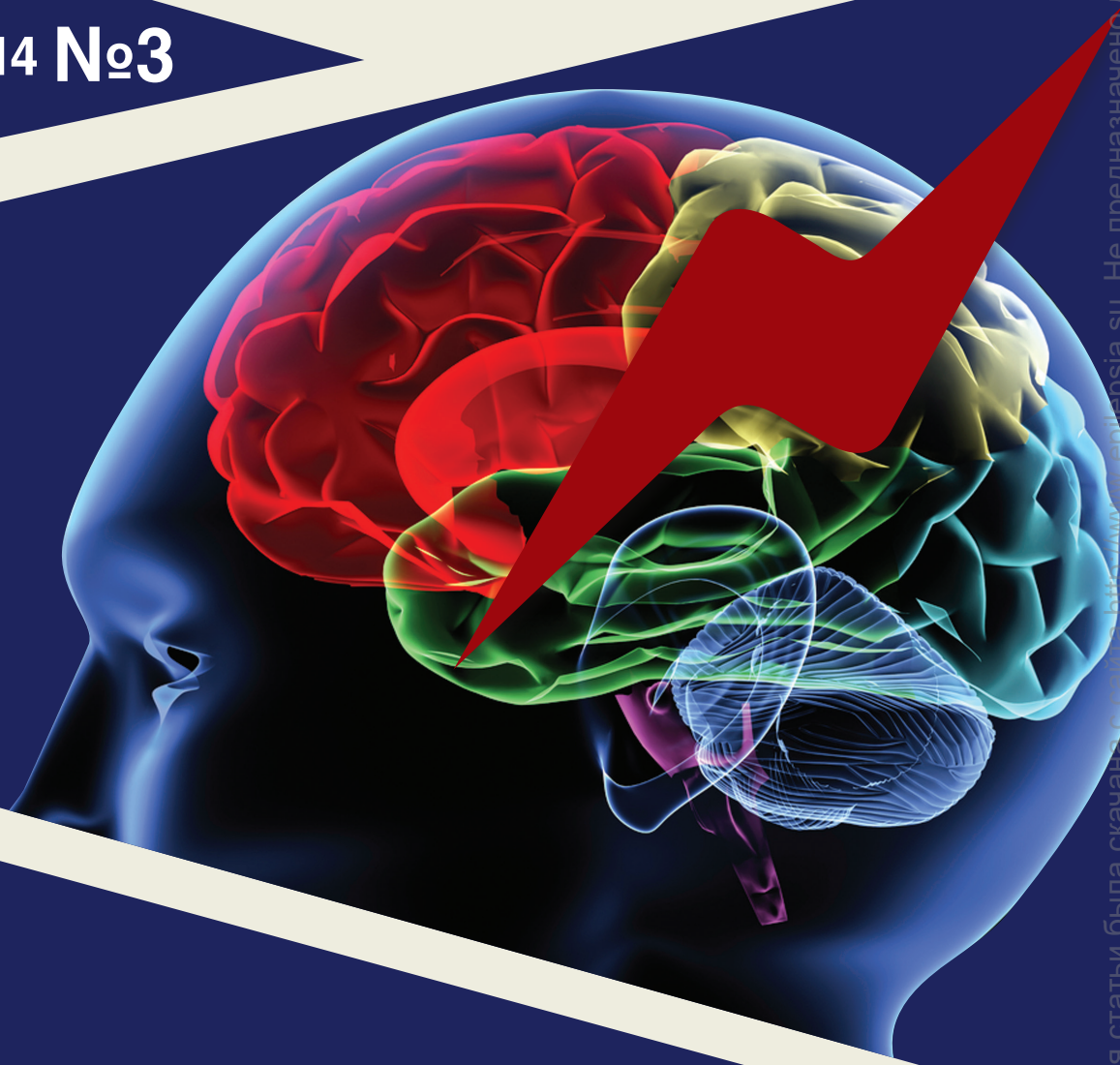
ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2022 Том 14 №3



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2022 Vol. 14 №3

www.epilepsia.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

(cc) BY-NC-SA Check for updates

https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.124

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

Диагностика и возрастная эволюция синдрома Леннокса–Гасто. Ведение пациентов в разных возрастных периодах

Белоусова Е.Д.[1], Бурд С.Г.[1,2], Ермоленко Н.А.[3], Мухин К.Ю.[4]

[1] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Островитянова, д. 1, Москва 117513, Россия)

[2] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России (ул. Островитянова, д. 1, стр. 10, Москва 117997, Россия)

[3] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Студенческая, д. 10, Воронеж 394036, Россия)

[4] Общество с ограниченной ответственностью «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки» (ул. Академика Анохина, д. 9, Москва 119571, Россия)

Для контактов: *Белоусова Елена Дмитриевна, e-mail: edbelous56@gmail.com*

РЕЗЮМЕ

Синдром Леннокса–Гасто является эпилептической энцефалопатией с началом в детском возрасте. Хорошо известна классическая триада критериев диагноза: 1) наличие разнообразных типов рефрактерных эпилептических приступов (тонических, атипичных абсансов, миоклонических, тонических/атонических приступов падений, генерализованных тонико-клонических, фокальных); 2) когнитивные нарушения и часто поведенческие нарушения (не всегда очевидные к началу эпилептических приступов); 3) генерализованная медленная (≤2,5 Гц) спайк-волновая активность и генерализованная пароксизмальная быстрая активность сна на межприступной электроэнцефалограмме. Несмотря на обычное начало приступов в возрасте до 8 лет (пик в 3–5 лет), синдром часто имеет пожизненное течение. Многие пациенты с синдромом Леннокса–Гасто во взрослом возрасте страдают рефрактерной эпилепсией, тем не менее адекватный синдромологический диагноз им ставится далеко не всегда. Расширение критериев диагноза синдрома, обсуждаемых в статье, позволит выбрать правильный алгоритм лечения. Препаратом второй очереди выбора в дополнительной терапии эпилептических приступов, ассоциированных с синдромом Леннокса–Гасто, является руфинамид. Существует проблема передачи пациентов с синдромом из детской клиники во взрослую. Эффективное ведение больного требует не только контроля над приступами, но и улучшения качества жизни пациента за счет воздействия на его когнитивные и поведенческие проблемы, нарушения сна, инвалидность (как физическую, так и социальную), образовательные проблемы и трудоустройство.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Синдром Леннокса–Гасто, критерии диагноза, возрастная эволюция, диагностический алгоритм, лечение, руфинамид.

Статья поступила: 29.07.2022 г.; **в доработанном виде:** 30.08.2022 г.; **принята к печати:** 19.09.2022 г.

Финансирование

Публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание статьи и редакционные решения.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Вклад авторов
Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования
Белоусова Е.Д., Бурд С.Г., Ермоленко Н.А., Мухин К.Ю. Диагностика и возрастная эволюция синдрома Леннокса–Гасто. Ведение пациентов в разных возрастных периодах. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2022; 14 (3): 276–293. https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.124.

Diagnostics and age-related evolution of Lennox–Gastaut syndrome. Management in diverse patient age periods

Belousova E.D.[1], Burd S.G.[1,2], Ermolenko N.A.[3], Mukhin K.Yu.[4]

[1] Pirogov Russian National Research Medical University (1 Ostrovityanov Str., Moscow 117513, Russia)

[2] Federal Center of Brain and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia (1 bldg 10 Ostrovityanov Str., Moscow 117997, Russia)

[3] Burdenko Voronezh State Medical University (10 Studencheskaya Str., Voronezh 394036, Russia)

[4] St. Luke Institute of Pediatric Neurology and Epilepsy (9 Academician Anokhin Str., Moscow 119571, Russia)

Corresponding author: *Elena D. Belousova, e-mail: edbelous56@gmail.com*

SUMMARY

Lennox–Gastaut syndrome is an epileptic encephalopathy with onset in childhood. The classical triad of diagnostic criteria is well known: 1) presence of various types of refractory epileptic seizures (tonic, atypical absences, myoclonic, tonic/atonic drop attacks, generalized tonic-clonic, focal); 2) cognitive disorders with frequent behavioral disorders (not always evident by the beginning of epileptic seizures); 3) generalized, slow (≤2.5 Hz) spike-wave activity of wakefulness and generalized paroxysmal fast activity on sleep electroencephalogram. Despite the seizure onset usually occurring before the age of 8 (peak at 3–5) years old, the Lennox–Gastaut syndrome is often featured with a lifelong course. Many patients with this syndrome suffer from refractory epilepsy in adulthood, however, not always being provided a proper syndromological diagnosis. Expanding the criteria to diagnose the Lennox–Gastaut syndrome discussed here would allow to choose a proper treatment algorithm. Rufinamide is the drug of the second choice in the adjunctive therapy of epileptic seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome. However, a pediatric-to-adult clinic transition of patients with Lennox–Gastaut syndrome may pose some obstacles. Herein, an effective patient management requires not only seizure control, but also improvement of patient's quality of life by influencing cognitive and behavioral issues, sleep disorders, disability (both physical and social), educational problems and employment.

KEYWORDS

Lennox–Gastaut syndrome, diagnostic criteria, age evolution, diagnostic algorithm, treatment, rufinamide.

