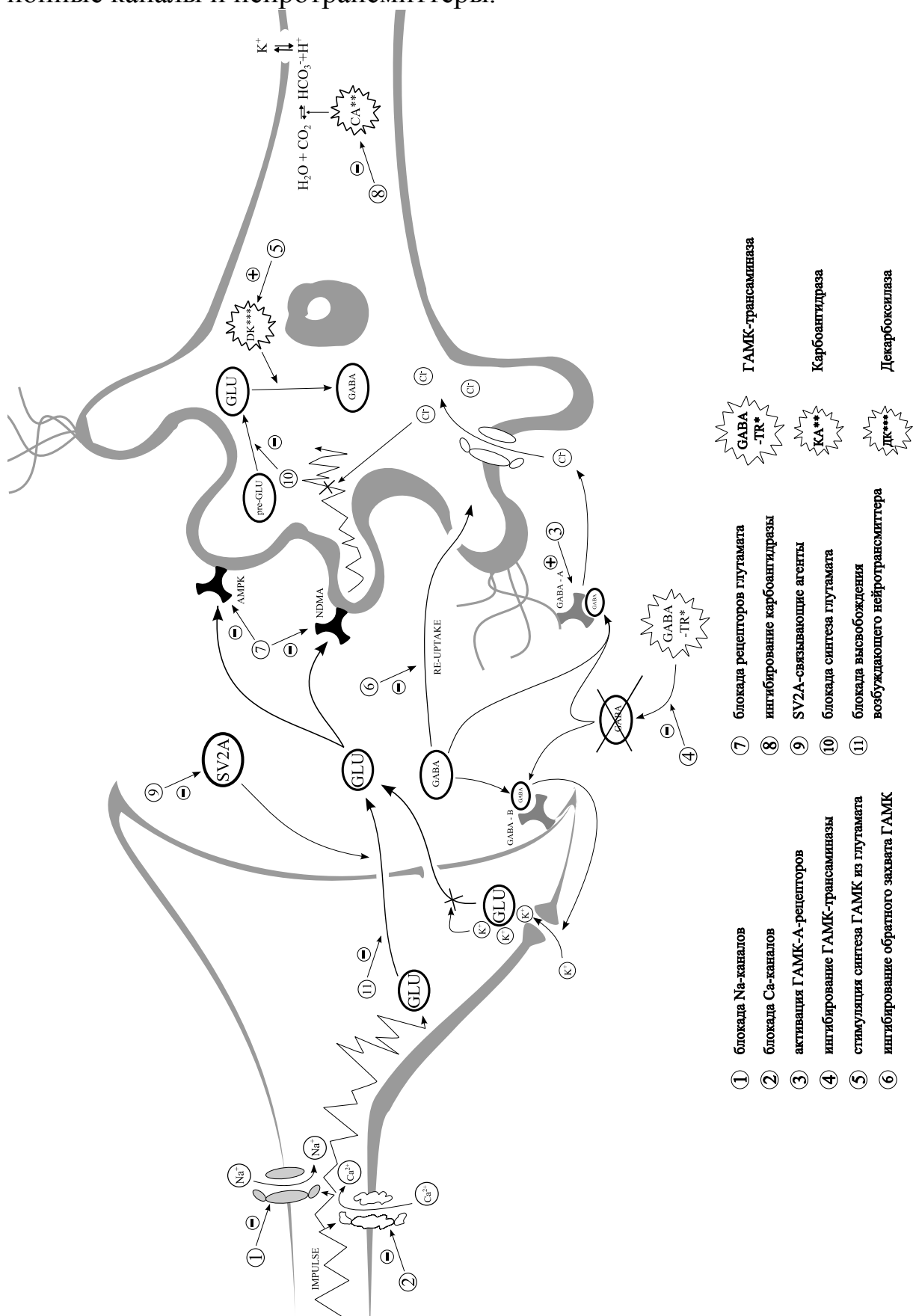
### **Ингибиторы карбоангидразы.**

При ингибировании фермента карбоангидразы в клетках головного мозга происходит увеличение внутриклеточной концентрации ионов водорода, что приводит к снижению рН и элиминации ионов калия во внеклеточное пространство. Результатом данного процесса становится удлинение фазы гиперполяризации, и, как следствие, снижение возбудимости нервных клеток. Наиболее известным ингибитором карбоангидразы является ацетазоламид (диакарб), однако данный препарат используется в лечении эпилептических приступов весьма ограничено. В определенной степени этот механизм действия, хотя и в меньшей степени, чем у диакарба, присутствует у топирамата и зонисамида.

### **SV2A-связывающие агенты.**

В последнее время множество научных исследований посвящено изучению функций обнаруженного в различных структурах головного мозга синаптического везикулярного протеина 2А (SV2А). Считается, что SV2А стимулирует высвобождение кальций-зависимых возбуждающих нейротрансмиттеров [273]. Определено, что одним из механизмов противоэпилептической активности леветирацетама является связывание SV2А.

Рис.1. Механизмы влияния различных ПЭП на нейрональные рецепторы, ионные каналы и нейротрансмиттеры.



**Таблица 1. Патологические точки приложения влияния на эпилептогенез различных противоэпилептических препаратов.**

ПЭП	Блокада Na-каналов	Блокада Ca-каналов	Активация ГАМК-А-рецепторов	Ингибция ГАМК-трансаминазы	Стимуляция синтеза ГАМК	Ингибция ГАМК-uptake	Блокада рецепторов глутамата	Ингибция карбангидразы	Связывание SC2A	Блокада синтеза глутамата	Блокада высвобождения глутамата
карбамазепин	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
фенитоин	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
фосфенитоин	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
окскарбазепин	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
эскарбазепин	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
этосуксимид	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
примидон	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-
зонисамид	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-
клобазам	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
клоназепам	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
фенобарбитал	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-
леветирацетам	-	+	-	-	-	-	+	-	+	-	-
фелбамат	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
препараты вальпроевой кислоты	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
топирамат	+	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-
лакосамид	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ламотриджин	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
вигабатрин	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
габапентин	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-
тиагабин	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
перампанел	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
прегабалин	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+

## **КАРБАМАЗЕПИН**

Карбамазепин (КБЗ) - один из наиболее широко используемых ПЭП в мировой эпилептологической практике. Он считается препаратом первой линии в терапии фокальных (в том числе криптогенных и симптоматических) и генерализованных тонико-клонических приступов (последнее – с определенными допусками на аггравацию). Основным механизмом действия КБЗ является блокада потенциал-зависимых натриевых каналов и предотвращение таким образом распространения патологической биоэлектрической импульсации. Изначально данный препарат применялся исключительно для лечения невралгии тройничного нерва, и его противоэпилептические свойства были обнаружены случайно. Одобрен к применению в качестве ПЭП с 1974 г.

Карбамазепин – это кристаллическая субстанция, нерастворимая в воде. Данная субстанция является нестабильной, что снижает ее биодоступность до 50% от изначальной. Около 75-85% препарата находится в связанном состоянии с протеинами плазмы; свободная фракция препарата составляет таким образом 20-24% от общей его концентрации в плазме. В спинномозговой жидкости концентрация карбамазепина составляет 17% - 31% от исходной. Метаболизм КБЗ происходит в печени с образованием метаболитов: активного - карбамазепин-10,11-эпоксид и малоактивного - 9-гидрокси-метил-10 карбамоилакридан.

Поскольку карбамазепин обладает способностью оказывать стимулирующее действие на собственный метаболизм (в основном, за счет фракции карбамазепин-10,11-эпоксид), в первый месяц приема данного препарата период его полувыведения в 1,5 раза короче, чем при последующем длительном употреблении (в среднем период полувыведения КБЗ у взрослых составляет 5-26 часов, у детей – 3-32 часа; максимальная концентрация препарата в крови определяется в течение 4-8 часов от момента приема). Стоит также иметь в виду, что карбамазепин индуцирует активность системы печеночного цитохрома Р-450 и посредством такой индукции ускоряет метаболизм других ПЭП.

Препараты карбамазепина выпускаются в виде суспензии, сиропа, таблеток (100 мг, 200 мг, 400 мг) и ректальных суппозиторий. Существуют также таблетированные формы КБЗ пролонгированного действия.

Побочные эффекты, связанные с передозировкой карбамазепина, проявляются в виде головокружения, диплопии, нарушения зрения, тошноты и атаксии, а в редких случаях могут наблюдаться такие нарушения со стороны кроветворной системы, как апластическая анемия, агранулоцитоз, тромбоцитопения и синдром Стивенса-Джонсона.

Увеличение концентрации печеночных ферментов как проявление транзиторной асимптомной токсичности КБЗ отмечается у 5-10% пациентов; серьезные гепатотоксические эффекты встречаются в исключительных случаях.

Некоторые препараты (в частности, макролидные антибиотики, изониазид, хлорамфеникол, блокаторы кальциевых каналов) ингибируют цитохром Р-450, который участвует в метаболизме карбамазепина, тем самым вызывая повышение его концентрации.

В свою очередь карбамазепин стимулирует метаболизм трициклических антидепрессантов, оральных контрацептивов, циклоспорина А и варфарина. Стоит учитывать, что концентрация любого препарата, который метаболизируется посредством цитохрома Р-450, при одновременном приеме с карбамазепином будет снижаться ввиду стимулирующего влияния КБЗ на данный фермент.

## **ФЕНИТОИН**

Фенитоин нашел широкое применение в моно- и сочетанной терапии фокальных и вторично-генерализованных приступов, эпилептического статуса, эпилептических энцефалопатий. В основе действия фенитоина лежат два механизма: блокада потенциал-зависимых натриевых каналов и – в несколько меньшей степени – блокада кальциевых каналов и секвестрация ионов кальция в межсинаптическом пространстве.

Фенитоин – это кристаллическая жирорастворимая и щелочь-растворимая порошкообразная субстанция. Абсорбция осуществляется в тонком кишечнике (в желудке препарат не абсорбируется ввиду низкой кислотности).

Биодоступность пероральных форм фенитоина составляет примерно 95%, максимальная концентрация препарата в крови определяется через 4-12 часов после приема *per os*. Белки плазмы связывают фенитоин на 70-95%. Через гематоэнцефалический барьер проходит около 50% препарата. Метаболизм фенитоина сходен с таковым у карбамазепина и происходит в печени при помощи системы цитохрома Р-450 (при этом фенитоин, как и карбамазепин, оказывает мощное стимулирующее действие на продукцию цитохрома). Метаболиты фенитоина неактивны и выводятся из организма почками (период полувыведения составляет 7-42 часа).

Препараты фенитоина выпускаются в форме капсул (25 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг), суспензии (30 мг/5 мл, 125 мг/5 мл) и раствора для инъекций (250 мг/5 мл). Кратность приема составляет 1-2 раза в день.

Одним из основных недостатков фенитоина являются вызываемые им серьезные побочные эффекты. Долговременный прием фенитоина ассоциируется с остеопорозом; кроме того, фенитоин оказывает

повреждающее действие на мозжечковую и вестибулярную системы, вызывая появление нистагма и атаксии, а также некоторое общее угнетающее действие на ЦНС. Среди менее серьезных, но более распространенных побочных эффектов фенитоина отмечаются тошнота и рвота, сыпь, реакции гиперчувствительности немедленного типа, головные боли, дефицит витамина К, гормональная дисфункция и гипоплазия костного мозга.

Другой недостаток фенитоина лежит в спектре его взаимодействия с другими лекарственными средствами (в особенности, другими ПЭП) при их одновременном приеме. Причинами данного недостатка являются его высокое сродство к белкам плазмы крови и использования для метаболизма печеночного фермента цитохрома Р 450. Так, непредсказуемой в каждом индивидуальном случае является взаимное влияние на концентрацию при одновременном приеме фенитоина и карбамазепина ввиду их конкуренции за ферменты печени, участвующие в их метаболизме. Вальпроат (ВПК) при одновременном приеме с фенитоином повышает концентрацию последнего в плазме крови за счет конкурентного связывания с белками плазмы и ингибирования метаболизма фенитоина. Также концентрацию фенитоина повышают изониазид, циметидин, хлорамфеникол, дикумарол и сульфаниламиды; противоположным влиянием (снижение концентрации фенитоина в крови) обладают такие препараты, как вигабатрин и амиодарон.

Сам фенитоин оказывает ингибирующее влияние на такие лекарственные препараты, как этосуксимид, фелбамат, примидон, тиагабин и фенобарбитал, дикумарол, варфарин, глюкокортикостероиды и многие другие; при одновременном применении фенитоина с хлорамфениколом и квинидином концентрация в плазме крови последних повышается.

## **ФОСФЕНИТОИН**

Натрия фосфенитоин - препарат для парентерального (внутривенного и внутримышечного) приема, активным метаболитом которого является фенитоин, и обладающий лучшей переносимостью и более широким профилем безопасности (меньшим количеством и выраженностью побочных эффектов). Максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается через 30 минут после введения; период полувыведения фосфенитоина составляет 15 минут. Основным недостатком данного ПЭП является его высокая стоимость.

Фосфенитоин назначается при терапии эпилептического статуса и в качестве кратковременного курсового применения при недоступности перорального пути приема фенитоина.

## **ОКСКАРБАЗЕПИН**

Оскарбазепин (ОКСК) – сравнительно недавно разработанный усовершенствованный аналог карбамазепина, обладающий лучшей переносимостью и меньшим количеством лекарственных взаимодействий. В настоящее время данный ПЭП в ряде стран считается одним из препаратов первого выбора в терапии эпилептических расстройств, особенно у детей [38, 96, 219]. Оскарбазепин сходен с карбамазепином по механизму своего действия: в основе его противоэпилептических свойств лежит способность блокировать потенциал-зависимые натриевые каналы. Данный препарат одобрен для моно- и сочетанной терапии парциальных и вторично-генерализованных приступов, однако имеется указание на негативное влияние (усугубление приступов) при миоклонических приступах и абсансов.