Received: 29.07.2022; **in the revised form:** 30.08.2022; **accepted:** 19.09.2022

Funding
The publication was prepared with the financial support of the Eisai Company. The authors are fully responsible for the content of the article and editorial decisions.

Authors' contribution
All authors contributed equally to this article.

For citation
Belousova E.D., Burd S.G., Ermolenko N.A., Mukhin K.Yu. Diagnostics and age-related evolution of Lennox–Gastaut syndrome. Management in diverse patient age periods. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* 2022; 14 (3): 276–293 (in Russ.). https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.124.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Синдром Леннокса–Гасто (СЛГ) является эпилептической энцефалопатией с началом в детском возрасте [1]. Хорошо известна классическая триада критериев диагноза: 1) наличие разнообразных типов рефрактерных эпилептических приступов (тонических, атипичных абсансов, миоклонических, тонических/атонических приступов падений, генерализованных тонико-клонических, фокальных); 2) когнитивные нарушения и часто поведенческие нарушения (не всегда очевидные к началу эпилептических приступов); 3) генерализованная медленная (≤2,5 Гц) спайк-волновая активность и генерализованная пароксизмальная быстрая активность сна на

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

межприступной электроэнцефалограмме (ЭЭГ) [2–4]. Несмотря на обычное начало приступов в возрасте до 8 лет (пик в 3–5 лет), синдром часто имеет пожизненное течение. Диагностика синдрома во взрослом возрасте затруднительна в связи с эволюцией клинических симптомов, разрядов на ЭЭГ и недостаточной информированностью об этом синдроме во взрослой сети оказания медицинской помощи [5].

Популяционная распространенность синдрома составляет 26 случая на 100 тыс. населения. Заболеваемость в популяции оценивается как 0,1–0,28 случая на 100 тыс., у детей – 2 случая на 100 тыс. [6]. Синдром Леннокса–Гасто отмечается примерно у 1–2% всех пациентов с эпилепсией, около 20% случаев представляют собой эволюцию из синдрома инфантильных спазмов [7]; он несколько чаще встречается у мальчиков. Эпилепсия часто начинается в возрасте от 1,5 до 8 лет (с пиком начала в 3–5 лет) и довольно редко в более позднем возрасте, вплоть до 18 лет [7].

Этиология синдрома разнообразна, но примерно в 1/4 случаев ее не удается установить [8]. У большинства пациентов синдром является следствием структурных повреждений или изменения в строении головного мозга: туберозного склероза, инфекций (менингит, энцефалит), родового повреждения или травмы, метаболических заболеваний и пороков развития [8]. Анализ данных секвенирования экзома из когорты 356 пациентов с СЛГ обнаружил в общей сложности 429 мутаций *de novo*. Семь генов были идентифицированы как имеющие значение в этих эпилептических энцефалопатиях: *DNM1*, *ALG13*, *CDKL5*, *GABRB3*, *SCN1A*, *SCN2A* и *STXBP1* [9]. У пациентов с трисомией хромосомы 21 может наблюдаться позднее начало СЛГ, характеризующееся частыми рефлекторными судорогами, в основном вызванными внезапной неожиданной сенсорной стимуляцией [10].

ДИАГНОСТИКА / DIAGNOSIS

Критерии диагноза в детском возрасте / Criteria for diagnosis in childhood

Диагноз СЛГ представляет определенные трудности не только во взрослом, но и в детском возрасте. Как правило, могут присутствовать далеко не все симптомы классической триады. Многие клинические и энцефалографические симптомы появляются постепенно [8]. Установление диагноза СЛГ важно с точки зрения назначения оптимальной фармакотерапии, т.к. не все противоэпилептические препараты (ПЭП) доказали свою эффективность при данном синдроме, а некоторые могут приводить к ухудшению состояния пациента [11].

Необходимо динамическое наблюдение за детьми, поскольку синдром инфантильных спазмов (ранее – синдром Веста) и другие эпилептические энцефалопатии с ранним началом могут эволюционировать в синдром Леннокса–Гасто. У таких больных следует периодически пересматривать критерии диагноза [7]. Так, ЭЭГ-паттерн генерализованной медленной спайк-волновой активности с частотой менее 2,5 Гц может первоначально не присутствовать у пациентов с СЛГ, который эволюционировал из синдрома Веста. Исследование J.R. Hughes et al. (2002 г.), проведенное у 64 пациентов с СЛГ в течение 42-летнего периода, показало, что средняя продолжительность «классических» комплексов генерализованной медленной спайк-волновой активности составляла 8,2 года (диапазон 1–35 лет, медиана 5,5 года) [12].

Международная противоэпилептическая лига (англ. International League Against Epilepsy, ILAE) приводит следующие обязательные критерии диагноза синдрома в детском возрасте [7].

А) Тонические приступы. В дополнение к тоническим приступам должен быть по меньшей мере еще один дополнительный тип приступа из перечисленных ниже:
– атипичный абсанс;
– атонический;
– миоклонический;
– фокальный с нарушением осознанности;
– генерализованный тонико-клонический;
– бессудорожный эпилептический статус;
– эпилептические спазмы.

Б) ЭЭГ-критерии:
– генерализованная медленная спайк-волновая активность с частотой менее 2,5 Гц (либо присутствие этого паттерна на предыдущей ЭЭГ);
– генерализованная пароксизмальная быстрая активность во сне (либо присутствие этого паттерна на предыдущей ЭЭГ).

В) Возраст дебюта менее 18 лет. Дебют после 8 лет относится к настораживающим симптомам, т.е. к тем, которые могут отмечаться у небольшой части пациентов, не исключают диагноз, но требуют повышенного внимания к дифференциальному диагнозу синдрома.

Г) Исход заболевания:
– фармакорезистентная эпилепсия;
– интеллектуальная недостаточность средней степени тяжести или глубокая.

Для всех эпилептических энцефалопатий характерны высокая частота приступов и «массивная» эпилептиформная активность на ЭЭГ в первые годы после дебюта эпилепсии. Но по мере взросления ребенка происходит эволюция частоты приступов со снижением их числа и, часто, с изменением типа приступов, эволюция ЭЭГ с уменьшением частоты эпилептиформных разрядов, и на первый план выступают интеллектуальные и поведенческие нарушения. В связи с этим значительная часть пациентов теряют специфический диагноз синдрома при переходе во взрослую сеть.

J. Roger et al. (1998 г.) наблюдали 38 пациентов с синдромом Леннокса–Гасто с детства до взрослого возраста, и только половина взрослых больных имела классические черты синдрома [13]. У 15% пациентов отмечалась персистирующая мультифокальная эпилепсия. У 37% больных с относительно благоприятным исходом зафиксированы более позднее начало эпилепсии (от 7 до 11 лет) и короткое ее активное течение (от 2 до 6 лет). Даже в этой группе благоприятного течения в 20% случаев оставались фокальные приступы на фоне постоянного неврологического и психиатрического дефицита

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

[13]. По данным тех же авторов, во взрослом возрасте у пациентов уже не было частых приступов падений, но могли сохраняться тонические приступы во сне. Снижалась частота атонических приступов с падениями – возможно, это было связано с тем, что больные с возрастом становились малоподвижными и утрачивали навык самостоятельной ходьбы. Кроме того, атонические приступы становились малозаметными – в виде кивка головой. У части пациентов сохранялись атипичные абсансы. Проблемы с диагностикой тонических приступов были те же, что и в детстве, приступы были малозаметными и часто отмечались во сне, поэтому для их диагностики требовалось проведение видео-ЭЭГ-мониторинга сна.

Картина межприступной ЭЭГ с возрастом также меняется. Классические разряды медленных комплексов «спайк – медленная волна» редко фиксируются у взрослых пациентов. Основная биоэлектрическая активность может быть замедленна, и на этом фоне могут регистрироваться множественные независимые комплексы спайков или комплексы «спайк – медленная волна», или разряды на ЭЭГ бодрствования могут вовсе не обнаруживаться. Могут сохраняться пробеги генерализованной пароксизмальной быстрой активности во сне [5].

Важнейшую проблему во взрослом возрасте составляют когнитивные и поведенческие нарушения. Тяжелая умственная отсталость описывается у 43% пациентов с криптогенным синдромом и в 75% симптоматических случаев СЛГ со структурными изменениями на магнитно-резонансной томограмме (МРТ) [14]. По данным E. Ferlazzo et al. (2010 г.), средняя или тяжелая степень умственной отсталости была характерна для 26 из 27 пациентов с синдромом, а поведенческие нарушения – для 14 из 27 [15]. У взрослых больных по сравнению с детьми нарастает частота оппозиционного поведения, вспышек гнева, тревожности и депрессии. Диагностика этих расстройств особенно затруднена у пациентов с интеллектуальной недостаточностью. Могут усиливаться двигательные нарушения – возможны прогрессирующее нарушение походки и появление экстрапирамидных симптомов. Увеличена частота утоплений, ожогов, переломов, ушибов мягких тканей – этот риск может быть выше, чем у других пациентов с эпилепсией [5]. Повышен риск синдрома внезапной смерти при эпилепсии (англ. sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP) из-за высокой частоты приступов у части больных, их резистентности, ночного характера и наличия умственной отсталости [16].

Все вышеперечисленное приводит к значительным социальным ограничениям, в т.ч. и в уровне занятости. K. Yagi et al. (1996 г.) исследовали уровень занятости 102 пациентов с СЛГ, и только у 12 из них была регулярная работа, а 36 больных имели частичную занятость. Большинство (54 пациента) были безработными [17].

Критерии диагноза и алгоритм диагностики синдрома во взрослом возрасте / Criteria and algorithm of diagnosis in adulthood

Несмотря на многочисленные работы, посвященные СЛГ у детей, подходы к диагнозу и лечению синдрома у взрослых пока не определены. Возможно, это обусловлено предубеждением, что синдром Леннокса–Гасто преимущественно «детский». Поэтому в 2020 г. группа экспертов-эпилептологов с помощью консенсуса предложила следующие критерии диагноза синдрома у взрослых пациентов [18].

А) Анамнез: возраст начала эпилепсии – до 8 лет, синдром инфантильных спазмов в первый год жизни, задержка развития и когнитивные нарушения с детства (часто в сочетании с поведенческими нарушениями – расстройствами аутистического спектра, агрессивностью, гиперактивностью).

Б) Приступы: наличие (в т.ч. анамнестическое) двух и более рефрактерных типов эпилептических приступов помогает заподозрить синдром. Возможные, но не единственные типы приступов: тонические, атонические, атипичные абсансы, миоклонические, фокальные, генерализованные тонико-клонические, фокальные с эволюцией в билатеральные тонико-клонические).

В) ЭЭГ: замедление основной биоэлектрической активности, диффузные спайк-волновые разряды во время бодрствования, вспышки диффузных быстрых ритмов во сне. Но могут быть и фокальные, и мультифокальные разряды.

Определение критериев диагноза синдрома с учетом его эволюции позволило сформировать диагностический алгоритм для взрослых пациентов [18]. В модифицированном виде он представлен на **рисунке 1**.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ / PHARMACOLOGICAL TREATMENT

Синдром Леннокса–Гасто представляет собой сложную эпилептическую энцефалопатию и энцефалопатию развития с крайне плохим прогнозом для долгосрочного контроля судорог и когнитивного исхода [19]. Цели лечения могут различаться в зависимости от возраста пациента и стадии заболевания. Решения по лечению могут быть сложными из-за различных типов приступов и сопутствующих заболеваний, связанных с СЛГ. Доказательная база для фармакологического лечения синдрома ограниченна. Эпидемиологические данные и обзоры взрослых пациентов с СЛГ свидетельствуют о том, что при стандартном лечении очень низка вероятность ремиссии в долгосрочной перспективе [15]. Также вероятны спонтанные колебания частоты и типа приступов [20], что необходимо учитывать при рассмотрении ответа на лечение.

Кокрейновский обзор по применению ПЭП для лечения СЛГ, проведенный в 2013 г., включал восемь исследований семи препаратов, используемых в качестве дополнительной терапии [21]. Показано, что наиболее эффективными в качестве дополнительной терапии были ламотриджин (англ. lamotrigine, LTG), руфинамид (англ. rufinamide, RUF), топирамат (англ. topiramate, TPM) и фелбамат, отмечена их равная эффективность. Клобазам (англ. clobazam, CLB) продемонстрировал эффективность при приступах падения. Не было доказано эффективности для цинромида и низких/высоких доз тиреотропин-рилизинг-гормона [22].

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

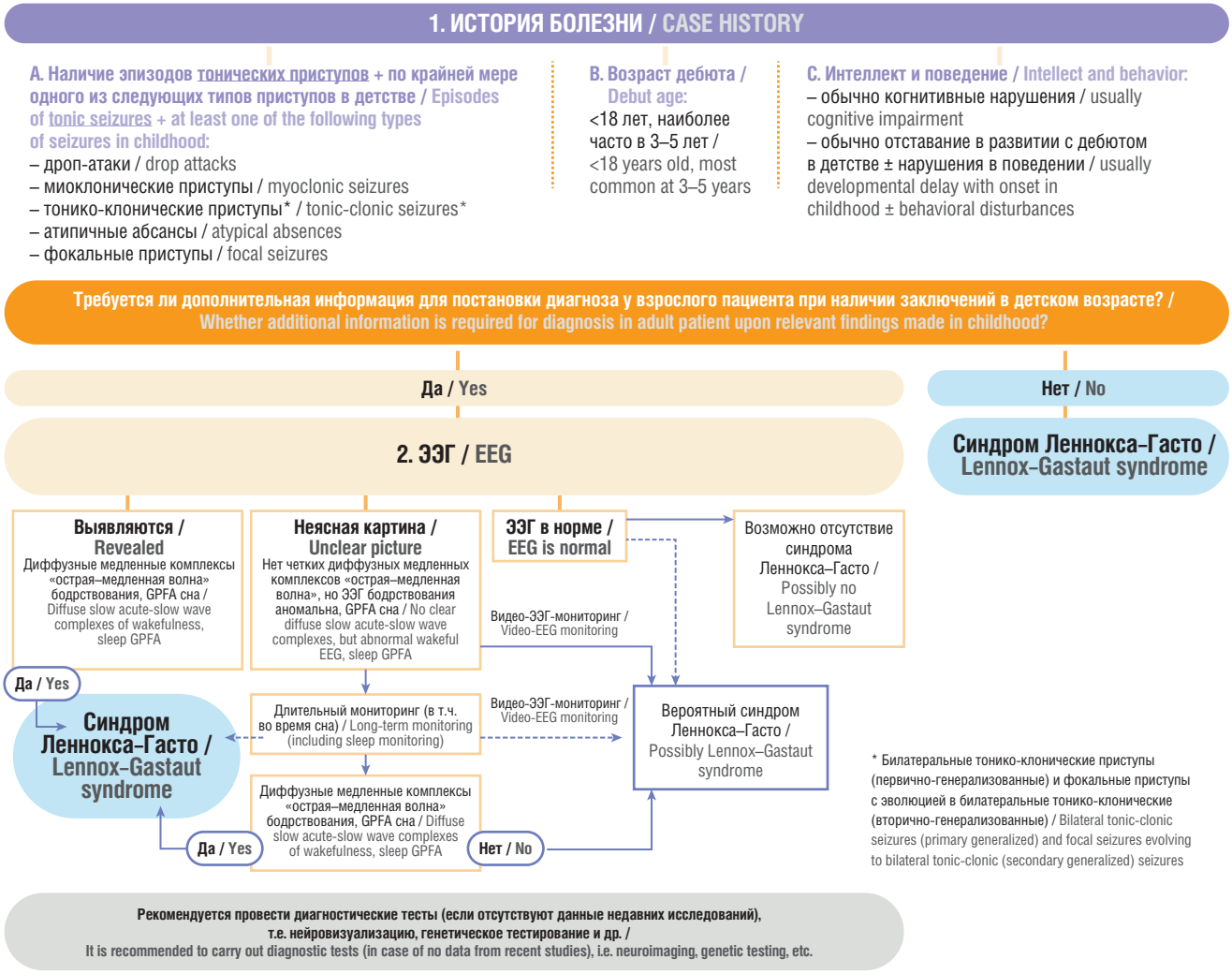


Рисунок 1. Алгоритм диагностики синдрома Леннокса–Гасто у взрослых пациентов с резистентной эпилепсией (адаптировано из [18]).
ЭЭГ – электроэнцефалография; GPFA (англ. generalized paroxysmal fast activity) – генерализованная пароксизмальная быстроволновая активность

Figure 1. A diagnostic algorithm for Lennox–Gastaut syndrome in adult patients with resistant epilepsy (adapted from [18]).
EEG – electroencephalography; GPFA – generalized paroxysmal fast activity

Вальпроат натрия / Sodium valproate

Вальпроат натрия, или вальпроевая кислота (англ. valproic acid, VPA), зарегистрирован в России для использования при СЛГ у взрослых и детей с 6 мес (в форме сиропа). Широкий спектр терапевтической активности и эффективность в отношении генерализованных и множества других типов приступов позволяют рекомендовать VPA в качестве препарата первой линии у детей, имеющих *de novo* или появляющийся СЛГ.

При этом необходимо учитывать связанный с VPA тератогенный риск и риск развития для будущего ребенка матери, принимающей VPA [22–24]. Согласно руководящим принципам ILAE следует по возможности избегать применения VPA у женщин с репродуктивным потенциалом.

Важно обсуждать риски и преимущества VPA и других альтернатив лечения. Вальпроат натрия должен предлагаться в качестве терапии первой линии для синдромов эпилепсии, при которых это наиболее эффективный вариант. У пациентов с СЛГ выгода от использования VPA часто перевешивает любой риск [25].

Ламотриджин / Lamotrigine

Ламотриджин лицензирован в России для дополнительной терапии приступов, связанных с СЛГ, у взрослых и детей от 2 лет, а в монотерапии – с 12 лет.

В плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) III фазы, включившем 169 пациентов с СЛГ, было показано, что LTG эффективен и хорошо переносится при лечении данного синдрома

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

[26]. Кроме того, в двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании, проведенном с участием 30 педиатрических и подростковых пациентов с рефрактерной генерализованной эпилепсией, 20 из которых имели СЛГ, LTG хорошо переносился и наблюдалось статистически значимое снижение частоты приступов у больных, принимавших LTG, по сравнению с группой плацебо [27] .