Связываемость окскарбазепина с белками плазмы составляет 38%; при этом препарат легко преодолевает гематоэнцефалический барьер. Метаболизм ОКСК, как и вышеописанных препаратов, осуществляется при помощи ферментов печени, а выведение – при помощи почек. Максимальная концентрация окскарбазепина в крови достигается через 4 часа от момента приема, а период полураспада составляет 8-10 часов.

Доступные для применения формы ОКСК - таблетки (150 мг, 300 мг, 600 мг), рекомендованная частота приема – дважды в сутки.

Наиболее известные побочные эффекты, отмечаемые при применении окскарбазепина - сонливость, головная боль, головокружение, сыпь, гипонатремия, набор веса, желудочно-кишечные расстройства и алоpecia; при передозировке ОКСК наблюдаются повышенная утомляемость, головные боли, головокружение и атаксия, в редких случаях – идиосинкразические реакции.

## **ЭСЛИКАРБАЗЕПИН**

Эсликарбазепина ацетат (аптиом) – это препарат, являющийся прекурсором окскарбазепина. Применение данного препарата показано в качестве дополнительной терапии при вторично-генерализованных приступах у взрослых.

В случае одномоментного приема эсликарбазепина с карбамазепином либо фенитоином, индуцирующими повышенную секрецию печеночного цитохрома Р 450, может потребоваться повышение дозы данного ПЭП.

Среди известных побочных эффектов при применении эсликарбазепина наиболее часто встречаются головокружение, сонливость, тошнота, головные боли и диплопия.

## ЛАМОТРИДЖИН

Ламотриджин (ЛТД) – это химическое соединение триазина, которое по своей структуре является относительно новой разработкой в сфере ПЭП. Одобрен к применению с 1994 г [69, 161]. Ламотриджин в виде комбинированной терапии (с возможным последующим переходом на монотерапию) эффективен при парциальных и вторично-генерализованных тонико-клонических приступах, а также при первичных генерализованных приступах (в т.ч. типичных и атипичных абсансах), тонических/атонических приступах и синдроме Леннокса-Гасто. В некоторых исследованиях данный препарат показал свою эффективность при миоклонических судорогах, за исключением тяжелой инфантильной миоклонической эпилепсии. Неоднозначны данные по его влиянию на течение ювенильной миоклонической эпилепсии.

Основной механизм действия ламотриджина – блокада потенциал-зависимых натриевых каналов; менее выраженным противозепилептическим механизмом действия ЛТД является его способность к ингибированию эффектов глутамата.

При пероральном приеме ламотриджин имеет биодоступность, близкую к 100%, достигая при этом максимальных значений концентрации в плазме крови через 1-3 часа от момента приема препарата. ЛТД слабо растворим в этаноле и воде и поэтому недоступен в формах для парентерального применения. Связываемость ламотриджина с белками плазмы крови составляет 55%, период полувыведения - 24-41 час. Препарат метаболизируется печенью и выводится почками. Для ламотриджина характерна аутоиндукция при применении в высоких дозах.

Концентрация ламотриджина увеличивается при одновременном применении с препаратами вальпроевой кислоты (ВПК). Комбинированная терапия ламотриджина с вальпроатами имеет более выраженный противозепилептический эффект; однако при этом также увеличиваются риски развития кожных реакций. Ламотриджин не индуцирует и не ингибирует печеночные ферменты; тем не менее, препараты, индуцирующие печеночные ферменты могут сокращать период полувыведения ламотриджина от 23 до 14-16 часов.

Ламотриджин доступен в таблетках (25 мг, 50 мг, 100 мг, 150 мг и 200 мг) и принимается дважды в день.

В отличие от большинства применяемых ПЭП, для применения ламотриджина отмечены немногочисленные побочные эффекты со стороны ЦНС. Основным побочным эффектом, ассоциированным с приемом данного препарата, является кожная реакция; она развивается у 5% пациентов и связана в большинстве случаев с быстрым нарастанием



дозы ЛТД, при этом тяжелые реакции в виде синдрома Стивенса-Джонсона развиваются только в 0.1% случаев. Среди других встречающихся при применении ламотриджина побочных эффектов отмечены головная боль, атаксия, диплопия, психоз, тремор, реакции гиперчувствительности, сонливость/бессонница.

### **ЗОНИСАМИД**

Зонисамид (ЗНС) был синтезирован в 1974 г. Данный препарат по своей химической структуре ближе не к другим ПЭП, а к антибиотикам группы сульфаниламидов с рН-зависимой водорастворимостью [45, 141, 150]. Зонисамид был одобрен как средство дополнительной терапии у пациентов с парциальными приступами в возрасте старше 12 лет ввиду хорошей переносимости, значимого процента снижения приступов по данным международных исследований (в особенности в отношении абсансов и миоклонических приступов – в частности, при ювенильной миоклонической эпилепсии), долгого периода полувыведения (и соответственно возможности применения один раз в сутки) и отсутствия сложностей по части взаимодействия с другими ПЭП.

Основной механизм действия зонисамида – блокада потенциал-зависимых натриевых каналов и ингибирование возбуждающих нейротрансмиттеров; дополнительным механизмом служит способность ЗНС блокада кальциевых каналов Т-типа. Кроме того, зонисамид обладает нейропротекторным и мембраностабилизирующим действием за счет способности элиминировать с поверхности нейронов свободные радикалы.

При пероральном применении зонисамид быстро и полностью абсорбируется, достигая максимальной концентрации в плазме крови за 2-4 часа. У данного препарата отмечается относительно большой период полувыведения – около 60 часов, высокое сродство к связыванию с красными кровяными клетками и 40%-ую связываемость с белками плазмы крови.

Частично метаболизируясь печенью (до 70%), зонисамид, как и вышеописанные ПЭП, использует систему цитохрома Р-450 (при этом индукции данной ферментной системы не отмечается). Метаболиты зонисамида биологически неактивны, а 35% препарата выводится с мочой в неизменном состоянии.

Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты, отмечаемые при применении зонисамида – головокружение, анорексия, головная боль, атаксия, потеря ориентации, речевые нарушения, замедление умственных реакций, раздражительность, тремор и набор веса. Стоит отметить, что описанные побочные эффекты в значительной степени нивелируются при

постепенном (небыстром) наращивании дозы препарата. При применении ЗСМ отмечаются также сонливость и утомляемость, а в редких случаях – провокация мочекаменной болезни. Важным является уточнение наличия в анамнезе у пациентов медикаментозной аллергии на антибиотики сульфаниламидового ряда перед назначением зонисамида (в случае наличия такого анамнеза назначение препарата не рекомендуется).

Фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и препараты вальпроевой кислоты сокращают период полувыведения зонисамида с 63 часов до 27-46 часов, снижая таким образом концентрацию препарата в крови; при этом сам зонисамид не влияет на уровень концентрации вышеупомянутых препаратов.

## **ЛАКОСАМИД**

Лакосамид (ранее известный как эрлосамид) является относительно новым ПЭП (одобрен к применению с 2008 года), применяемым в моно- (в реанимации и интенсивной терапии при купировании бессудорожного эпилептического статуса) и комбинированной терапии вторично-генерализованных приступов наравне с фенитоином, карбамазепином и препаратами вальпроевой кислоты.

Лакосамиду присущ недавно выявленный механизм действия – селективная блокада потенциал-зависимых натриевых каналов в участках их повышенной активности без влияния на данный вид ионных каналов в других участках. [82]. Считается, что таким образом данный препарат взаимодействует исключительно с нейрональными структурами, вовлеченными в процесс эпилептогенеза, не влияя при этом на остальные.

При пероральном приеме, как и при внутривенном, биодоступность лакосамида близка к 100%. Максимальная концентрация препарата в плазме достигается примерно через 1-4 часа после приема, а период полувыведения составляет примерно 13 часов. Лакосамид имеет минимальное сродство к белкам плазмы крови (< 15%), не влияет на синтез печеночного фермента цитохрома Р-450 и не взаимодействует с другими АЭП [74]. Таким образом, данный препарат обладает хорошим фармакокинетическим профилем.

Среди побочных эффектов лакосамида наиболее часто встречаются головокружение, головная боль, тошнота и диплопия.

## **КЛОБАЗАМ**

Клобазам используется в качестве ПЭП для терапии широко спектра эпилептических синдромов с 1975 г. Основным механизмом действия клобазамы является активация ГАМК-А-рецепторов на постсинаптической мембране нейронов, а дополнительными – снижение проводимости ионов

кальция и – в некоторой степени – блокада натриевых каналов. Для клобазама также свойственен мягкий анксиолитический эффект.

Клобазам нерастворим в воде; по этой причине он доступен только в пероральных формах выпуска, при этом его биодоступность составляет около 90%, а связываемость с белками плазмы крови – около 83%. Время достижения максимальной концентрации клобазама в плазме - 1-4 часа. Период полувыведения препарата находится в пределах 10-50 часов, при этом стоит иметь в виду, что клобазам метаболизируется оксидацией в печени до норклобазама – метаболита с длительным периодом полувыведения (т.е. 50 ч), однако его противоэпилептический эффект неясен. Уровень норклобазама в плазме крови в среднем в 10 раз выше, чем уровень клобазама, при средней терапевтической дозе препарата. Для клобазама не зафиксировано примеров значимого лекарственного взаимодействия.

Основным недостатком клобазама является развитие толерантности при его длительном применении. Ввиду данной его особенности клобазам рекомендуется для кратковременной терапии и – в особых случаях – для профилактики. Среди побочных эффектов, общих для всех препаратов бензодиазепинового ряда, наиболее часто встречается седация, несколько реже - головокружение, атаксия, нечеткость зрения, диплопия, раздражительность, депрессия, мышечная утомляемость, слабость. Очень редко могут отмечаться реакции идиосинкразии, но фатальных случаев при этом не зафиксировано.

## **КЛОНАЗЕПАМ**

Клоназепам – один из первых синтезированных препаратов бензодиазепинового ряда, используемых в лечении эпилептических приступов, в особенности сопровождающихся перемежающимся тревожным расстройством. Данный ПЭП является препаратом выбора при миоклонических судорогах и субкортикальном миоклонусе, однако используется и при парциальных и генерализованных приступах. Клоназепам эффективен в терапии эпилептического статуса, однако в комбинированной терапии рефрактерных форм эпилепсии используется редко ввиду наличия характерных для всех препаратов бензодиазепинового ряда выраженного седативного эффекта и быстрого развития толерантности.

Основным механизмом действия клоназепама является активация ГАМК-А-рецепторов на постсинаптической мембране нейронов. Важным является тот факт, что данный препарат имеет наибольшее в сравнении с другими препаратами бензодиазепинового ряда количественное и качественное сродство к ГАМК-А-рецептору.

Клоназепам в виде форм перорального применения имеет биодоступность 80%. Максимальная концентрация препарата в плазме крови отмечается через 1-4 (8) часа от момента его поступления в организм, но может быть задержано до 8 часов. Связываемость клоназепама с белками плазмы - 86%, ввиду выраженных жирорастворимых свойств данный ПЭП легко преодолевает гематоэнцефалический барьер.

Клоназепам метаболизируется при помощи ферментов печени. Метаболиты клоназепама не обладают антиэпилептической активностью. Препарат имеет период полувыведения от 20 до 80 часов и низкую скорость клиренса (примерно 100 мл/ мин у взрослых). Почками выводится менее 0.5% препарата.

Важным недостатком применения клоназепама является наличие у данного препарата выраженного синдрома отмены, проявляющегося индукцией эпилептического статуса либо увеличением частоты и выраженности приступов, а также такой психиатрической симптоматикой, как бессонница, тревога, психоз и тремор.

Клоназепам доступен в форме таблеток по 0.5 мг, 1 мг и 2 мг и растворе для внутривенного введения. Рекомендовано постепенное наращивание дозы данного препарата при его назначении.

Основной побочный эффект клоназепама, как и в случае с клобазамом – седация, даже на низких дозах препарата. При этом переносимость клоназепама в детском возрасте гораздо лучше, чем во взрослом, поэтому он чаще используется именно в педиатрической практике. Клоназепам также может вызывать другие типичные для препаратов бензодиазепинового ряда побочные эффекты (например, атаксию, гиперактивность, беспокойство, раздражительность, депрессию, сердечно-сосудистую или респираторную недостаточность); в младшем детском возрасте может также отмечаться гиперсаливация. Отмечены единичные идиосинкразические реакции.

## **ФЕНОБАРБИТАЛ**

Фенобарбитал (ФБ)– один из наиболее часто назначаемых ПЭП 20-го века как средство с высокой эффективностью и широким спектром действия отношении парциальных и генерализованных приступов. В настоящее время фенобарбитал по-прежнему является препаратом первого выбора в лечении эпилептического статуса, однако ввиду его побочных эффектов (таких как выраженный седативный эффект и снижение интеллектуальной деятельности) он вторичен в лечении парциальных и вторично-генерализованных тонико-клонических приступов. Тем не менее, данный

ПЭП широко используется в развивающихся странах из-за своей низкой стоимости.

Основным механизмом действия фенобарбитала является его стимулирующее влияние на ГАМК-А-рецепторы, что увеличивает длительность открытия хлорных каналов. Также ФБ оказывает влияние на проводимость натрия и калия и приток кальция и подавляет эффекты глутамата.