При использовании в качестве дополнения к терапии VPA требуется снижение дозы LTG, т.к. VPA ингибирует метаболизм LTG [28]. И наоборот, если VPA отменяется, дозу LTG, возможно, потребуется увеличить. Рекомендуется мониторинг и/или коррекция дозы этих ПЭП.

Руфинамид / Rufinamide

Руфинамид зарегистрирован в России в качестве дополнительной терапии приступов, ассоциированных с синдромом Леннокса–Гасто у пациентов старше 1 года.

Эффективность RUF при СЛГ была продемонстрирована в плацебо-контролируемом РКИ III фазы, в которое вошли 139 пациентов с СЛГ [29]. Медиана снижения общей частоты приступов была практически втрое больше в группе RUF по сравнению с плацебо (32,7% против 11,7%, p=0,0015). Наиболее ярко это проявилось в уменьшении медианы числа приступов падений: снижение на 42,5% в группе RUF против увеличения на 1,4% в группе плацебо. Была отмечена хорошая переносимость терапии руфинамидом. Не было зафиксировано значимых различий по частоте нежелательных явлений (НЯ) при терапии руфинамидом и плацебо, за исключением сонливости и тошноты, которые чаще возникали в группе RUF [29].

За этой работой последовало долгосрочное открытое расширенное исследование, в котором все 124 пациента получали RUF в среднем в течение 432 дней [30]. Снижение частоты приступов сохранялось на протяжении всего исследования, а хорошая переносимость, наблюдаемая в первоначальном испытании, также поддерживалась при длительном лечении. Последующий специальный анализ данных 31 взрослого пациента (в возрасте 18–37 лет), включенного в первоначальное исследование III фазы, показал, что RUF обладает высокой эффективностью и, как правило, хорошо переносится в дополнительной терапии и у взрослых [31].

Эффективность и безопасность руфинамида в качестве дополнительной терапии у больных с СЛГ были оценены в недавнем (2021 г.) систематическом обзоре и метаанализе десяти исследований [32], в которые вошли данные 557 пациентов. Средняя длительность терапии RUF в этих исследованиях составила 23,5 мес. Снижение средней частоты всех приступов в течение 28 дней во время двойной слепой фазы при лечении руфинамидом составило 29,32% (в группе плацебо – 8,3%). Изменение частоты тонико-клонических приступов: RUF – снижение на 47,2%, плацебо – увеличение на 8,4% (p<0,00001). Доля пациентов с уменьшением общей частоты приступов не менее чем на 50%: RUF – 27,32%, плацебо – 15,4% (относительный риск (ОР) 1,72; p=0,01). Доля пациентов со снижением частоты тонико-клонических приступов не менее чем на 50%: RUF – 29,4%, плацебо – 8,3% (ОР 2,12; p=0,003). Свобода от тонико-атонических приступов: RUF – 5,2%, плацебо – 1,5% (p=0,04). Нежелательные явления отмечались у 60,2% больных в группе RUF, при этом отмена терапии потребовалась только в 9,6% случаев. Большинство НЯ носило легкий характер, наиболее распространенными из них были рвота и сонливость. Не было выявлено клинически значимых взаимодействий с другими ПЭП [32].

Таким образом, руфинамид показал высокую эффективность в качестве дополнительной терапии у пациентов с СЛГ: снижение показателей общей частоты приступов, частоты различных типов приступов (таких как тонические, тонико-клонические, миоклонические, атонические и атипичные абсансы). Благоприятное действие и хорошая переносимость RUF сохранялись даже при долгосрочном применении.

Топирамат / Topiramate

Топирамат лицензирован в России в качестве дополнительной терапии приступов при СЛГ у взрослых и детей с 2 лет.

Эффективность ТРМ в лечении СЛГ была продемонстрирована в плацебо-контролируемом РКИ III фазы, включившем 98 пациентов [33]. Девяносто семь больных, завершивших РКИ, продолжили открытое расширенное исследование с гибким дозированием [34]. Среди 84 пациентов, завершивших 6 мес лечения, у 15% не было приступов падения в течение 6 мес и дольше. ТРМ хорошо переносился, 5% участников сообщили о поведенческих проблемах [34].

Следует учитывать, что ТРМ имеет высокую связь с когнитивными и поведенческими НЯ.

Клобазам / Clobazam

Клобазам лицензирован в Европе в качестве дополнительной терапии при эпилепсии и в США в качестве дополнительной терапии приступов, связанных с СЛГ. В России препарат зарегистрирован для дополнительной терапии при эпилепсии у пациентов с 3 лет.

Эффективность CLB в лечении СЛГ была продемонстрирована в плацебо-контролируемом РКИ III фазы с участием 238 пациентов [35]. Больные, завершившие это исследование, участвовали в долгосрочном открытом расширенном исследовании [36]. Высокая эффективность была продемонстрирована при приступах падения. Однако 14% пациентов, которые были первоначальными респондерами (что определялось как снижение судорог на 50% и более от исходного уровня в течение 3 мес), перестали отвечать на терапию, что потенциально указывает на резистентность.

Важно, что использование CLB связано с целым рядом когнитивных и поведенческих НЯ, а также с высоким риском резистентности. Поэтому терапевтическая польза CLB должна быть сбалансирована с риском привыкания и зависимости при длительном применении.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Следовательно, из-за риска развития резистентности прием CLB следует назначать коротким курсом, в течение 3–5 дней [37].

CLB можно рассматривать для постоянного применения, однако важно осознавать возможность привыкания. Прием CLB коротким курсом, по-видимому, не связан с аггравацией тонических приступов или эпилептического статуса, в отличие от других бензодиазепинов [21].

Другие фармакологические средства / Other pharmacological agents

Стероиды могут иногда быть полезны для контроля приступов атипичных абсансов, приступов падения и неконвульсивного эпилептического статуса. Однако рецидив после отмены является распространенным явлением. РКИ стероидов при СЛГ еще не проводились. Кроме того, длительное их использование связано с серьезными НЯ, включая задержку роста, гиперлипидемию и остеопороз [37]. Рекомендуется краткосрочное применение стероидов только в периоды ухудшения и с постепенной отменой, длительного приема следует избегать.

НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ / NON-PHARMACOLOGICAL TREATMENT

Кетогенная диета / Ketogenic diet

Кетогенная диета (КД) – это диета с высоким содержанием жиров, которая предназначена для имитации метаболических эффектов голодания и которую можно вводить различными способами.

Обзор 18 исследований, включавших данные о результатах применения КД у пациентов с СЛГ, показал, что 88 из 189 (47%) детей испытали снижение частоты приступов более чем на 50% после 3–36 мес терапии КД [38].

Наиболее распространенными НЯ были запоры, рвота, голод и энергетический дефицит. Как и в случае с фармакологическими вариантами лечения, эффективность терапии КД зависит от приверженности пациента, на которую могут влиять пищевые предпочтения, особенно при наличии сопутствующих нарушений поведения (например, связанных с аутизмом). Поэтому использование КД требует работы специальной команды и преданных опекунов. Кроме того, необходимо учитывать продолжительность лечения, а также риск и пользу долгосрочного применения КД [39].

Стимуляция блуждающего нерва / Vagus nerve stimulation

Метод стимуляции блуждающего нерва (англ. vagus nerve stimulation, VNS) при фармакорезистентной эпилепсии хорошо известен [40]. В мультицентровом ретроспективном исследовании оценена эффективность терапии VNS у 50 пациентов с СЛГ, проведено сравнение частоты до- и постимплантационных приступов [41]. Медиана снижения общего числа приступов составила 42% через 1 мес, 58,2% через 3 мес и 57,9% через 6 мес после имплантации (p<0,0001 в каждый момент времени). Медиана сокращения количества приступов падения составила 47% через 1 мес (p<0,0001), 55% через 3 мес (p<0001) и 88% через 6 мес (p=0,0002), атипичных абсансов – 48%, 73% и 81% через 1, 3 и 6 мес соответственно [41].

Американская академия неврологии (англ. American Academy of Neurology, AAN) опубликовала объединенный анализ 113 пациентов с СЛГ, получавших VNS в четырех исследованиях, демонстрируя частоту ответов 55% [42]. На основе этих доказательств AAN рекомендовала проведение VNS у пациентов с СЛГ (уровень C), указывая на преимущества метода: VNS можно использовать в сочетании с другими формами фармакологической и нефармакологической терапии, включая каллозотомию; она не взаимодействует с ПЭП; у пациентов, получающих VNS, наблюдается постоянное улучшение с течением времени, а у некоторых отмечается улучшение внимания [43].

Вместе с тем VNS включает имплантацию устройства, к которому некоторые больные и/или их родители/опекуны могут иметь негативное отношение.

Каллозотомия / Callosotomy

Согласно имеющимся доказательствам и клиническому опыту каллозотомия особенно эффективна для лечения приступов падения, поэтому рекомендуется учитывать ее у пациентов с СЛГ, для которых приступы падения особенно проблематичны [44].

Каллозотомия может рассматриваться на ранней стадии клинического течения таких больных или когда были использованы альтернативные варианты лечения. После нее могут также применяться другие методы терапии, если это необходимо, включая VNS [21].

АЛГОРИТМЫ ЛЕЧЕНИЯ / TREATMENT ALGORITHMS

Группа экспертов опубликовала консенсусные рекомендации по лечению СЛГ, которые основаны на доказательствах, полученных в последних исследованиях, и клиническом опыте [21].

Недавно диагностированный (*de novo*) синдром Леннокса–Гасто / Newly diagnosed (*de novo*) Lennox–Gastaut syndrome

Алгоритм лечения пациентов с впервые установленным диагнозом СЛГ [11] приведен на **рисунке 2**.

В качестве препарата первой линии для пациентов с недавно диагностированным СЛГ рекомендован VPA в монотерапии. При неэффективности монотерапии VPA в качестве дополнительной терапии предлагается LTG или RUF. Поскольку VPA ингибирует метаболизм LTG, следует использовать уменьшенную дозу LTG с медленным титрованием. Если VPA отменяется, доза LTG должна быть увеличена. При добавлении RUF к комбинации

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

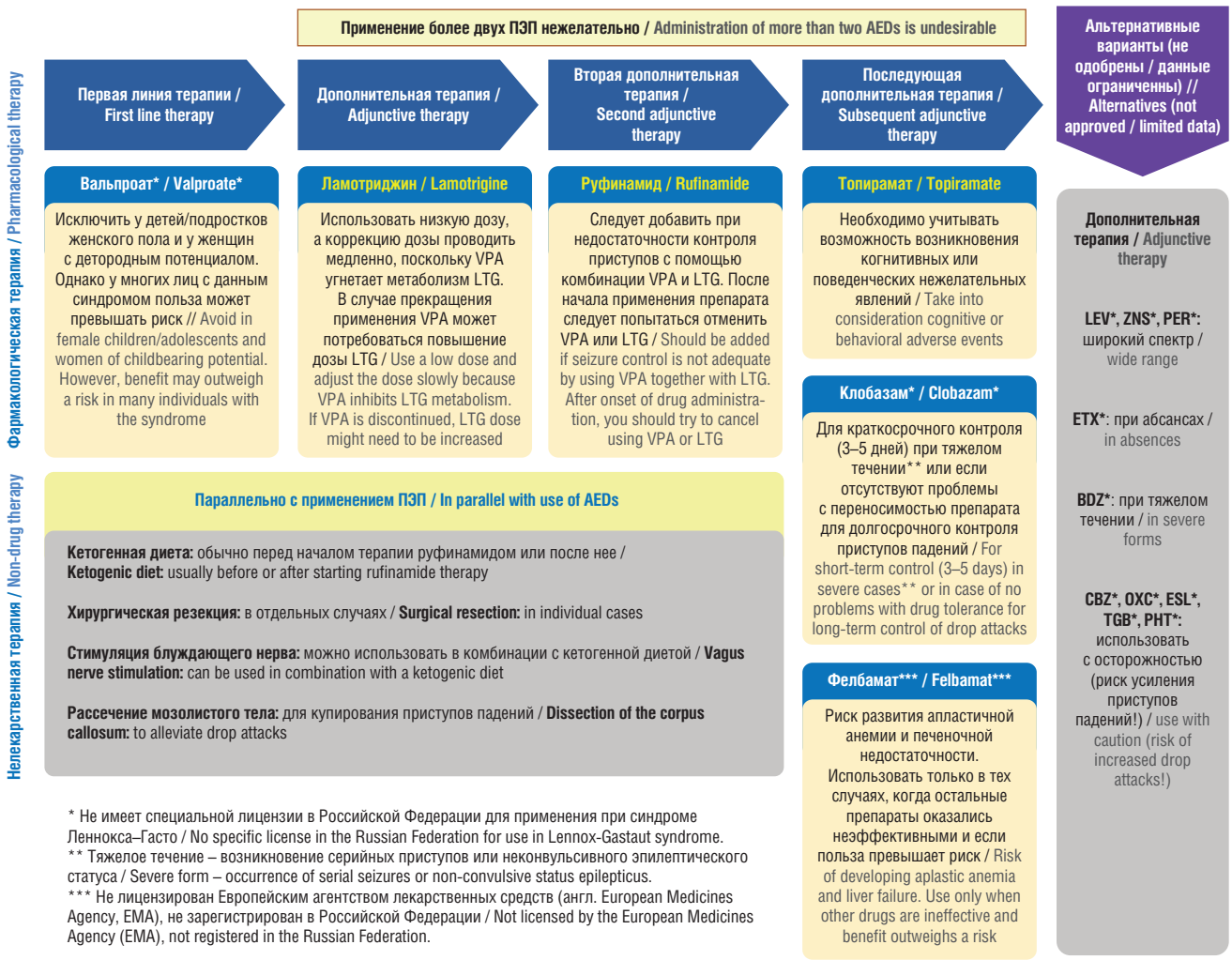


Рисунок 2. Алгоритм лечения пациента с впервые установленным диагнозом синдрома Леннокса–Гасто (адаптировано из [11]). См. также инструкции по применению конкретного препарата.
ПЭП – противоэпилептический препарат; VPA – вальпроат / вальпроевая кислота; LTG – ламотриджин; LEV – леветирацетам; ZNS – зонисамид; PER – перампанел; ETX – этосуксимид; BDZ – бензодиазепин; CBZ – карбамазепин; OXC – окскарбазепин; ESL – эсликарбазепина ацетат; TGB – тиагабин; PHT – фенитоин

Figure 2. Patient treatment algorithm in newly diagnosed Lennox–Gastaut syndrome (adapted from [11]). See also the instructions for administration of any certain drug.
AED – antiepileptic drug; VPA – valproate / valproic acid; LTG – lamotrigine; LEV – levetiracetam; ZNS – zonisamide; PER – perampanel; ETX – ethosuximide; BDZ – benzodiazepine; CBZ – carbamazepine; OXC – oxcarbazepine; ESL – eslicarbazepine acetate; TGB – tiagabine; PHT – phenytoin

VPA и LTG, один из этих ПЭП рекомендуется постепенно отменить. Если адекватный контроль над приступами не достигается, следующий дополнительный ПЭП должен обсуждаться с пациентом, родителем или лицом, осуществляющим уход.

При обсуждении дальнейших вариантов ПЭП следует учитывать следующие моменты. ТРМ лицензирован для СЛГ, но связан с бо́льшим риском когнитивных и поведенческих побочных эффектов, чем другие доступные ПЭП. Может быть рассмотрено краткосрочное лечение CLB с временным увеличением нагрузки ПЭП. Существует риск развития лекарственной устойчивости, зависимости и когнитивно-поведенческих НЯ. Следовательно, CLB предпочтительно использовать коротким курсом (3–5 дней) во время появления статуса абсансов (продолжительность более 1 дня), кластерного течения приступов и бессудорожного эпилептического статуса. У пациентов с приступами падений, у которых не формируется толерантность, CLB может назначаться в качестве дополнительного ПЭП.

При рассмотрении вопроса о дополнительной терапии следует предпринять все попытки прекратить прием одного из двух предыдущих ПЭП после введения нового ПЭП, поскольку нет доказательств эффективности более двух ПЭП в комбинации, а использование нескольких ПЭП повышает риск НЯ.

Необходимо избегать назначения таких препаратов, как карбамазепин, окскарбазепин, эсликарбазепин, тиагабин и фенитоин, т.к. их применение может привести к аггравации приступов падений.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Существуют ограниченные данные о применении при СЛГ ПЭП широкого спектра действия – леветирацетама, зонисамида и перампанела, этосуксимида при абсансах и фенобарбитала при тонико-клонических приступах. Эти препараты не зарегистрированы для использования при СЛГ, требуется дальнейшее их изучение [21].

Применение нефармакологических подходов (включая резективную хирургию, КД, VNS и каллозотомию) следует рассматривать наряду с использованием ПЭП и обсуждать с самого начала как часть тактики лечения пациента.

Синдром Леннокса–Гасто, развившийся из другого типа эпилепсии (например, синдрома Веста) / Lennox–Gastaut syndrome that developed from another type of epilepsy (for example, West syndrome)

Как правило, такие больные получали ПЭП до постановки диагноза СЛГ. Большинство пациентов с генерализованными судорожными приступами уже принимали VPA.

Может быть использован тот же алгоритм лечения, что и для пациента с СЛГ *de novo* (т.е. добавление LTG в качестве первой дополнительной терапии, если VPA не обеспечивает адекватного контроля приступов, и т.д.). Если больной уже лечится другим ПЭП первой линии, то следует начать терапию VPA, а прием другого препарата сократить и прекратить. После этого алгоритм лечения такой же, как и для пациента с СЛГ *de novo*. Если использовался более чем один ПЭП и ни один из них не являлся VPA, то следует начать терапию VPA, а прием одного из предыдущих ПЭП сократить и прекратить. Если контроль судорог не достигается после введения VPA и второй ПЭП не является LTG, то LTG должен быть инициирован, а прием другого ПЭП, не относящегося к VPA, сокращен и прекращен. После этого алгоритм лечения такой же, как и для пациента с СЛГ *de novo*.