Фенобарбитал – мощный индуктор печеночных микросомальных энзимов (в частности, цитохрома Р 450). Биодоступность пероральных и парентеральных форм препарата составляет 80-100%; максимальная концентрация препарата в плазме отмечается через 1-3 часа. Связываемость ФБ с протеином плазмы - 40-60%. После в/в введения фенобарбитал проникает в головной мозг через 6-12 минут, а при развитии эпилептического статуса ввиду ускорения кровообращения и развития ацидоза данный процесс ускоряется в разы.

Фенобарбитал имеет очень длительный период полувыведения (около 75-120 часов); у детей младшей возрастной группы этот период гораздо дольше и составляет до 400 часов. Метаболизм ФБ осуществляется при помощи ферментов печени, выводится препарат почками. При этом стоит учитывать, что метаболизм фенобарбитала ингибируется фенитоином, препаратами вальпроевой кислоты, фелбаматом и декстропроксифеном, а препараты-индукторы печеночных ферментов (например, рифампин) снижают уровень концентрации фенобарбитала. Из-за сильной индукции печеночных энзимов фенобарбитал ускоряет метаболизм эстрогена, стероидов, варфарина, карбамазепина, диазепама, клоназепама и препаратов вальпроевой кислоты.

Фенобарбитал доступен в следующих формах выпуска: таблетки по 15 мг, 30 мг, 50 мг, 60 м и 100 мг; эликсиры (15 мг/мл) и инъекции (200 мг/мл). При длительном применении ФБ может развиваться синдром отмены в виде возобновления приступов либо увеличения их частоты и выраженности, в связи, с чем рекомендуется как постепенное наращивание дозы, так и медленная отмена в течение нескольких недель или даже месяцев.

Как уже указывалось ранее, наиболее часто (особенно в детском возрасте) встречается такой серьезный побочный эффект фенобарбитала, как когнитивные и поведенческие нарушения (замедление психомоторных реакций, слабая концентрация, депрессия, раздражительность и атаксия), а также седация, которая выражена наиболее ярко в начале терапии. При долговременном приеме фенобарбитала могут в редких случаях наблюдаться огрубение черт лица, дефицит фолатов, мегалобластическая анемия, остеомалация.

## **ПРИМИДОН**

Примидон – ПЭП, активным метаболитом которого является фенобарбитал. Данный препарат применяется при парциальных и вторично-генерализованных приступах в качестве второй линии; доказана эффективность невысоких доз примидона в терапии эссенциального тремора.

Примидон доступен в формах для перорального применения (таблетки 50 мг и 250 мг и суспензия 250 мг/5 мл; 250 мг примидона эквивалентно 60 мг фенобарбитала). Биодоступность препарата приближается к 100% с достижением максимальной концентрации в плазме крови через 3 часа. Примидон связывается с белками плазмы на 25%, период полувыведения - 5-18 часов (в отличие от самого фенобарбитала, период полувыведения которого, как было указано выше, составляет 75-120 часов). Примидон метаболизируется в печени системой энзимов цитохрома Р 450, в связи с чем он подвержен воздействию индукторов печеночных энзимов, включая и сам фенобарбитал.

Основными побочными эффектами примидона являются сильная седация, головокружение и тошнота в течение первых недель применения препарата, в связи с чем рекомендуется постепенное длительное наращивание дозы, а также другие побочные эффекты, присущие фенобарбиталу.

## **ЭТОСУКСИМИД**

Этосуксимид – ПЭП группы сукцинимидов. Механизм действия изучен недостаточно. Полагают, что этосуксимид повышает порог возникновения эпилептических припадков, угнетая синаптическую передачу посредством блокады потенциал-зависимых кальциевых каналов Т-типа. Данный препарат также оказывает анальгезирующее действие при невралгии тройничного нерва, уступая по эффективности карбамазепину.

При пероральном применении абсорбция быстрая и практически полная. Максимальная концентрация этосуксимида в плазме крови у взрослых составляет 2-4 ч, у детей - 3-7 ч, связывание препарата с белками незначительное. Метаболизируется в печени. T<sub>1/2</sub> у взрослых - 56-60 ч, у детей - 30-36 ч. Выводится почками, до 20% этосуксимида - в неизменном виде.

Основными побочными эффектами этосуксимида являются атаксия, головокружение, сонливость, головная боль, икота, эозинофилия, анорексия, тошнота, рвота, спазмы в желудке, агранулоцитоз, апластическая анемия, лейкопения, панцитопения.

При одновременном применении этосуксимида с препаратами вальпроевой кислоты возможно увеличение концентрации этосуксимида и

уменьшение концентрации ВПК в плазме крови, с галоперидолом - изменения вида и/или частоты эпилептических припадков и значительное уменьшение концентрации галоперидола в плазме крови, с карбамазепином, примидоном, фенитоином, фенobarбиталом - уменьшение концентрации этосуксимида в плазме крови.

### **ТИАГАБИН**

Тиагабин (ТГБ) был введен в клиническую практику в качестве ПЭП в 1998 г. Данный препарат считается средством второй линии в комбинированной терапии парциальных и вторично-генерализованных приступов.

Основным механизмом действия тиагабина является ингибирование обратного захвата ГАМК в межсинаптической щели.

Тиогабин – жирорастворимый препарат, вследствие чего он обладает способностью легко преодолевать гематоэнцефалический барьер. Пероральная биодоступность ТГБ составляет примерно 96%, а время достижения максимальной концентрации в плазме крови - примерно 1 час от момента перорального приема. Повторный максимум концентрации тиагабина в плазме крови наблюдается через 12 часов после приема препарата; считается, что это может быть связано с энтерогепатической циркуляцией. Препарат активно связывается с протеинами плазмы (связуемость достигает 96%). Метаболизируется ТГБ в основном печенью посредством системы цитохрома Р-450. Период полувыведения тиагабина в плазме находится в пределах 3.8-4.9 часов.

Тиагабин вызывает некоторое снижение препаратов вальпроевой кислоты при их одновременном применении; при этом сами препараты вальпроевой кислоты, а также цитимедин и эритромицин не оказывают влияние на концентрацию тиагабина в плазме крови.

Наиболее серьезные побочные эффекты тиагабина – головокружение, астения, нервность, тремор, диарея, подавленное настроение и эмоциональная лабильность. Среди других побочных эффектов отмечены сонливость, головные боли, ненормальные мысли, абдоминальные боли, фарингит, атаксия, потеря ориентации, психоз и кожная сыпь.

### **ВИГАБАТРИН**

Вигабатрин (ВГБ) – ПЭП, разработанный в 1970-х и являющийся близким структурным аналогом ГАМК. Данный препарат очень эффективен в лечении инфантильных спазмов, особенно у пациентов с туберозным склерозом; поэтому при такой разновидности приступов он является препаратом первого выбора во многих странах. Вигабатрин менее эффективен в терапии первичных генерализованных тонико-

клонических приступов, а также может усугублять миоклонические приступы и абсансы. Как и в случае с тиагабином, при применении ВГБ зафиксированы случаи провокации абсансного эпилептического статуса.

В основе механизма действия данного препарата лежит его способность необратимо связываться с ГАМК-трансаминазой и посредством количественного превосходства ГАМК над ферментом, его расщепляющим, создавать повышение внеклеточной концентрации ГАМК [158, 240].

Вигабатрин обладает хорошей растворимостью в воде, быстро абсорбируется после перорального приема и имеет биодоступность около 100%. Время достижения максимальной концентрации препарата в плазме крови составляет примерно 2 часа, и около 10% от концентрации в плазме крови ВГБ обнаруживается в цереброспинальной жидкости.

Вигабатрин выводится почками (до 95%) с периодом полувыведения 4-7 часов. Вигабатрин не индуцирует активность печеночных ферментов, однако способен снижать концентрацию фенитоина в плазме на 25%.

Наиболее часто встречающийся побочный эффект вигабатрина - вялость. Среди других побочных эффектов отмечены нейропсихические симптомы, (такие как депрессия, ажитация, потеря ориентации, психоз). Возможно развитие нарушения поля зрения. Некоторые умеренно выраженные побочные эффекты могут отмечаться только в начале терапии (усталость, головная боль, головокружение, набор веса, тремор, диплопия). Крайне редко при назначении ВГБ встречаются реакции гиперчувствительности немедленного типа и идиосинкразические иммунологические побочные эффекты.

## **ГАБАПЕНТИН**

Габапентин (ГБП) используется в высоких дозах в лечении парциальных и вторично-генерализованных тонико-клонических приступов, но неэффективен при миоклонусе и при большинстве других генерализованных судорожных приступов. Примечателен тот факт, что данный препарат также применяется при мигренозных головных болях и некоторых других болевых неврологических синдромах.

Габапентин разрабатывался как ПЭП, имеющий сходную с ГАМК структуру; однако впоследствии было установлено, что данный препарат не имеет сродства к ГАМК-рецепторам. Тем не менее, посредством неизученного на данный момент механизма ГБП увеличивает концентрацию ГАМК во внеклеточном пространстве, а также ингибирует ферментативную последовательность синтеза глутамата, снижая его концентрацию в тканях головного мозга [22, 191]. Кроме того, габапентин имеет неярко выраженное сродство к кальциевым каналам в неокортексе и



области гиппокампа и таким образом способен оказывать на данный вид каналов некоторый ингибиторный эффект, оказывая противозащитное и анальгетическое действие.

Габапентин хорошо растворим в воде и обладает биодоступностью около 60%; стоит учитывать, что большие дозы ГБП могут сокращать собственную биодоступность до 35%. Максимальная концентрация габапентина в плазме крови достигается через 2-4 часа от момента приема, при этом препарат хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Габапентин не связывается с протеинами плазмы, не метаболизируется и не индуцирует печеночные ферменты. Он выводится в неизменном состоянии при помощи почек (период полувыведения препарата составляет 5-9 часов) и не имеет фармакокинетических лекарственных взаимодействий.

Габапентин доступен в следующих формах выпуска: капсулы 100 мг, 300 мг, 400 мг и 600 мг и таблетки 800 мг. Данный препарат обладает хорошей переносимостью, а его побочные эффекты (сонливость, головокружение, атаксия, тремор, аллергическая сыпь, нейтропения, патологические изменения на ЭЭГ) отмечаются только при применении высоких доз.

### **ПРЕГАБАЛИН**

Прегабалин одобрен к применению с 2004 года в качестве комбинированной терапии парциальных приступов. Как и габапентин, данный препарат может применяться при мигренозных головных болях и некоторых других болевых неврологических синдромах.

Прегабалин является аналогом нейротрансмиттера ГАМК, обладающий анальгезирующим, антиконвульсантным и анксиолитическим эффектом [46]. Тем не менее, несмотря на аналогичную с ГАМК структуру, прегабалин не активен на ГАМК-рецепторах [251]. Ни прегабалин, ни габапентин не изменяют концентрацию ГАМК в тканях головного мозга [81].

Габапентин и прегабалин, связывающиеся с альфа- и дельта-протеином, предположительно посредничают функциональным эффектам, которые эти протеины оказывают на кальциевые потоки в активированных нейронах и на стимулированный выброс возбуждающего нейротрансмиттера [73]. Такой эффект – сокращенный выброс возбуждающих нейротрансмиттеров и пептидных нейромодуляторов при гипервозбуждении мембраны - является условием медиации анальгезирующего, анксиолитического и антиконвульсантного эффектов [47].

Биодоступность прегабалина при пероральном приеме достигает 90%,

препарат хорошо абсорбируется и достигает максимальной концентрации в плазме крови через 1.5 часа. Данный препарат не связывается с белками плазмы крови и свободно преодолевает гематоэнцефалический барьер, выводится из организма преимущественно (до 90%) при помощи почек и не имеет фармакокинетических лекарственных взаимодействий.

Прегабалин относительно хорошо переносится, хотя его применение и ассоциировано с некоторыми побочными эффектами – головокружением, сонливостью, сухостью во рту, отеками, набором веса и снижением концентрации внимания, особенно при назначении высоких доз препарата.

## **ПРЕПАРАТЫ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ**

Препараты вальпроевой кислоты (ВПК) - одни из самых широко используемых ПЭП в мире, применяемые в качестве лекарственных средств первой линии при первичных генерализованных эпилепсиях, типичных абсансах, юношеской миоклонической эпилепсии, фотосенситивной эпилепсии и одобренные также для лечения парциальных приступов и инфантильных спазмов. Препарат используется в разных формах (например, натрия дивальпроат, магниевая или кальциевая соль и вальпромид), сходных по своей эффективности и безопасности.

Механизм действия ВПК изучен не до конца. Так, препараты вальпроевой кислоты усиливают функцию ГАМК посредством стимуляции ее синтеза, но такой эффект наблюдается только при высоких концентрациях вещества в плазме крови. Также была установлена способность ВПК модулировать (снижать активность) натриевых каналов в момент возникновения патологической импульсации в нейронах головного мозга [250, 264].

Препараты вальпроевой кислоты слабо растворимы в воде, но хорошо растворимы в органических растворителях. Натриевая соль вальпроевой кислоты высокорастворима в воде, в то время как кальциевая и магниевая соли в воде не растворяются. ВПК быстро и почти полностью абсорбируются с биодоступностью близкой к 100%. Максимальная концентрация препаратов в плазме крови достигается в течение 13 минут – 8 часов в зависимости от формы соединения после перорального приема, при этом связываемость с белками плазмы крови достигает 85-95%. Тканей мозга препараты вальпроевой кислоты достигают посредством активного насыщаемого транспортного процесса. ВПК метаболизируются в печени (96%) при помощи бета-оксидации и глюкуронизации. Менее 4% препаратов выводится с мочой в неизменном состоянии. Стоит отметить, что некоторые метаболиты

ВПК обладают гепатотоксическими свойствами. Период полувыведения препаратов из плазмы крови составляет 16 часов (при совместном применении с индуцирующими ферменты печени ПЭП – около 9 часов).