Таким образом, у многих больных основной целью лечения СЛГ является не обязательно достижение свободы от приступов, а скорее подавление или уменьшение частоты более инвалидизирующих типов приступов. Важно учитывать, что когнитивные функции пациента могут снижаться от побочных эффектов лечения – иногда больше, чем от самих приступов [11]. Политерапия (ПЭП и сопутствующие препараты) должна быть рационализирована и по возможности сведена к минимуму. Обоснование необходимости применения конкретных ПЭП следует регулярно рассматривать как часть динамической оценки состояния пациента.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ / CASE REPORTS

Приводим клинические наблюдения двух пациентов с синдромом Леннокса–Гасто, наблюдавшихся в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки.

Обоим пациентам проводили продолженный видеоЭЭГ-мониторинг на энцефалографе-регистраторе «Энцефалан-ЭЭГР-19/26» (ООО «Медиком МТД», Таганрог, Россия), который включал исследования в состоянии активного и пассивного бодрствования с применением тестов на определение уровня сознания, функциональных проб – гипервентиляции, ритмической фотостимуляции в диапазоне частот 3–40 Гц, пробы открывания–закрывания глаз, с включением ночного и/или дневного сна.

Также выполняли МРТ (не менее 1,5 Т) и высокоразрешающую МРТ (3 Т) по эпилептологической программе с помощью закрытого сверхвысокопольного МРТ-томографа Discovery MR750W (General Electric, США). МРТ-исследования проводились в Российской детской клинической больнице ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия).

Описание случая 1 / Case report 1

Пациент Е., 2014 г.р. – возраст 7,5 года.

Диагноз

Генетическая энцефалопатия развития и эпилептическая энцефалопатия, тип 94, обусловленная мутацией в гене *CHD2*. Синдром Леннокса–Гасто (G.40.4).

Этиология

Мутация *de novo* в гене *CHD2* (верифицирована).

Приступы

Приступы билатеральные тонические, атипичные абсансы, миоклонические, миатонические. Дебют приступов – в 4,5 года.

Анамнез жизни

Ребенок от первой беременности, срочных родов. Экстренное кесарево сечение (слабость родовой деятельности), масса тела 2,7 кг, оценка по шкале Апгар 7–8 баллов.

Вскоре после родов был переведен в реанимацию: аспирационная пневмония, гипоксия. Дышал самостоятельно, выписан через 1 мес. Начало самостоятельной ходьбы в 1 год 2 мес. Первые слова – в 1 год. Однако далее отмечалась задержка речевого развития: до 3 лет говорил единичные слова. После 3 лет – постепенное развитие короткой фразовой речи. До 4,5 лет (дебюта приступов) наблюдалась задержка речевого развития, других жалоб у родителей не было.

Наследственный анамнез: у троюродной бабушки по материнской линии в детстве отмечались приступы с падением, судорогами и потерей сознания.

Анамнез заболевания

Дебют приступов – в 4,5 года, при засыпании во время дневного сна: крик – подъем и напряжение рук – застывание в этом положении в течение около полуминуты, далее заснул. Лечение не получал.

Через 9 мес (в возрасте 5 лет) появились регулярные приступы в виде кивков в утренние часы после пробуждения. Сначала они были редкими, затем быстро нарастали по частоте до нескольких раз в сутки – одиночные и серийные, чаще во сне и после пробуждения. В структуре приступов кроме кивков появилось приподнимание

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

плеч и разведение рук, звуковой компонент (короткий гортанный звук) продолжительностью от нескольких секунд до полуминуты – тонические аксиальные приступы. В дальнейшем присоединились приступы в виде остановки активности и легкого наклона головы и туловища до 10 с – атипичные абсансы. С 6 лет отмечаются многократные миоклонические приступы, а также приступы в виде короткого подгибания ног, иногда с падением, – миотонические.

После появления приступов (к 5 годам) пациент утратил многие ранее приобретенные навыки с дальнейшим постепенным частичным восстановлением.

Неврологический статус

Масса тела 22 кг, пониженное питание. Диффузная мышечная гипотония. Сухожильные рефлексы живые, без четкой разницы сторон. Координация четкая. Эпизодически возникают мануальные стереотипии. Речь – короткие фразы. Контактен, выполняет простые инструкции, внимание рассеянное, гиперактивен. Запас знаний ниже возрастной нормы. В целом – умеренные когнитивные нарушения.

Видео-ЭЭГ-мониторинг

Основная активность фона замедленна, представлена медленноволновой и эпилептиформной активностью. В бодрствовании – эпилептиформная активность в виде диффузных медленных комплексов «острая–медленная волна» с амплитудным акцентом по передним кортикальным отведениям, высоким индексом (**рис. 3**).

Во сне индекс эпилептиформной активности нарастает. Регистрируются частые короткие диффузные полипик-волновые разряды с отчетливым бифронтальным преобладанием: генерализованная пароксизмальная быстроволновая активность (англ. generalized paroxysmal fast activity, GPFA). Также отмечаются короткие диффузные пробеги низкоамплитудной быстрой активности (англ. low amplitude fast activity, LAFA). Индекс эпилептиформной активности во сне крайне высокий. Зарегистрированы тонические аксиальные приступы (**рис. 4**).

Магнитно-резонансная томография

При МРТ-исследовании отмечено диффузное расширение субарахноидальных пространств конвекситальной поверхности коры головного мозга. Легкая симметричная вентрикуломегалия. Гипоплазия червя мозжечка. Потенциально эпилептогенных структурных нарушений не выявлено.

Генетические исследования

При проведении полного секвенирования экзома выявлена гетерозиготная мутация в гене *CHD2*, ассоции-

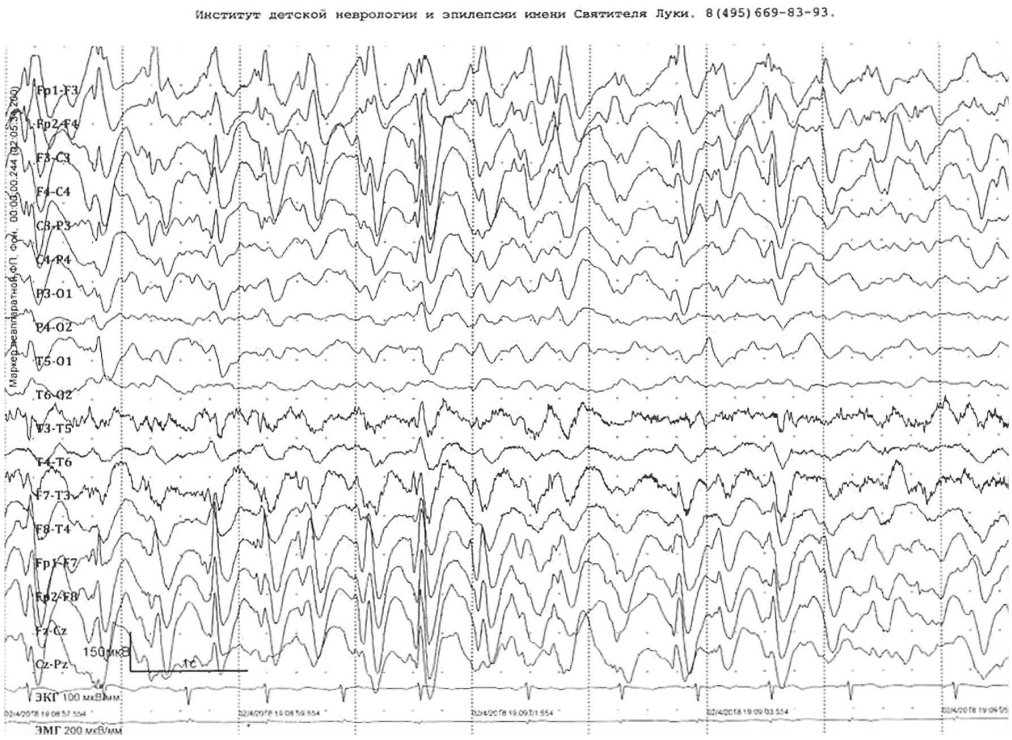


Рисунок 3. Фрагмент межприступной электроэнцефалограммы бодрствования пациента Е., возраст 7,5 года. Фоновая активность представлена практически постоянными, следующими друг за другом с различной регулярностью диффузными медленными комплексами «острая–медленная волна» с частотой около 2 Гц. Отмечается бифронтальное преобладание эпилептиформной активности с некоторым акцентом слева

Figure 3. A fragment of interictal wakefulness electroencephalogram in patient E., 7.5 years old. The background activity is represented by virtually constant diffuse slow acute-slow wave complexes following one after another with varying regularity at the frequency of about 2 Hz. A bifrontal predominance of epileptiform activity, slightly accentuated on the left

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

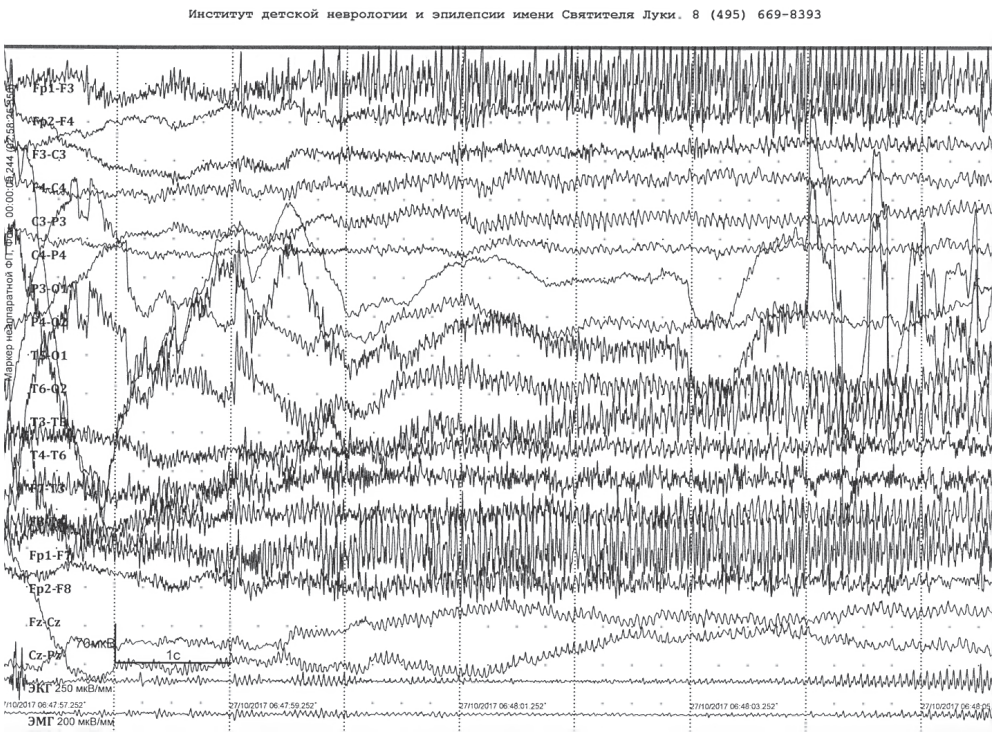


Рисунок 4. Фрагмент электроэнцефалограммы (ЭЭГ) генерализованного тонического приступа во сне пациента Е., возраст 7,5 года. После короткого периода электродекремента (падение амплитуды) возникает продолженная диффузная быстроволновая активность, маскируемая значительными двигательными артефактами. На свободных от артефактов фрагментах отчетливо регистрируется регулярная быстроволновая активность частотой около 20 Гц с низкой амплитудой и последующим увеличением амплитуды и снижением частоты до 10 Гц, общей продолжительностью около 25 с (англ. epileptic recruiting rhythm). При видео-ЭЭГ-мониторинге синхронно с разрядом регистрируется генерализованный тонический приступ в положении лежа на боку (гортанный звук, кивок, наклон туловища; приподнимание плеч с подъемом, неполным вытягиванием вперед и разведением рук; разведение, подъем и полуфлексия ног) продолжительностью около 20 с. Синхронно приступу отмечается появление устойчивой мышечной активности на электромиограмме

Figure 4. A fragment of sleep electroencephalogram (EEG) of generalized tonic seizure in patient E., 7.5 years old. After a short electrodecrement (amplitude attenuation) period, a continued diffuse fast-wave activity emerges, masked by significant motor artifacts. Artifact-free fragments are linked to clearly recorded regular fast-wave activity with a frequency of about 20 Hz and low amplitude followed by increased amplitude and decreased frequency to 10 Hz, with total duration of about 25 sec (epileptic recruiting rhythm). During video-EEG monitoring, a generalized tonic seizure lasting about 20 sec is recorded in the supine position (guttural sound, nod, torso tilt; shoulder raise with lifting, incomplete forward arm extension and spreading sideways; leg spreading, lifting and semi-flexion) synchronously with the discharge. A stable muscle activity emerges on the electromyogram simultaneously with the seizure

рованная с энцефалопатией развития и эпилептической энцефалопатией, тип 94 (OMIM 615369). Мутации в этом гене описаны у пациентов с синдромом Леннокса–Гасто. При исследовании по Сенгеру данная мутация у обоих родителей отсутствует – патогенная мутация *de novo*.

Терапия

Лечение начато в возрасте около 5 лет со стартовой монотерапии вальпроатом в дозе 500 мг/сут (концентрация 69 мкг/мл) – без существенного эффекта. Комбинация вальпроата с топираматом в дозе 75 мг/сут привела к незначительному уменьшению продолжительности тонических приступов. Добавление к вальпроату и топирамату этосуксимида в растворе в дозе 650 мг/сут позволило купировать атипичные абсансы и миатонические приступы, немного уменьшить тяжесть тонических приступов.

Ввиду отсутствия существенного эффекта терапии на тонические приступы и для усиления эффекта по другим типам приступов было принято решение добавить руфинамид к вальпроату и этосуксимиду, постепенно отменив топирамат. Препарат вводился начиная со 100 мг однократно на ночь, через день – 100 мг 2 раза в сутки, с постепенным увеличением дозы 1 раз в неделю по 200 мг/сут. Конечная доза – 400 мг 2 раза в сутки. На дозе 600 мг/сут сразу был отмечен выраженный положительный эффект на тонические приступы в виде их полного купирования.

Во время приема вальпроата (700 мг/сут), этосуксимида (650 мг/сут) и руфинамида (600 мг/сут) в течение 6 мес у пациента полностью купировались тонические приступы и регистрировались исключительно редкие миоклонические приступы, существенно не влияющие на качество жизни ребенка и его семьи. Побочных эф-

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

фектов руфинамида отмечено не было. Беспокоили сниженный аппетит, избирательность в еде и плохая прибавка массы тела, что с высокой вероятностью было связано с приемом этосуксимида. Родители отметили существенный прогресс в развитии ребенка, улучшение внимания и снижение гиперактивности.

При наблюдении в катамнезе в течение 1 года у пациента возобновились нечастые короткие тонические приступы, возникающие преимущественно во время сна или сразу после пробуждения (в постели). При попытке увеличения дозы препаратов, в т.ч. руфинамида до 800 мг/сут, появились тошнота и отказ от еды. Дозировки ПЭП остались прежними[1].

Вывод

Представленная история болезни иллюстрирует типичную картину СЛГ генетической этиологии согласно обязательным критериям ILAE 2021 г. Приступы: тонические аксиальные + любой другой вид; ЭЭГ: диффузная медленная активность «острая–медленная волна» + пробеги LAFA и GPFA во сне; когнитивные нарушения; резистентность к терапии.

Добавление руфинамида к вальпроату и этосуксимиду позволило практически полностью купировать все приступы в течение 6 мес с последующим возобновлением нечастых тонических приступов. Это привело к улучшению психоречевого развития ребенка, снижению гиперактивности и значительному улучшению качества жизни всех членов семьи.

Описание случая 2 / Case report 2

Пациентка К., 2003 г.р. – возраст 18 лет.

Диагноз

Структурная фокальная эпилепсия. Синдром Леннокса–Гасто (G.40.2).

Этиология

Структурная – порок развития головного мозга в виде синдрома «двойной коры». Не исключена также дополнительно генетическая причина.

Приступы

Эпилептические спазмы, тонические аксиальные, тонико-вибраторные, билатеральные тонико-клонические приступы, атипичные абсансы. Дебют приступов в возрасте 6 мес.

Анамнез жизни

Родилась от второй беременности (первая беременность – девочка, 1997 г.р., здорова). Во время беременности при ультразвуковом исследовании диагностировали увеличение желудочков мозга плода на сроке 6 мес гестации.

Роды вторые, срочные, физиологические, масса тела 4 кг, оценка по шкале Апгар 8–9 баллов. Состояние после родов удовлетворительное, выписана в срок.

Раннее развитие с задержкой, которая стала заметной уже с первых месяцев жизни. Начало самостоятельной ходьбы в 2,5 года. Первые слова появились после года жизни, однако короткие фразы только после 3,5 лет. Девочка медленно приобретала новые навыки, утраты навыков не отмечалось. Наследственный анамнез не отягощен.

Анамнез заболевания

В возрасте 6 мес в связи с задержкой развития врачом по месту жительства был проведен курс инъекций кортексина. После 8-й инъекции дебютировали эпилептические приступы в виде серийных спазмов. Был диагностирован синдром Веста. В бодрствовании отмечался резкий кивок – сгибание туловища – приведение рук и ног, гримаса. Серийные эпилептические спазмы общей продолжительностью до 2 мин, до 4 серий в сутки, чаще в первой половине дня. Приступы были быстро купированы гидрокортизоном в стационаре. Продолжительность приступного периода – 3 нед. В дальнейшем родители отказались от терапии ПЭП. Приступы отсутствовали до 4,5 лет без лечения.

В 4,5 года во время дневного сна возник билатеральный тонико-клонический приступ продолжительностью около 10 мин, купирован диазепамом. На следующий день после пробуждения появились серийные эпилептические спазмы: мгновенный кивок – наклон туловища – приподнимание и разведение рук.

С 5 лет появились регулярные серийные эпилептические спазмы (чаще при пробуждении) и единичные тонические аксиальные приступы, обычно во время сна. Частота приступов катастрофически нарастала несмотря на терапию. Появились во сне продолжительные генерализованные тонические приступы с мелким дрожанием рук и стоп – тонико-вибраторные приступы. В бодрствовании отмечались эпизоды замираний с остановкой активности, заторможенностью, легкими кивками, наклоном туловища кпереди, подтеканием слюны, флюктуацией уровня сознания – атипичные абсансы. Частота приступов – многократно в сутки.