Препараты вальпроевой кислоты – сильные ингибиторы процессов оксидации и глюкуронизации в печени. Так, они увеличивают концентрацию в плазме крови свободных фракций фенитоина (при снижении общей концентрации фенитоина), фенобарбитала, эпоксида карбамазепина и ламотриджина. Он сокращает общий уровень фенитоина. Уровень ВПК снижается энзим-индуцирующими ПЭП и повышается фелбаматом и клобазамом.

Препараты вальпроевой кислоты доступны в форме таблеток 125 мг, 250 мг и 500 мг; капсулы 125 мг и 250 мг; таблеток и порошков пролонгированного действия 300 мг и 500 мг; сиропа 250 мг/5 мл и парентеральной форма для внутривенного введения.

Среди побочных дозозависимых эффектов ВПК отмечены тошнота, рвота, выпадение волос, тремор, седация, потеря ориентации, раздражительность и набор веса. Ввиду особенностей химической структуры препаратов вальпроевой кислоты они способны оказывать влияние на митохондриальный метаболизм, вызывая гипокарнитинемия, гипергликемию и гипераммонемия. В результате гипераммонемии может наступить сильная седация или даже кома, обычно при нормальных показателях функции печени. У пациентов со скрытым дефектом энзима цикла мочевины может развиваться энцефалопатия в результате острой гипераммонемии, что иногда может приводить к фатальному исходу. Данные препараты обладают также побочными эндокринными эффектами, включая острый панкреатит, резистентность к инсулину и изменение уровня половых гормонов, вызывающее ановуляторные циклы, аменорею и синдром поликистоза яичников. Наиболее тяжелым идиосинкразическим побочным эффектом ВПК является гепатотоксичность у пациентов младше 2 лет при политерапии. Стоит отметить, что формы пролонгированного действия обладают гораздо меньшим количеством проявления дозозависимых побочных эффектов ВПК.

### **ФЕЛБАМАТ**

Фелбамат – ПЭП с выраженным антиконвульсантным эффектом, направленным на различные виды приступов, однако его применение ограничено после появившихся сведений об индукции данным препаратом случаев апластической анемии и печеночной недостаточности и обосновано только в тех случаях, когда потенциальная польза превышает возможный риск. Дополнительным свойством фелбамата

является его нейропротекторное действие при гипоксически-ишемических повреждениях тканей головного мозга [269].

В основе механизма действия фелбамата лежит блокада NMDA-рецепторы глутамата и активных кальциевых каналов, а также моделирование (снижение) проводимости натриевого канала [187, 270].

Фелбамат хорошо абсорбируется при пероральном приеме, достигает максимальной концентрации в плазме через 1-4 часа от момента поступления в организм, связывается с протеинами плазмы на 20-25% и быстро преодолевает гематоэнцефалический барьер. Печень активно метаболизирует фелбамат посредством гидроксилирования и конъюгации. Около 40-49% дозы фелбамата обнаруживается в моче в неизменном виде. Период полувыведения фелбамата колеблется от 13 до 30 часов.

Комбинированное применение фелбамата с ПЭП, индуцирующими энзимы печени, сокращает период полувыведения данного препарата, однако увеличивает его концентрацию в плазме крови. Фелбамат также повышает уровень фенитоина и снижает уровень карбамазепина.

Фелбамат доступен в форме таблеток по 400 мг и 600 мг и суспензии 600 мг/5 мл.

Помимо вышеназванных побочных эффектов, при применении фелбамата могут отмечаться бессонница, потеря веса, тошнота, сниженный аппетит, сонливость, слабость, атаксия и летаргия.

## **ТОПИРАМАТ**

Топирамат - сильный антиконвульсант, структурно отличающийся от других ПЭП. Предшественником данного препарата является D-фруктоза и изначально он разрабатывался в качестве противодиабетического препарата, однако впоследствии на животных моделях был обнаружен выраженный противоэпилептический эффект. В настоящее время топирамат одобрен для приступов с парциальным началом и вторично-генерализованных тонико-клонических приступов, первичных генерализованных тонико-клонических приступов и синдрома Леннокса-Гасто. Данный ПЭП также эффективен как дополнительная терапия при фармакорезистентных генерализованных формах эпилепсии, включая юношескую миоклоническую и абсансную эпилепсию, и показан в качестве профилактики при мигренозных головных болях [102, 197, 226].

Топирамат обладает множественным механизмом противоэпилептического действия. Так, он проявляет свою активность посредством блокады потенциал-зависимых натриевых каналов, индуцирует повышенную активность ГАМК, ингибирует рецепторы глутамата AMPA и в дополнение является слабым

ингибитором карбоангидразы.

Топирамат быстро абсорбируется после перорального приема; биодоступность препарата близка к 100%. Максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается через 2 часа. Связываемость топирамата с протеинами плазмы составляет примерно 15%.

Только 15% топирамата метаболизируется печенью посредством системы микросомального фермента цитохрома Р-450, а большая часть препарата (85%) выводится с мочой в неизменном состоянии. Период полувыведения топирамата составляет 18-23 и не является дозозависимым.

Энзим-индуцирующие препараты (например, фенитоин и карбамазепин) снижают концентрацию топирамата в плазме крови примерно на 50%.; сам топирамат не оказывает влияния на концентрацию других ПЭП.

Топирамат доступен в таблетках 25 мг, 50 мг, 100 мг и 200 мг и капсулах 15 мг и 25 мг. Данный ПЭП нужно вводить на малых дозах и медленно титровать с целью предотвращения развития побочных эффектов.

Наиболее частые побочные эффекты, отмечающиеся при применении топирамата – атаксия, нарушение концентрации, анорексия, нервозность, потеря ориентации, головокружение, утомляемость, парестезия конечностей, сонливость, расстройство памяти, депрессия, образование камней в почках, агитация и нарушение речи. Вследствие анорексии, особенно характерной для детского возраста, может отмечаться потеря веса более чем на 10 кг, что приводит к необходимости отмены препарата. Стоит отметить, что большинство указанных побочных эффектов характерны только для начального периода применения топирамата и впоследствии ослабевают при продолжении терапии. Когнитивные нарушения чаще случаются на высоких дозах препарата при быстрой его титрации.

## **ПЕРАМПАНЕЛ**

Перампанел (файкомпа) был одобрен в октябре 2012 г. как антиконвульсантный препарат, применяемый в качестве дополнительной терапии приступов с парциальным началом (с вторичной генерализацией или без нее), а в июне 2015 г. – также для первично-генерализованных тонико-клонических приступов у взрослых и детей старше 12 лет.

По механизму своего антиконвульсантного действия перампанел - это бесконкурентный антагонист альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолэпропионовой кислоты (АМРА).

Информация по назначению перампанела включает предупреждение,

которое описывает серьезные и/или угрожающие жизни психиатрические и поведенческие побочные эффекты, включающие агрессию, враждебность, раздражительность, злобу и мысли криминального характера (угрозы убийства) [91]. Стандартные (неугрожающие) побочные эффекты включают головокружение, сонливость, головную боль, утомляемость и раздражительность.

### **ЛЕВЕТИРАЦЕТАМ**

Леветирацетам (ЛТЦ) – производное пирацетама (S-энантиомер пирролидон). Он был разработан в 1980-х для усиления когнитивных функций и как анксиолитик [57, 58, 184]. Уникальность леветирацетама состоит в том, что он неэффективен в классических моделях приступов, на которых исследуют возможную противосудорожную активность различных химических соединений. Данный препарат одобрен для терапии первично-генерализованных приступов и в целом генерализованных эпилептических форм.

Механизм действия леветирацетама на сегодняшний день в точности не установлен. Вероятно, данный препарат связывает специфический для тканей головного мозга синаптический везикулярный протеин SV2A, отвечающий за высвобождение кальций-зависимых возбуждающих нейротрансмиттеров, и таким образом препятствует возникновению и распространению эпилептической активности. Кроме того, ЛТЦ ингибирует высвобождение кальция и таким образом нивелирует его влияние на потенциал-зависимые кальциевые каналы.

Леветирацетам абсорбируется после перорального приема с биодоступностью примерно 100%. Максимальная концентрация препарата достигается приблизительно через 0.6-1.3 часа от момента приема препарата; при этом ЛТЦ не связывается с белками плазмы крови. Период полувыведения данного препарата составляет 6-8 часов. Леветирацетам частично метаболизируется в печени гидролизом ацетамидной группы (27%), не вовлекая при этом ферменты системы цитохрома P 450, а большая часть (66%) препарата выводится с мочой в неизменном состоянии.

Леветирацетам доступен в таблетках по 250 мг, 500 мг, 750 мг и 1000 мг. Также доступны растворы для внутривенного приема (применяются при urgentных состояниях).

Для леветирацетама не зарегистрировано значимых лекарственных взаимодействий. Данный препарат хорошо переносится; среди побочных эффектов наиболее часто отмечают сонливость, астения и головокружение.

Таблица 2. Формы выпуска и режим дозирования основных ПЭП.

ПЭП	Формы выпуска	Режим дозирования
Карбамазепин	суспензия, сироп, таблетки (100 мг, 200 мг, 400 мг), жевательные таблетки (100 мг, 200 мг), таблетки с пролонгированным действием (Тегретол XR; 100 мг, 200 мг, 400 мг), Карбатрол (200 мг, 300 мг) и ректальные суппозитории.	Стартовая доза 5 мг/кг/сут, установочная доза 10-25 мг/кг/сут. Частота приема – дважды в день.
Фенитоин	капсулы (25 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг), жевательные таблетки (50 мг), суспензия (30 мг/5 мл, 125 мг/5 мл) и раствор для инъекций (250 мг/5 мл)	Стартовая доза 5 мг/кг/сут, установочная доза 15 мг/кг/сут.
Окскарбазепин	таблетки (150 мг, 300 мг, 600 мг)	Стартовая доза у детей - 10 мг/кг/сут, с наращиванием до 30 мг/кг. У взрослых доза составляет от 600 мг/сут до 2400 мг/сут. Частота приема – дважды в день.
Ламотриджин	таблетки (25 мг, 50 мг, 100 мг, 150 мг и 200 мг) и жевательные таблетки (5 мг, 25 мг и 100 мг)	При монотерапии – стартовая доза 0,3 мг/кг/сут (2 нед), затем 0,6 мг/кг/сут (3-4 нед), установочная доза 1-10 мг/кг/сут. При применении в комбинации с ВПК стартовая доза 0.15 мг/кг с увеличением каждые 1-2 недели до 1-5 мг/кг. При применении в комбинации с ПЭП, индуцирующими ферменты печени, стартовая доза 0.6 мг/кг, а максимальная - 5-15 мг/кг. Частота приема – дважды в день.
Лакосамид	таблетки 50 мг, 100 мг, 150 мг и 200 мг, раствор для инъекций 10 мг/1 мл	Стартовая доза для монотерапии 100 мг с еженедельным увеличением по 50 мг до 150-200 мг. Стартовая доза для комбинированной терапии 50 мг с еженедельным увеличением на 50 мг до 100-200 мг.
Клобазам	таблетки 10 мг и 20 мг	Принимается в дозе 10-20 мг/сут на ночь или дважды в день.

Клоназепам	таблетки по 0.5 мг, 1 мг и 2 мг и раствор для внутривенного введения	Стартовая доза 0,025 мг/кг/сут, установочная доза до 0,1 мг/кг/сут в один или два приема
Фенобарбитал	таблетки по 15 мг, 30 мг, 50 мг, 60 мг и 100 мг; эликсир (15 мг/мл) и раствор для инъекций (200 мг/мл)	Стартовая доза 4 мг/кг/сут один раз в день. Доза может быть титрирована до 8 мг/кг/сут.
Примидон	таблетки 50 мг и 250 мг и суспензия 250 мг/5 мл	250 мг примидона эквивалентно 60 мг фенобарбитала. Средняя терапевтическая доза - 500-1500 мг.
Тиагабин	таблетки 5 мг, 10 мг и 15 мг	Стартовая доза составляет 15 мг/сут с последующим еженедельным интервалом увеличения 5-15 мг до 15-30 мг/сут.
Вигабатрин	таблетки 500 мг	Стартовая доза для взрослых - 500 мг дважды в день с увеличением на 250-500 мг каждые 1-2 недели до максимальной дозы 4000 мг/сут. Стартовая доза для детей - 40 мг/кг/сут. с установочной дозой 80-100 мг/кг.
Габапентин	капсулы 100 мг, 300 мг, 400 мг и 600 мг и таблетки 800 мг.	В монотерапии стартовая доза 600 мг в 3 приема, 2ые сутки 1200-1800 мг в 3 приема, 3ие сутки 900 мг 3 раза в день, далее 3600 мг в 3 приема. В комбинированной терапии стартовая доза 40 мг/кг/сут (до 600 мг в 3 приема с 3х лет, до 900 мг в 3 приема с 5 лет)
Препараты вальпроевой кислоты	таблетки 200, 300, 500 и 600 мг, гранулы 100, 250 и 500 мг, сироп 5,7%/150 мл, раствор 300 мг/мл – 100 мл	Стартовая доза 10 мг/кг/сут, установочная доза 20-100 мг/кг/сут в 2-3 приема
Фелбамат	таблетки по 400 мг и 600 мг и суспензия 600 мг/5 мл.	Стартовая доза для взрослых 1200 мг/сут. в 3 или 4 приема с титрацией 600 мг/нед до максимум 2400-3600 мг/сут. У детей стартовая доза - 15 мг/кг/сут. с еженедельным интервалом 45 мг/кг/сут.
Топирамат	таблетки 25 мг, 50 мг, 100 мг и 200 мг и капсулы 15 мг и 25 мг.	Стартовая доза для взрослых - 25 мг/сут; доза увеличивается каждые 1-2 недели с



		интервалом 25-50 мг. Установочная доза 200-600мг/сут в два приема. У детей стартовая доза - 0.5-1 мг/кг/сут с интервалом 0.5-1 мг/кг/сут каждые 2 недели до установочной дозы 3-6 мг/кг/сут в 2 приема.
Леветирацетам	таблетки 250, 500 и 1000 мг	Стартовая доза для взрослых 1000 мг/сут в 2 приема с увеличением на 500 мг/сут каждые 2-4 недели до 3000 мг/сут в 2 приема. Стартовая доза для детей (масса тела менее 50 кг) 125-250 мг/сут с наращиванием до 40-60 мг/кг/сут.
Этосуксимид	Капсулы 250 мг	Стартовая доза 10 мг/кг/сут, установочная доза 15-30 мг/кг/сут.

Таблица 3. Наиболее существенные фармакокинетические взаимодействия ПЭП [87].

	КБЗ	ФНТ	ФБ	ПРМ	ВПК	ЭСМ	ЛТД	ТПМ	ВГБ	ОКС	ЛТЦ	ГБП
КБЗ	↓	↓	↓	↓	↑					↑		
ФНТ									↓			
ФБ					↑							
ПРМ	↓	↓	↓		↑							
ВПК	↓	↓	↓	↓								
ЭСМ	↓	↓	↓	↓	↑							
ЛТД	↓	↓	↓	↓	↑					↓		
ТПМ	↓	↓	↓	↓								
ВГБ												
ОКС	↓	↓	↓	↓								
ЛТЦ												
ГБП												

Таблица 4. Фармакокинетические параметры ПЭП [87].

АЭП	Биодоступность (%)	Пик концентрации (ч.)	Связывание белками плазмы (%)	t <sub>1/2</sub> (ч.)	Сроки установления стабильной концентрации (сут.)	Элиминация
Карбамазепин	75-85	2-12	75	3-25	5 (20-30)	печень
Фенобарбитал	>90	1-6	45	40-130	20	печень / почки
Фенитоин	>90	2-12	90	12-30	14-28	печень
Примидон	>90	2-6	<25	4-15	20	печень / почки
Препараты вальпроевой кислоты	90-100	1-8	70-93	5-18	2-3	печень
Этосуксимид	>90	1-4	<10	20-70	7-12	печень
Клоназепам	>90	1-4	85	20-40	6-17	печень
Ламотриджин	>90	1-3	55	12-60	3-13	печень
Леветирацетам	90-100	0,6-1,3	0	5-8	2	почки
Окскарбазепин	>90	1-5	40-60	8-10	2	печень / почки
Топирамат	>80	1-4	15	12-30	3-5	печень / почки
Вигабатрин	>80	0,5-2	0	4-8	2	почки
Клобазам	>90	1-4	85	10-50	10	печень

Таблица 5. Эффективность основных ПЭП при различных типах приступов [6].

	Инфантильные спазмы	Абсансы	Миоклонии	Первично-генерализованные судорожные	Парциальные и вторично-генерализованные
Вальпроаты	+	++	++	+	+
Карбамазепин	0	-	-	++	++
Топирамат	+	+	+	++	++
Сукцинимиды	+	++	+	-	-
Вигабатрин	++	-	-	+	+
Барбитураты	0	0	0	++	+
Фенитоин	0	-	-	+	++
Ламотриджин	0	+	-	+	+
Бензодиазепины	++	+	++	-	+
Леветирацетам	0	+	+	++	++

Таблица 6. Препараты выбора в зависимости от типа эпилептического припадка [180].

<b>Тип припадка</b>	<b>Первая линия</b>	<b>Вторая линия</b>	<b>Резистентность</b>	<b>Возможное применение</b>
Первично-генерализованные тонико-клонические, клонические, тонические	Вальпроат Ламотриджин Топирамат	Карбамазепин Фенобарбитал Прегабалин Леветирацетам	Топирамат Атипичные бензодиазепины	Фенитоин Фелбамат Габапентин
Миоклонические	Вальпроат Леветирацетам	Ламотриджин Топирамат Леветирацетам	Фелбамат Атипичные бензодиазепины	Фенобарбитал
Абсансы	Вальпроат Этосуксимид	Ламотриджин Этосуксимид Топирамат Леветирацетам	Топирамат Атипичные бензодиазепины	Фелбамат
Парциальные	Вальпроат Ламотриджин Карбамазепин Топирамат	Фенитоин Прегабалин Габапентин Леветирацетам	Топирамат	Фелбамат Атипичные бензодиазепины Фенобарбитал
Вторично-генерализованные	Вальпроат Ламотриджин Карбамазепин Топирамат	Фенитоин Фенобарбитал Прегабалин Габапентин Леветирацетам	Топирамат Атипичные бензодиазепины	Фелбамат
Недифференцированные	Вальпроат Топирамат	Топирамат Ламотриджин Леветирацетам	Топирамат Атипичные бензодиазепины	Фенобарбитал Фелбамат Прегабалин

## Список литературы:

1. Благосклонова, Н.К. Детская клиническая электроэнцефалография : рук. для врачей / Н.К. Благосклонова, Л.А. Новикова. – М. : Медицина, 1994. – 201 с.
2. Г.Г. Шанько, Л.В. Шалькевич, Е.Н. Ивашина, Л.И. Ясинская, И.П. Богданович, Е.Е. Шарко. Современные методы диагностики и лечения генерализованной эпилепсии у детей первых трех лет жизни. Инструкция по применению. Минск, 2007- 13с.
3. Голикова В.В. Медико-социальная оценка ограничения жизнедеятельности у детей с эпилепсией: инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 13.02.2009 / В.В. Голикова, И.Н. Мухина. – Минск, 2009. – 20 с.
4. Липатова Л.В., Василенко А.В., Лобзин С. В., Дыскин Д.Е., Станжевский А.А. Однократный неспровоцированный генерализованный судорожный эпилептический припадок: результаты обследования и 5-летнего катамнестического наблюдения 47 пациентов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика . 2013. №2.
5. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Долинина А.Ф., Петрухин А.С. (2010) Фебрильные приступы (лекция). Рус. Журн. Дет. Невр. Т.5, вып. 2.
6. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Миронов Н.Б. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия, 2008.
7. Шалькевич Л.В., Львова О.А. К вопросу о новых дефинициях эпилепсии / Астраханский медицинский журнал. 2014. Т. 9. № 2. С. 29-34.
8. Шнайдер Н.А., Шаповалова Е.А., Шаравии Л.К., Садыкова А.В., Дмитренко Д.В. Детская эпилепсия: эпидемиология, особенности клинического течения. Вестник Клинической больницы 2010; 51: 10: 32-37.
9. Adab N. (2006) Birth defects and epilepsy medication. *Expert Rev Neurother* 6:833–845.
10. Aguiar D, Pazo R, Duran I, Terrasa J, Arrivi A, Manzano H, Martin J, Rifa J. (2004) Toxic epidermal necrolysis in patients receiving anticonvulsants and cranial irradiation: a risk to consider. *J Neurooncol* 66:345–350.
11. Aicardi J, Murnaghan K, Gandon Y, Beraton J. Efficacite de la tomодensimetrie dans les epilepsies de l'enfant. *J Neuroradiol* 1983; 10: 127–129.
12. Ajmone-Marsan C, Zivin LS. Factors related to the occurrence of typical paroxysmal abnormalities in the EEG records of epileptic patients. *Epilepsia*. 1970;11:361–381.

13. Aksenova TI, Volkovych VV, Villa AEP. (2007) Detection of spectral instability in EEG recordings during the preictal period. *J Neural Eng* 4:173–178.
14. American Academy of Neurology. Practice parameter: lumbar puncture. *Neurology* 1993; 43: 625–627.
15. Annegers JF, Blakley SA, Hauser WA, Kurland LT. Recurrence of febrile convulsions in a population-based cohort. *Epilepsy Res* 1990;5:209-16.
16. Annegers JF, Hauser WA, Elverback LR. (1979) Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia* 20:729–737.
17. Annegers JF, Hauser WA, Lee JR, Rocca WA. (1995) Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia* 36:327–333.
18. Annegers JF, Shirts SB, Hauser WA, Kurland LT. (1986) Risk of recurrence after an initial unprovoked seizure. *Epilepsia* 27:43–50.
19. Aram JA, Lodge D. Epileptiform activity induced by alkalosis in rat neocortical slices: block by antagonists of N-methyl-D-aspartate. *Neurosci Lett* 1987;83:345-50.
20. Arroyo S, De La Morena A. (2001) Life-threatening adverse events of antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 47:155–174.
21. Austin JK, Dunn DW, Huster GA. (2000) Childhood epilepsy and asthma: changes in behavior problems related to gender and change in condition severity. *Epilepsia* 41:615–623.
22. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998 Dec 2. 280(21):1831-6.
23. Baker GA, Camfield C, Camfield P, Cramer JA, Elger CE, Johnson AL, Martins da Silva A, Meinardi H, Munari C, Perucca E, Thorbecke R. (1998) Commission on Outcome Measurement in Epilepsy, 1994– 1997: final report. *Epilepsia* 39:213–231.
24. Ban E, Milon G, Prudhomme N, Fillion G, Haour F. Receptors for interleukin-1 (alpha and beta) in mouse brain: mapping and neuronal localization in hippocampus. *Neuroscience* 1991;43:21-30.
25. Batra P, Gupta S, Gomber S, Saha A. Predictors of meningitis in children presenting with first febrile seizures. *Pediatr Neurol* 2011; 44:35-9.
26. Battino D, Dukes MNG, Perucca E. (2000) Anticonvulsants. In: Dukes MNG, Aronson JK (Eds) *Meyler's side effects of drugs*. 14th ed. Elsevier Science BV, Amsterdam, pp. 164–197.
27. Beghi E, Tognoni G. (1988) Prognosis of epilepsy in newly referred patients: a multicenter prospective study. *Epilepsia* 29:236–243.

28. Benbadis SR, O'Neill E, Tatum WO, Heriaud L. (2004) Outcome of prolonged video-EEG monitoring at a typical referral epilepsy center. *Epilepsia* 45:1150–1153.
29. Berg A.T., Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure - a quantitative review. *Neurology*, 1991, vol. 41, pp. 965– 972.
30. Berg AT, Shinnar S, Darefsky AS, Holford TR, Shapiro ED, Salomon ME, et al. Predictors of recurrent febrile seizures. A prospective cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:371-8.
31. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, Alemany M, Shapiro ED, Salomon ME, et al. A prospective study of recurrent febrile seizures. *N Engl J Med* 1992;327:1122-7.
32. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Childhood-onset epilepsy with and without preceding febrile seizures. *Neurology* 1999;53:1742- 8.
33. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Status epilepticus in children with newly diagnosed epilepsy. *Ann Neurol* 1999; 45: 618–623.
34. Berg AT, Shinnar S, Testa FM, Levy SR, Smith SN, Beckerman B. (2004) Mortality in childhood-onset epilepsy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 158:1147–1152.
35. Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. *Epilepsia* 1996;37: 126-33.
36. Berg AT, Shinnar S. Unprovoked seizures in children with febrile seizures: short-term outcome. *Neurology* 1996;47:562-8.
37. Bethune P, Gordon K, Dooley J, Camfield C, Camfield P. Which child will have a febrile seizure? *Am J Dis Child* 1993;147:35-9.
38. Beydoun A, Sachdeo RC, Rosenfeld WE, Krauss GL, Sessler N, Mesenbrink P, et al. Oxcarbazepine monotherapy for partial-onset seizures: a multicenter, double-blind, clinical trial. *Neurology*. 2000 Jun 27. 54(12):2245-51.
39. Bora I, Seckin B, Zarifoglu M, Turan F, Sadikoglu SEO. (1995) Risk of recurrence after first unprovoked tonic-clonic seizure in adults. *J Neurol* 242:157–163.
40. Bouloche J, Leloup P, Mallet E, Parain D, Tron P. (1989) Risk of recurrence after a single, unprovoked, generalized tonic-clonic seizure. *Dev Med Child Neurol* 31:626–632.
41. Bourgeois BF, Prensky AL, Palkes HS, Talent BK, Busch SG. (1983) Intelligence in epilepsy: a prospective study in children. *Ann Neurol* 14:438–444.
42. Bowman ES, Markand ON. (1996) Psychodynamics and psychiatric diagnoses of pseudoseizures subjects. *Am J Psychiatry* 153:57–63.



43. Bowman ES. (2006) Why conversion seizures should be classified as a dissociative disorder. *Psychiatr Clin N Am* 29:185–211.
44. Breen DP, Dunn MJG, Davenport RJ, Gray AJ. (2005) Epidemiology, clinical characteristics, and management of adults referred to a teaching hospital first seizure clinic. *Postgrad Med* 81:715–718.
45. Brodie MJ, Duncan R, Vespignani H, Solyom A, Bitensky V, Lucas C. Dose-dependent safety and efficacy of zonisamide: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia*. 2005 Jan. 46(1):31-41.
46. Brodie MJ. Pregabalin as adjunctive therapy for partial seizures. *Epilepsia*. 2004. 45 Suppl 6:19-27.
47. Bryans JS, Davies N, Gee NS, Dissanayake VU, Ratcliffe GS, Horwell DC, et al. Identification of novel ligands for the gabapentin binding site on the alpha2delta subunit of a calcium channel and their evaluation as anticonvulsant agents. *J Med Chem*. 1998 May 21. 41(11):1838-45.
48. Callenbach PM, Westendorp RG, Geerts AT, Arts WF, Peeters EA, van Donselaar CA, Peters AC, Stroink H, Brouwer OF. (2001) Mortality risk in children with epilepsy: the Dutch study of epilepsy in childhood. *Pediatrics* 107:1259–1263.
49. Camfield CS, Camfield PR, Veuglers PJ. (2002a) Death in children with epilepsy: a population-based study. *Lancet* 359:1891–1895.
50. Camfield P, Camfield C, Dooley J, Smith E, Garner B. (1989) A randomized study of carbamazepine versus no medication after a first unprovoked seizure in childhood. *Neurology* 39:851–852.
51. Camfield P, Camfield C. (2000) Epilepsy can be diagnosed when the first two seizures occur on the same day. *Epilepsia* 41:1230–1233.
52. Camfield PR, Camfield CS, Dooley JM, Tibbles J, Fung T, Garner B. (1985) Epilepsy after a first unprovoked seizure in childhood. *Neurology* 35:1657–1660.
53. CAROLE G. (2000) Dé-lais é-volutifs des syndromes é-pileptiques avant leur diagnostic: ré-sultats descriptifs de l'enque^te CAROLE. *Rev Neurol (Paris)* 156:481–490.
54. Carpay JA, de Weerd AW, Schimsheimer RJ, et al. The diagnostic yield of a second EEG after partial sleep deprivation: a prospective study in children with newly diagnosed seizures. *Epilepsia* 1997; 38: 595–599.
55. Cartmell T, Luheshi GN, Rothwell NJ. Brain sites of action of endo- genous interleukin-1 in the febrile response to localized inflamma- tion in the rat. *J Physiol* 1999;518 (Pt 2):585-94.
56. Cartmell T, Southgate T, Rees GS, Castro MG, Lowenstein PR, Luheshi GN. Interleukin-1 mediates a rapid inflammatory response after injection of adenoviral vectors into the brain. *J Neurosci* 1999;19: 1517-23.

57. Cataldi M, Lariccia V, Secondo A, di Renzo G, Annunziato L. The antiepileptic drug levetiracetam decreases the inositol 1,4,5-trisphosphate-dependent  $[Ca^{2+}]_i$  increase induced by ATP and bradykinin in PC12 cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005 May. 313(2):720-30.
58. Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F, Gauer LJ, Leppik I. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology*. 2000 Jul 25. 55(2):236-42.
59. Chadwick D, Smith D. (2002) The misdiagnosis of epilepsy. *BMJ* 324:495–496.
60. Chandra B. (1992) First seizures in adults: to treat or not to treat? *Clin Neurol Neurosurg* 94:S613.
61. Chatrian GE. Report of the Committee on Terminology. Proceedings of the General Assembly. The VIIIth International Congress of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1974;37:521–553.
62. Chiron C, Raynaud C, Dulac O, Tzourio N, Plouin P, Tran DS. Study of the cerebral blood flow in partial epilepsy of childhood using the SPECT method. *J Neuroradiol* 1989;16: 317-24.
63. Chugani H, Phelps M, Mazziotta B, et al. PET study of human brain functional development. *Ann Neurol* 1987;22: 481-97.
64. Chugani HT, Shields WD, Shewmon DA, Olson DM, Phelps ME, Peacock WJ. Infantile spasms: I. PET identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatment. *Ann Neurol* 1990;24:406-13.
65. Chung S. (2014) Febrile seizures. *Korean J Pediatr* 57(9): 384-395.
66. Chung SS, Gerber P, Kirilin KA. (2006) Ictal eye closure is a reliable indicator for psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology* 66:1730–1731.
67. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. (1993) Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 34:592–596.
68. Conzen MA, Ooppel F. Tuberos sclerosis in neurosurgery. An analysis of 18 patients. *Acta Neurochir* 1990;106:34.
69. Cunnington MC. The International Lamotrigine pregnancy registry update for the epilepsy foundation. *Epilepsia*. 2004 Nov. 45(11):1468.
70. Daly DD. Epilepsy and syncope. In: Daly DD, Pedley TA, eds. *Current Practice of Clinical Electroencephalography*, 2nd ed. New York: Raven Press; 1990:269–334.
71. Day SC, Cook EF, Funkenstein H, Goldman L. (1982) Evaluation and outcome of emergency room patients with transient loss of consciousness. *Am J Med* 73:15–23.

72. Degen R, Rodin EA, eds. Epilepsy, sleep and sleep deprivation. *Epilepsy Res.* 1991;Suppl 2:1–280.
73. Dooley DJ, Donovan CM, Pugsley TA. Stimulus-dependent modulation of [(3)H]norepinephrine release from rat neocortical slices by gabapentin and pregabalin. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000 Dec. 295(3):1086-93.
74. Doty P, Rudd GD, Stoehr T, Thomas D. Lacosamide. *Neurotherapeutics.* 2007 Jan. 4(1):145-8.
75. Dube CM, Brewster AL, Baram TZ. Febrile seizures: mechanisms and relationship to epilepsy. *Brain Dev* 2009;31:366-71.
76. Eagle KA, Black HR, Cook EF, Goldman L. (1985) Evaluation of prognostic classification for patients with syncope. *Am J Med* 79:445–460.
77. Eisner RF, Turnbull TL, Howes DS, Gold IW. Efficacy of a "standard" seizure workup in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1986; 15: 69–75.
78. El Gamma1 T, Adams RJ, King DW, et al. Modified CT techniques in the evaluation of temporal lobe epilepsy prior to lobectomy. *AJNR Am J Neurorudiol* 1987;8:1314.
79. Ellingston RJ, Wilken K, Bennet DR. Efficacy of sleep deprivation as an activation procedure in epilepsy patients. *J Clin Neurophysiol.* 1984;1:83–101.
80. Elwes, R.D. Prognosis after a first untreated tonic-clonic seizure / R.D. Elwes, P. Chesterman, E.H. Reynolds // *Lancet.* – 1985. – Vol. 2, № 8458. – P. 752–753.
81. Errante LD, Petroff OA. Acute effects of gabapentin and pregabalin on rat forebrain cellular GABA, glutamate, and glutamine concentrations. *Seizure.* 2003 Jul. 12(5):300-6.
82. Errington AC, Stöhr T, Heers C, Lees G. The investigational anticonvulsant lacosamide selectively enhances slow inactivation of voltage-gated sodium channels. *Mol Pharmacol.* 2008 Jan. 73(1):157-69.
83. Falconer MA. Mesial temporal (Ammon's horn) sclerosis as a common cause of epilepsy: aetiology, treatment and prevention. *Lancet* 1974;2:767-7.
84. Farrar HC, Chande VT, Fitzpatrick DF, Shema SJ. Hyponatremia as the cause of seizures in infants: a retrospective analysis of incidence, severity, and clinical predictors. *Ann Emerg Med* 1995; 26: 42–48.
85. Ferry PC. Pediatric neurodiagnostic tests: a modern perspective. *Pediatr Rev* 1992; 13: 248–256.
86. First Seizure Trial Group. (1993) Randomized clinical trial of the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. *Neurology* 43:478–483.

87. Fisher A., Patsalos P. N. Pharmacology of antiepileptic drugs / "Epilepsy in children". Edited by S. J. Wallace, K. Farrell, 2-d edition, "Arnold", London, 2004, 497 p.
88. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A., Bogacz A., Cross J.H., Elger C.E., Engel J.Jr, Forsgren L., French J.A., Glynn M., Hesdorffer D.C., Lee B.I., Mathern G.W., Mosh\_e S.L., Perucca E., Scheffer I.E., Tomson T., Watanabe M., Wiebe S. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 2014, vol. 55, no 4, pp. 475–482.
89. Fisher, R.S. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) / R.S. Fisher, van Emde Boas W., W. Blume et al // *Epilepsia*. - 2005. - 46. – P. 470–472.
90. Forsgren L, Bucht G, Eriksson S, Bergmark L. (1996) Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population-based study. *Epilepsia* 37:224–229.
91. French JA, Krauss GL, Biton V, Squillacote D, Yang H, Laurenza A, et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. *Neurology*. Aug 7. 79:589-96.
92. Fritsch PO, Sidoroff A. (2000) Drug-induced Stevens Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Am J Clin Dermatol* 1:349–360.
93. Gadian DG, Connelly A, Duncan JS. 'H magnetic resonance spectroscopy in the investigation of intractable epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1993;152:116-21.
94. Garvey MA, Gaillard WD, Rusin JA, et al. Emergency brain computed tomography in children with seizures: who is most likely to benefit? *J Pediatr* 1998; 133: 664–669.
95. Gates JR, Ramani V, Whalen S, Loewenson R. (1985) Ictal characteristics of psychogenic seizures. *Arch Neurol* 42:1183–1187.
96. Gelisse P, Genton P, Kuate C, Pesenti A, Baldy-Moulinier M, Crespel A. Worsening of seizures by oxcarbazepine in juvenile idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2004 Oct. 45(10):1282-6.
97. Germano IM, Zhang YF, Sperber EF, Moshe SL. Neuronal migration disorders increase susceptibility to hyperthermia-induced seizures in developing rats. *Epilepsia* 1996;37:902-10.
98. Gibbs J, Appleton RE, Carty H, Beirne M, Acomb BA. Focal electroencephalographic abnormalities and computerised tomography findings in children with seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 369–371.
99. Gilad R, Lampl Y, Gabbay U, Eshel Y, Sarova-Pinhas I. (1996) Early treatment of a single generalized tonic-clonic seizure to prevent recurrence. *Arch Neurol* 53:1149–1152.

100. Gilliam F, Wyllie E. Diagnostic testing of seizure disorders. *Neurol Clin* 1996; 14: 61–84.
101. Gilliam F. (2002) Optimizing health outcomes in active epilepsy. *Neurology* 58(Suppl 5):S9–S20.
102. Glauser TA, Levisohn PM, Ritter F, Sachdeo RC. Topiramate in Lennox-Gastaut syndrome: open-label treatment of patients completing a randomized controlled trial. Topiramate YL Study Group. *Epilepsia*. 2000. 41 Suppl 1:S86-90.
103. Goodin DS, Aminoff MJ, Laxer KD. Detection of epileptiform activity by different noninvasive EEG methods in complex partial epilepsy. *Ann Neurol*. 1990;27:330–334.
104. Goodin DS, Aminoff MJ. Does the interictal EEG have a role in the diagnosis of epilepsy? *Lancet*. 1984;1:837–838.
105. Gordon WH, Jabbari B, Dotty JR, Gunderson CH. Computed tomography and the first seizure of adults. *Ann Neurol* 1985; 18: 153. Abstract.
106. Gowers WR. (1881) Epilepsy and other chronic convulsive disorders: their causes symptoms and treatment. J&A Churchill, London.
107. Grattan-Smith JD, Harvey AS, Desmond PM, Chow CW. Hippocampal sclerosis in children with intractable temporal lobe epilepsy: a clinical and MRI correlative study. *Epilepsia* 1993;34(suppl 6):S127.
108. Greenberg DA, Holmes GL. The genetics of febrile seizures. In: Baram TZ, Shinnar S, editors. Febrile seizures. San Diego: Academic Press, 2002:249-61.
109. Greenberg MK, Barsan WG, Starkman S. Neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure. *Neurology* 1996; 47: 26–32.
110. Guberman A., Bruni J. Essentials of clinical epilepsy. USA, 1999, 2d ed. 207p.
111. Guberman AH, Besag FM, Brodie MJ, Dooley JM, Duchowny MS, Pellock JM, Richens A, Stern RS, Trevathan E. (1999) Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children. *Epilepsia* 40:985–991.
112. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:592-6.
113. Gulati P, Jena A, Tripathi RP, Gupta AK. Magnetic resonance imaging in childhood epilepsy. *Indian Pediatr* 1991; 28:761-5.
114. Hans O. Luders and Soheyl Noachtar. Atlas of Epileptic Seizures and Syndromes. Philadelphia, Pa: W.B. Saunders; 2001.
115. Hart YM, Sander JWAS, Johnson AL, Shorvon SD. (1990) National general practice study of epilepsy: recurrence after a first seizure. *Lancet* 336:1271–1274.

116. Hauser W.A., Rich S.S., Lee J.R., Annegers J.F., Anderson V.E. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med*, 1998, vol. 338, pp. 429–434.
117. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. (1993) Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota; 1935–1984. *Epilepsia* 34:453–468.
118. Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. (1996) Descriptive epidemiology of epilepsy; contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 71:576–586.
119. Hauser WA, Rich SS, Annegers JF, Anderson VE. (1990) Seizure recurrence after a 1st unprovoked seizure: an extended follow-up. *Neurology* 40:1163–1170.
120. Herini ES, Gunadi, Harahap IS, Yusoff S, Morikawa S, Patria SY, et al. Generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+) spectrum: clinical manifestations and SCN1A mutations in Indonesian patients. *Epilepsy Res* 2010;90:132-9.
121. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. (1998) Risk of unprovoked seizures after acute symptomatic seizure: effects of status epilepticus. *Ann Neurol* 48:908–912.
122. Hirsch LJ, Weintraub DB, Buchsbaum R, Spencer HT, Straka T, Hager M, Resor SR Jr. (2006) Predictors of lamotrigine-associated rash. *Epilepsia* 47:318–322.
123. Hoefnagels WA, Padberg GW, Overweg J, Van Der Velde EA, Roos RA. (1991) Transient loss of consciousness: the value of the history for distinguishing seizure from syncope. *J Neurol* 238:39–43.
124. Homan RW, Jones MC, Rawat S. Anterior temporal electrodes in complex partial seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1988;70:105–109.
125. Hopkins A, Garman A, Clarke C. (1988) The first seizure in adult life-value of clinical features, electroencephalography, and computerised tomography in prediction of seizure recurrence. *Lancet* 721–726/
126. Hugg JW, Laxer KD, Matson GB, Maudsley AA, Weiner MW. Neuron loss localizes human temporal lobe epilepsy by in vivo proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Ann Neurol* 1993;34:788-94.
127. Iannetti P, Spalice A, Atzei G, Boemi S, Trasimeni G. Neuronal migrational disorders in children with epilepsy: MRI, interictal SPECT and EEG comparisons. *Brain Dev* 1996; 18: 269–279.
128. Jackson G. New techniques in magnetic resonance and epilepsy. *Epilepsia* 1994;35(suppl 6):S2-13.

129. Jackson GD, Berkovic SF, Duncan JS, Connelly A. Optimising the diagnosis of hippocampal sclerosis using magnetic resonance imaging. *AJNR* 1993;14:753-62.
130. Jallon P, Loiseau P, Loiseau J, on behalf of CAROLE study. (2001) Newly diagnosed unprovoked epileptic seizures. Presentation at diagnosis in CAROLE study. *Epilepsia* 42:464-475.
131. Jayakar P, Chiappa KH. Clinical correlations of photoparoxysmal responses. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1990;75:251-254.
132. Kanemura H, Mizorogi S, Aoyagi K, Sugita K, Aihara M. EEG characteristics predict subsequent epilepsy in children with febrile seizure. *Brain Dev* 2012;34:302-7.
133. Kapoor WN. (1990) Evaluation and outcome of patients with syncope. *Medicine* 69:160-175.
134. Ketter TA, Wang PW, Chandler RA, Alarcon AM, Becker OV, Nowakowska C, O'Keeffe CM, Schumacher MR. (2005) Dermatology precautions and slower titration yield low incidence of lamotrigine treatment-emergent rash. *J Clin Psychiatry* 66:642-645.
135. Kho LK, Lawn ND, Dunne JW, Linto J. (2006) First seizure presentation: do multiple seizures within 24 hours predict recurrence? *Neurology* 67:1047-1049.
136. Kim LG, Johnson TL, Marson AG, Chadwick DW. (2006) Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol* 5:317-322.
137. Kimia A, Ben-Joseph EP, Rudloe T, Capraro A, Sarco D, Hummel D, et al. Yield of lumbar puncture among children who present with their first complex febrile seizure. *Pediatrics* 2010;126:62-9.
138. Kimia A, Ben-Joseph EP, Rudloe T, Capraro A, Sarco D, Hummel D, et al. Yield of lumbar puncture among children who present with their first complex febrile seizure. *Pediatrics* 2010;126:62-9.
139. Kimia AA, Capraro AJ, Hummel D, Johnston P, Harper MB. Utility of lumbar puncture for first simple febrile seizure among children 6 to 18 months of age. *Pediatrics* 2009;123:6-12.
140. King MA, Newton MR, Jackson GD, Fitt GJ, Mitchell LA, Silvapulle MJ, Berkovic SF. (1998) Epileptology of the first-seizure presentation: clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet* 352:1007-1011.
141. Kothare SV, Valencia I, Khurana DS, Hardison H, Melvin JJ, Legido A. Efficacy and tolerability of zonisamide in juvenile myoclonic epilepsy. *Epileptic Disord.* 2004 Dec. 6(4):267-70.

142. Krausz Y, Cohen D, Konstantini S, Meiner Z, Yaffe S, At-Ian H. Brain SPECT imaging in temporal lobe epilepsy. *Neuroradiology* 1991;33:274-6.
143. Kuzniecky R, El Gavish GA, Hetherington HP, Evanochko WT, Pohost GM. In vivo <sup>31</sup>P nuclear magnetic resonance spectroscopy of human temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1992;42:1586-90.
144. Kuzniecky RI. Neuroimaging in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37 (suppl 1): S10–S21.
145. Kwan P, Brodie MJ. (2001) Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia* 42:1255–1260.
146. Landfish N, Gieron-Korthals M, Weibley RE, Panzarino V. New onset childhood seizures: emergency department experience. *J Fla Med Assoc* 1992; 79: 697–700.
147. Landfish N, Gieron-Korthals M, Weibley RE, Panzarino V. New onset childhood seizures: emergency department experience. *J Fla Med Assoc* 1992; 79: 697–700.
148. Langill L, Wong PK. Tactile-evoked rolandic discharges: a benign finding? *Epilepsia*. 2003;44(2):221–227.
149. Lempert T, Bauer M, Schmidt D. (1994) Syncope: a videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia. *Ann Neurol* 36:233–237.
150. Leppik I. Zonisamide Chemistry, Mechanism of Action, and Pharmacokinetics. NJ: Clinicians Group; 2001. 3-5.
151. Lieb J, Joseph JP, Engel J, et al. Sleep state and seizure foci related to depth spike activity in patients with temporal lobe epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1980;41:538–557.
152. Lin JT, Ziegler DK, Lai CW, Bayer W. (1982) Convulsive syncope in blood donors. *Ann Neurol* 11:525–528.
153. Lindsten H, Stenlund H, Forsgren L. (2001) Remission of seizures in a population-based adult cohort with a newly diagnosed unprovoked epileptic seizure. *Epilepsia* 42:1025–1030.
154. Livingston S, Pauli LL, Puce I, Kramer II. Febrile convulsions: diagnosis, treatment, and prognosis. *Pediatr Ann* 1979;8:133-53.
155. Loiseau P, Loiseau J, Jalon P, Zelicourt M. (1999) Is the risk of recurrence following a first epileptic event greater after single or multiple onset? *Epilepsia* 40(Suppl 7):87.
156. Loiseau, J, Loiseau, P, Guyot, M, et al. (1990) Survey of seizure disorders in the French southwest. I. Incidence of epileptic syndromes. *Epilepsia* 31:391–396.
157. Luhdorf K, Jensen LK, Plesner AM. (1986) Epilepsy in the elderly: incidence, social function, and disability. *Epilepsia* 27:135–141.



158. Malmgren K, Ben-Menachem E, Frisén L. Vigabatrin visual toxicity: evolution and dose dependence. *Epilepsia*. 2001 May. 42(5):609-15.
159. Manford M. (2001) Assessment and investigation of possible epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70(Suppl 2):3-8.
160. Marson A, Jacoby A, Johnson A, Gamble C, Chadwick D. (2005) Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet* 365:2007-2013.
161. Matsuo F. Lamotrigine. *Epilepsia*. 1999. 40 Suppl 5:S30-6.
162. Matthews PM, Andermann F, Arnold DL. A proton magnetic resonance spectroscopy study of focal epilepsy in humans. *Neurology* 1990;40:985-9.
163. Mattson RH. (1980) Value of intensive monitoring. In Wada HA, Penry JK (Eds) *Avances in epileptology*. Raven Press, New York, pp. 43-51.
164. McAbee GN, Barasch ES, Kurfist LA. Results of computed tomography in "neurologically normal" children after initial onset of seizures. *Pediatr Neurol* 1989; 5: 102-106.
165. Miura K, Kit0 M, Hayakawa F, Maehara M, Negoro T, Watanabe K. Neuroimaging in intractable partial epilepsy of children: comparison of MRI and SPECT. *J Jpn Epilepsy SOC* 1990;8:159-66.
166. Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P, Schlinmann J. (2005) Risk of Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology* 64:1134-1138.
167. Musicco M, Beghi E, Solari A, Viani F. (1997) Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. *Neurology* 43:478-483.
168. National Institute of Health. Febrile seizures: long-term management of children with fever-associated seizures. *Pediatrics* 1980; 66:1009-12.
169. Neufeld MY, Chistik V, Vishne TH, Korczyn AD. (2000) The diagnostic aid of routine EEG findings in patients with a presumed first-ever provoked seizure. *Epilepsy Res* 42:197-202.
170. Newman BH, Graves S. (2001) A study of 178 consecutive vasovagal syncopal reactions from perspective of safety. *Transfusion* 41:1475-1479.
171. Nordli DR, Moshe SL, Shinnar S. The role of EEG in febrile status epilepticus (FSE). *Brain Dev* 2010;32:37-41.
172. Nordli DR, Pedley TA. Evaluation of children with seizures. In: Shinnar S, Amir N, Branski D, eds. *Childhood seizures*. Pediatric and adolescent medicine. Basel: Karger, 1995: 67-77.

173. Nypaver MM, Reynolds SL, Tanz RR, Davis T. Emergency department laboratory evaluation of children with seizures: dogma or dilemma? *Pediatr Emerg Care* 1992; 8: 13–16.
174. O'Dell C, Shinnar S, Mitnick R, Berg AT, Moshe SL. Neuroimaging abnormalities in children with a first afebrile seizure. *Epilepsia* 1997; 38 (suppl 8): 184. Abstract.
175. Ochoa J.G., Riche W. (2012) Antiepileptic drugs. *Medscape*, Jan. 25 ([emedicine.medscape.com/article/1187334](http://emedicine.medscape.com/article/1187334)).
176. Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, Hesdorffer D, Kjartansson O, Hauser WA. (2005) Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. *Lancet Neurol* 4:627–634.
177. Oluwabusi T, Sood SK. Update on the management of simple febrile seizures: emphasis on minimal intervention. *Curr Opin Pediatr* 2012;24:259-65.
178. Pal DK, Carpio A, Sander JW. (2000) Neurocysticercosis and epilepsy in developing countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68:137–143.
179. Palmini A, Andermann F, Olivier A, et al. Focal neuronal migration disorders and intractable partial epilepsy: a study of 30 patients. *Ann Neurol* 1991;30:741-9.
180. Panayiotopoulos C.P. *Epileptic Syndromes and their Treatment / Second edition.* – Springer-Verlag, London, 2007. – 578 p.
181. Patel AD, Vidaurre J. Complex febrile seizures: a practical guide to evaluation and treatment. *J Child Neurol* 2013;28:762-7.
182. Patsalos PN, Perucca E. (2003a) Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2:347–356.
183. Patsalos PN, Perucca E. (2003b) Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol* 2:473–481.
184. Patsalos PN. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther.* 2000 Feb. 85(2):77-85.
185. Paul SP, Blaikley S, Chinthapalli R. Clinical update: febrile convulsion in childhood. *Community Pract* 2012;85:36-8.
186. Pellock J. (1987) Carbamazepine side effects in children and adults. *Epilepsia* 28(Suppl 3): S64–S70.
187. Pellock JM, Brodie MJ. Felbamate: 1997 update. *Epilepsia.* 1997 Dec. 38(12):1261-4.
188. Perucca E, Beghi E, Dulac O, Shorvon S, Tomson T. (2000) Assessing risk to benefit ratio in antiepileptic drug therapy. *Epilepsy Res* 41:107– 139.

189. Perucca E, Kwan P. (2005) Overtreatment in epilepsy: how does it occur and how it can be avoided. *CNS Drugs* 19:897–908.
190. Perucca E, Meador KJ. (2005) Adverse effects of antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand* 112(Suppl 181):31–35.
191. Petroff OA, Hyder F, Rothman DL, Mattson RH. Effects of gabapentin on brain GABA, homocarnosine, and pyrrolidinone in epilepsy patients. *Epilepsia*. 2000 Jun. 41(6):675-80.
192. Placencia M, Shorvon SD, Pardes V, et al. (1992) Epileptic seizures in a Andean Region of Ecuador. *Brain* 115:771–782.
193. Pohlmann-Eden B, Beghi E, Camfield C, Camfield P. (2006) The first seizure and its management in adults and children. *B M J* 332:339– 342.
194. Practice parameter: evaluating a first nonfebrile seizure in children: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology, the Child Neurology Society and the American Epilepsy Society / D. Hirtz [et al.] // *Neurology*. – 2000. – Vol. 55, № 5. – P. 616–623.
195. Practice parameter: evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society / A. Krumholz [et al.] // *Neurology*. – 2007. – Vol. 69, № 21. – P. 1996–2007.
196. Practice parameter: the neurodiagnostic evaluation of the child with a first simple febrile seizure. American Academy of Pediatrics. Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. *Pediatrics* 1996;97:769-72.
197. Privitera M, Fincham R, Penry J, Reife R, Kramer L, Pledger G, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1,000-mg daily dosages. Topiramate YE Study Group. *Neurology*. 1996 Jun. 46(6):1678-83.
198. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Commission on Classification and Terminology of the International League against epilepsy // *Epilepsia*. – 1981. – Vol. 22, № 4. – P. 489–501.
199. Ramirez-Lassepas M, Cipolle RJ, Morillo LR, Gumnit RJ. Value of computed tomographic scan in the evaluation of adult patients after their first seizure. *Ann Neurol* 1984; 15: 536–543.
200. Ramos Lizana J, Cassinello Garcia E, Carrasco Marina LL, Vazquez Lopez M, Martin Gonzalez MM, Munoz Hoyos A. (2000) Seizure recurrence after a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Epilepsia* 41:1005–1013.

201. Ramos Lizana J. Recurrence risk after a first remote symptomatic unprovoked seizure in childhood: a prospective study / J. Ramos-Lizana [et al.] // *Dev. Med. Child. Neurol.* – 2009. – Vol. 51, № 1. – P. 68–73.
202. Resta M, Palma M, Dicuonzo F, et al. Imaging studies in partial epilepsy in children and adolescents. *Epilepsia* 1994; 35: 1187–1193.
203. Revue EW, Scollo-Lavizzari G. Computed tomography and magnetic resonance imaging in epileptic seizures. *Eur Neurol* 1994; 34 (suppl 1): 55–57.
204. Rider LG, Thapa PB, Del Beccaro MA, et al. Cerebrospinal fluid analysis in children with seizures. *Pediatr Emerg Care* 1995; 11: 226–229.
205. Roger J, Bureau M, Dravet C, Wolf P, eds. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood, and Adolescence*. London: John Libbey; 1992. 107. Sadler RM, Goodwin J. Multiple electrodes for detecting spikes in partial complex seizures. *Can J Neurol Sci.* 1989;16:326–329.
206. Rosenthal RH, Heim ML, Waeckerie JF. First time major motor seizures in an emergency department. *Ann Emerg Med* 1980; 9: 242–245.
207. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, Pryor F, Boardman KD, Uthman BM, Spitz M, Frederick T, Towne A, Carter GS, Marks W, Felicetta J, Tomyanovich ML; VA Cooperative Study 428 Group. (2005) New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 64:1868–1873.
208. Rowe CC, Berkovic SF, Sia STB, et al. Localization of epileptic foci with single photon emission computed tomography. *Ann Neurol* 1989;26:660-8.
209. Ruben I. Kuzniecky. Neuroimaging in Pediatric Epilepsy. *Epilepsia* 37 (1) pp 10-21, 1996.
210. Rutter N, Metcalfe DH. (1978) Febrile convulsions—what do parents do? *BMJ* 2:1345–1346.
211. Sabers A, Ohman I, Christensen J, Tomson T. (2003) Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology* 61:570–571.
212. Sachdev HPS, Shiv VK, Bhargava SK, Dubey AP, Choudhury P, Puri RK. Reversible computerized tomographic lesions following childhood seizures. *J Trop Pediatr* 1991; 37: 121–126.
213. Salinsky M, Kanter R, Dasheiff RM. Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy: an operation curve. *Epilepsia.* 1987;28:331–334.
214. Sammaritano M, Gigli GL, Gotman J. Interictal spiking during wakefulness and sleep and the localization of foci in temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 1991;41:290–297.
215. Sammaritano MR, Malow BA. Effects of sleep and sleep deprivation on interictal epileptiform discharges. In: Bazil CW, Malow BA,

Sammaritano MR, eds. *Sleep and Epilepsy: The Clinical Spectrum*. New York: Elsevier Science; 2002:157–164.

216. Sararin FP, Louis-Simonet M, Carballo D, Slama S, Rajeswaran A, Metzger JT, Lovis C, Unger PF, Junod AF. (2001) Prospective evaluation of patients with syncope: a population based study. *Am J Med* 111:177–184.

217. Sarasin FP, Junod AF, Carballo D, Slama S, Unger PF, Louis-Simonet M. (2002) Role of echocardiography in the evaluation of syncope: a prospective study. *Heart* 88:363–367.

218. Sato SS, Dreifuss FE, Penry JK, et al. Long-term follow-up of absence seizures. *Neurology*. 1983;33:1590–1595.

219. Schachter SC, Vazquez B, Fisher RS, Laxer KD, Montouris GD, Combs-Cantrell DT, et al. Oxcarbazepine: double-blind, randomized, placebo-control, monotherapy trial for partial seizures. *Neurology*. 1999 Mar 10. 52(4):732-7.

220. Scheepers B, Clough P, Pickles C. (1998) The misdiagnosis of epilepsy: findings of a population study. *Seizure* 7:403–406.

221. Schlienger RG, Shear NH (1998). Antiepileptic drug hypersensitivity syndrome. *Epilepsia* 39(Suppl 7):S22–S26.

222. Schoenenberger RA, Heim SM. Indication for computed tomography of the brain in patients with first uncomplicated generalized seizure. *BMJ* 1994; 309: 986–989.

223. Schreiner A, Pohlmann-Eden B. (2003) Value of the early electroencephalogram after a first unprovoked seizure. *Clin Electroencephalogr* 34:140–146.

224. Seizure recurrence after a 1st unprovoked seizure: an extended follow-up / W.A. Hauser [et al.] // *Neurology*. – 1990. – Vol. 40, № 8. – P. 1163–1170.

225. Shafer S, Shafer W, Hauser WA, Annegers JF, Klass DW. (1988) EEG and other early predictors of epilepsy remission. *Epilepsia* 29:590–600.

226. Shank RP, Gardocki JF, Vaught JL, Davis CB, Schupsky JJ, Raffa RB, et al. Topiramate: preclinical evaluation of structurally novel anticonvulsant. *Epilepsia*. 1994 Mar-Apr. 35(2):450-60.

227. Sharma S, Riviello JJ, Harper MB, Baskin MN. (2003) The role of emergent neuroimaging in children with new-onset afebrile seizures. *Pediatrics* 111:1–5.

228. Shibasaki K, Suzuki M, Mizuno A, Tominaga M. Effects of body temperature on neural activity in the hippocampus: regulation of resting membrane potentials by transient receptor potential vanilloid 4. *J Neurosci* 2007;27:1566-75.

229. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, O'Dell C, Alemany M, Newstein D, Kang H, Goldensohn ES, Hauser WA. (1996) The risk of seizure recurrence

after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up. *Pediatrics* 98:216–225.

230. Shinnar S, Berg AT, O'Dell C, Newstein D, Moshe SL, Hauser WA. (2000) Predictors of multiple seizures in a cohort of children prospectively followed from the time of their first unprovoked seizure. *Ann Neurol* 48:140–147.

231. Shinnar S, Glauser TA. Febrile seizures. *J Child Neurol* 2002;17 Suppl 1:S44-52.

232. Shinnar S, Kang H, Berg AT, Goldensohn ES, Hauser WA, Moshe SL. EEG abnormalities in children with a first unprovoked seizure. *Epilepsia* 1994; 35: 471–476.

233. Shinnar S, Pellock JM, Moshe SL, Maytal J, O'Dell C, Driscoll SM, et al. In whom does status epilepticus occur: age-related differences in children. *Epilepsia* 1997;38:907-14.

234. Smith D, Defalla BA, Chadwick DW. (1999) The misdiagnosis of epilepsy and the management of refractory epilepsy in a specialist clinic. *Q J Med* 92:15–23.

235. Smith JR, Hardy TL, Rose DF, et al. Comparison of CT-versus MRI-guided, computer-assisted depth electrode implantation. *Stereotact Funct Neurosurg* 1992;58: 189-93.

236. Smith RA, Martland T, Lowry MF. Children with seizures presenting to accident and emergency. *J Accid Emerg Med* 1996; 13: 54–58.

237. So EL, Ruggles KH, Altmann DA, et al. Prognosis of photoparoxysmal response in nonepileptic patients. *Neurology*. 1993;43:1719–1722.

238. Sofijanov N, Emoto S, Kuturec M, Dukovski M, Duma F, Ellenberg JH, et al. Febrile seizures: clinical characteristics and initial EEG. *Epilepsia* 1992;33:52-7.

239. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin J, Levy D. (2002) Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med* 347:878–885.

240. Spence SJ, Sankar R. Visual field defects and other ophthalmological disturbances associated with vigabatrin. *Drug Saf*. 2001. 24(5):385-404.

241. Sperling MR, Mendius JR, Engel J. Mesial temporal spikes: a simultaneous comparison of sphenoidal, nasopharyngeal, and ear electrodes. *Epilepsia*. 1986;27:81–86.

242. Stafstrom CE. The incidence and prevalence of febrile seizures. In: Baram TZ, Shinnar S, editors. Febrile seizures. San Diego: Academic Press, 2002:1-25.

243. Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures American Academy of Pediatrics. Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics* 2008; 121:1281-6.
244. Stefan H, Schneider S, Feistel H, et al. Ictal and interictal activity in partial epilepsy recorded with multichannel magnetoencephalography: correlation of electroencephalography, electrocorticography, magnetic resonance imaging, single photon emission computed tomography, and positron emission tomography findings. *Epilepsia* 1992; 33:87&7.
245. Stroink H, Brouwer OF, Arts WF, Geerts AT, Peters AC, van Donselaar CA. (1998) The first unprovoked, untreated seizure in childhood: a hospital based study of the accuracy of the diagnosis, rate of recurrence, and long term outcome after recurrence. Dutch study of epilepsy in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64:595–600.
246. Subcommittee on Febrile Seizures; American Academy of Pediatrics. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics* 2011;127:389-94.
247. Sugai K. Current management of febrile seizures in Japan: an overview. *Brain Dev* 2010;32:64-70.
248. Takano T, Sakaue Y, Sokoda T, Sawai C, Akabori S, Maruo Y, et al. Seizure susceptibility due to antihistamines in febrile seizures. *Pediatr Neurol* 2010;42:277-9.
249. Tassinari CA, Rubboli G, Gardella E, Cantalupo g, Calandra-Buonaura G, Vedovello M, Alessandria M, Gandini G, Cinotti S, Zamponi N, Meletti S. (2005) Central pattern generators for a common semiology in fronto- limbic seizures and parasomnias. A neuroethologic approach. *Neurol Sci* 26:225–232.
250. Taverna S, Mantegazza M, Franceschetti S, Avanzini G. Valproate selectively reduces the persistent fraction of Na<sup>+</sup> current in neocortical neurons. *Epilepsy Res.* 1998 Sep. 32(1-2):304-8.
251. Taylor CP, Angelotti T, Fauman E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel alpha2-delta (alpha2-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Res.* 2007 Feb. 73(2):137-50.
252. Tharp BR. Epileptic encephalopathies and their relationship to developmental disorders: do spikes cause autism? *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2004;10(2):132–134.
253. The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up / S. Shinnar [et al.] // *Pediatrics.* – 1996. – Vol. 98, № 2, Pt. 1. – P. 216–225.

254. Theodore WH, Porter RJ, Albert P, Kelly K, Bromfield E, Devinsky O, Sato S. (1994) The secondarily generalized tonico-clonic seizure: a videotape analysis. *Neurology* 44:1403–1407.
255. Tomson T, Battino D. (2005) Teratogenicity of antiepileptic drugs: state of the art. *Curr Opin Neurol* 18:135–140.
256. Tomson T, Perucca E, Battino D. (2004) Navigating toward foetal and maternal health: the challenge of treating epilepsy in pregnancy. *Epilepsia* 45:1171–1175.
257. Tsuboi T, Endo S. Febrile convulsions followed by nonfebrile convulsions. A clinical electroencephalographic and follow-up study. *Neuropädiatrie*. 1977;8:209–223.
258. Van Donselaar C, Schimsheimer R, Geerts A, Declerk A. (1992) Value of the electroencephalogram in adult patients with untreated idiopathic first seizures. *Arch Neurol* 49:231–237.
259. Verity CM, Butler NR, Golding J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. II--Medical history and intellectual ability at 5 years of age. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:1311-5.
260. Verity CM, Golding J. Risk of epilepsy after febrile convulsions: a national cohort study. *BMJ* 1991;303:1373-6.
261. Vestergaard M, Christensen J. Register-based studies on febrile seizures in Denmark. *Brain Dev* 2009;31:372-7.
262. Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia* 2005;46:1724-43.
263. Vining EP, Freeman JM. Management of nonfebrile seizures. *Pediatr Rev* 1996; 8: 185–190.
264. Vreugdenhil M, Wadman WJ. Modulation of sodium currents in rat CA1 neurons by carbamazepine and valproate after kindling epileptogenesis. *Epilepsia*. 1999 Nov. 40(11):1512-22.
265. Walczak TS, Jayakar P. (1997) Interictal EEG. In Engel J Jr, Pedley TA (Eds) *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Lippincott-Raven, Philadelphia, pp. 831–848.
266. Wallace RH, Wang DW, Singh R, Scheffer IE, George AL Jr, Phillips HA, et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na<sup>+</sup>-channel  $\beta$ 1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet* 1998;19:366-70.
267. Warden CR, Brownstein DR, DelBeccaro MA. Predictors of abnormal findings of computed tomography of the head in pediatric patients presenting with seizures. *Ann Emerg Med* 1997; 29: 518–523.



268. Warlow CP, Dennis M, van Gijn J, Hankey G, Bamford J, Sandercock P, Wardlaw J. (2001) Stroke: a practical guide to management. 2nd edition. Malden, Mass, Blackwell Science, pp. 28–105.
269. Wasterlain CG, Adams LM, Schwartz PH, Hattori H, Sofia RD, Wichmann JK. Posthypoxic treatment with felbamate is neuroprotective in a rat model of hypoxia-ischemia. *Neurology*. 1993 Nov. 43(11):2303-10.
270. Wasterlain CG, Adams LM, Wichmann JK, Sofia RD. Felbamate protects CA1 neurons from apoptosis in a gerbil model of global ischemia. *Stroke*. 1996 Jul. 27(7):1236-40.
271. Wo SB, Lee JH, Lee YJ, Sung TJ, Lee KH, Kim SK. Risk for developing epilepsy and epileptiform discharges on EEG in patients with febrile seizures. *Brain Dev* 2013;35:307-11.
272. Wolf P, Gooses R. Relation of photosensitivity to epileptic syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986;49:1386–1391.
273. Xu T, Bajjalieh SM. SV2 modulates the size of the readily releasable pool of secretory vesicles. *Nat Cell Biol*. 2001 Aug. 3(8):691-8.
274. Yang PJ, Berger PE, Cohen ME, Duffner PK. Computed tomography and childhood seizure disorders. *Neurology* 1979; 29: 1084–1088.
275. Zaccara G, Franciotta D, Perucca E. (2007) Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 48:1223–1244.

Научное издание

**Шалькевич** Леонид Валентинович

# ОДНОКРАТНЫЙ СУДОРОЖНЫЙ ПРИСТУП У ДЕТЕЙ

Монография

Ответственный за выпуск Л.В. Шалькевич

Подписано в печать 11. 02. 2016. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 11,63. Уч.- изд. л. 8,81. Тираж 100 экз. Заказ 74

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.