Неврологический статус

Масса тела 51 кг. Диспластична. Выражена сухожильная гиперрефлексия с расширением рефлексогенных зон, особенно с нижних конечностей, без разницы сторон. Выполняет простые инструкции. Речь – короткие простые фразы. При ориентировочном тестировании уровень знаний значительно ниже нормы.

Видео-ЭЭГ-мониторинг

Замедление основной активности фоновой записи. Постоянная продолженная активность в виде медлен-

[1] У пациентов в возрасте 4 лет и старше с массой тела менее 30 кг, принимающих вальпроевую кислоту, лечение следует начинать с суточной дозы 200 мг. В соответствии с клиническим ответом и переносимостью дозу можно повышать не ранее чем через 2 дня на 200 мг/сут до максимальной рекомендованной дозы 600 мг/сут [45].

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

ных комплексов «острая–медленная волна» с бифронтальным преобладанием и значительным нарастанием во сне. Во сне частые разряды GPFA. Физиологические паттерны сна практически полностью отсутствуют из-за крайне высокого индекса эпилептиформной активности.

Магнитно-резонансная томография

Проведено высокоразрешающее МРТ-исследование по эпипротоколу. В консилиуме участвовал доктор медицины Х. Хольтхаузен (Германия). Выявлены отчетливые МР-признаки порока развития головного мозга – синдром «двойной коры».

Генетические исследования

Проведены полное секвенирование экзома и хромосомный микроматричный анализ экзонного уровня. Значимых мутаций, связанных с данным заболеванием, не выявлено.

Терапия

В 6 мес был назначен гидрокортизон перорально с полным купированием инфантильных спазмов. От дальнейшей терапии родители отказались.

С 5 лет начата терапия вальпроатом в дозе 500 мг/сут с минимальным эффектом, затем комбинация вальпроата с ламотриджином в дозе 100 мг/сут – небольшое снижение частоты и продолжительности тонических приступов без влияния на эпилептические спазмы. Леветирацетам в дозе 750 мг/сут в комбинации с вальпроатом – без эффекта. Следует отметить, что родители пациентки настроены крайне негативно на увеличение доз всех ПЭП.

В Израиле был назначен сультиам (не зарегистрирован в Российской Федерации) в дозе 300 мг/сут – без эффекта, с выраженными побочными явлениями. Далее был назначен вигабатрин (не зарегистрирован в Российской Федерации) в дозе 1000 мг/сут – отчетливое урежение (более 50%) частоты эпилептических спазмов. При добавлении этосуксимида в дозе 750 мг/сут отмечалось значительное урежение атипичных абсансов. Наиболее значимой проблемой оставалась высокая частота билатеральных тонических приступов, эпизодически с продолжением в тяжелые тонико-вибраторные.

В связи с отсутствием эффекта ПЭП на тонические приступы и для усиления эффекта терапии по другим типам приступов был назначен руфинамид при одновременной отмене вальпроата. Руфинамид вводился по схеме[2]: стартовая доза 100 мг 2 раза в день, через 3 дня 200 мг 2 раза в день, через 3 дня 300 мг 2 раза в день, через 3 дня 400 мг 2 раза в день, через 3 дня 500 мг 2 раза в день (1000 мг/сут). Далее через 2 нед доза была увеличена до 600 мг 2 раза в день (1200 мг/сут). При добавлении руфинамида в дозе 1200 мг/сут к вигабатрину (1000 мг/сут) и этосуксимиду (750 мг/сут) наблюдалось значительное урежение всех типов приступов, прежде всего тонических на 75%. Отсутствуют продолжительные тонические и тонико-вибраторные приступы. Родители отмечают у дочери улучшение сна и поведения. При наблюдении в катамнезе высокий положительный эффект терапии продолжается более 6 мес. Значительно повысилось качество жизни пациентки и ее семьи.

Вывод

Представленная история болезни демонстрирует типичный случай СЛГ структурной этиологии с трансформацией из синдрома инфантильных спазмов. Дополнительно предполагается генетическая причина заболевания. Подбор ПЭП позволил уменьшить частоту некоторых типов эпилептических приступов, но тяжелые тонические приступы были абсолютно резистентны к лечению. После добавления руфинамида в дозе 1200 мг/сут частота тонических приступов снизилась на 75%, уменьшилась их выраженность и продолжительность. Эффект терапии был стойким, с отсутствием побочных явлений и значительным повышением качества жизни.

СТРАТЕГИЯ ПЕРЕВОДА ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ЛЕННОКСА–ГАСТО ВО ВЗРОСЛУЮ АМБУЛАТОРНУЮ СЕТЬ / STRATEGY FOR TRANSFERRING PATIENTS WITH LENNOX–GASTAUT SYNDROME TO AN ADULT OUTPATIENT NETWORK

Переход из педиатрической практики во взрослую амбулаторную сеть представляет собой длительный процесс подготовки детей с хроническими заболеваниями, а также их семей к переводу во взрослую систему здравоохранения.

Подростковый возраст – период быстрых изменений, как физических, так и психосоциальных. В связи с этим процесс перехода пациентов из педиатрической службы во взрослую сеть часто является поликомпонентной задачей, требующей тщательного планирования и координации мультидисциплинарной бригадой. Он значительно осложняется в случае тяжелых заболеваний, связанных с постоянным медицинским наблюдением и психосоциальной поддержкой. В частности, при наличии у пациента эпилепсии необходим учет динамики течения заболевания, индивидуальный подход к выбору фармакотерапии в соответствии с этиологией и типом приступов, коморбидными состояниями, репродуктивным потенциалом. Более того, характерологические особенности больных эпилепсией и зачастую их зависимость от наблюдения и помощи семьи требуют адаптации процесса перехода во взрослую амбулаторную сеть с психологической и социальной точек зрения [46].

Большинство взрослых с СЛГ не могут жить самостоятельно из-за умственной отсталости, а также приступов, которые обычно продолжаются во взрослом

[2] У взрослых, подростков и детей с массой тела 50,1–70,0 кг, не принимающих вальпроевую кислоту, лечение следует начинать с суточной дозы 400 мг. В соответствии с клиническим ответом и переносимостью дозу руфинамида можно повышать через день на 400 мг/сут до максимальной рекомендованной дозы 2400 мг/сут [45].

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

возрасте. Бремя заботы о таких пациентах может отрицательно сказаться на физическом, психическом и эмоциональном здоровье членов семьи [47]. Кроме того, СЛГ ассоциируется с существенными экономическими проблемами и финансовыми затратами, связанными с уходом за такими больными и комплексным подходом к терапии фармакорезистентных приступов [48].

Таким образом, у пациентов с СЛГ процесс перехода из педиатрической практики во взрослую амбулаторную сеть осложняется наличием умственной отсталости, резистентной к лечению эпилепсии и поведенческих расстройств. Разработка определенных стратегий перевода позволит оптимизировать этот процесс и сделать его максимально комфортным для таких больных [48].

Проблемы перехода / Problems of transfer

Пациенты, не переведенные должным образом во взрослую амбулаторную сеть и не переданные соответствующим специалистам, могут столкнуться с неприятными последствиями. Больной может остаться без специализированной помощи, т.к. вопросы лечения СЛГ и сопутствующих состояний являются сложными для врача общей практики. Более того, в данном случае пациенты не получат доступа к новейшим методам лечения [49]. Когнитивные и поведенческие расстройства у больных с нарушениями развития, как это часто бывает при СЛГ, могут затруднить проведение диагностических исследований и оценку контроля над приступами [50]. Кроме того, побочные действия препаратов трудно оценить в этой группе пациентов из-за умственной отсталости и трудностей с коммуникацией [51].

В некоторых случаях родители недовольны наблюдением во взрослой амбулаторной сети и просят вернуть пациента в педиатрическую службу. Однако больные, не получающие оптимального наблюдения и лечения во взрослой сети, могут остаться без надлежащего лечения коморбидных заболеваний [52]. Переход из детской во взрослую амбулаторную сеть также часто осложняется тем, что пациенты и родители удовлетворены обслуживанием в педиатрической службе и опасаются по поводу дальнейших терапевтических тактик новых специалистов. Опрос больных эпилепсией и их семей показал, что они зачастую довольны существующим положением вещей и очень привязаны к своей педиатрической службе. Их отношения с педиатрической неврологической командой, как правило, были длительными, близкими и комфортными, а волнение во время перехода во взрослую сеть – это страх перед неизвестностью и неуверенность в будущем. Больные беспокоятся, что качество обслуживания не будет таким же хорошим во взрослой клинике или что медицинская помощь будет не такой доступной [52]. Кроме того, самостоятельность и независимость у большинства пациентов с СЛГ ограниченны из-за интеллектуального дефицита (т.е. пациент остается «ребенком»), и это может создавать у родителей впечатление преждевременного и нецелесообразного перехода во взрослую сеть [49].

Долгосрочное взаимодействие с такими больными и наблюдение за определенными терапевтическими результатами может делать специалистов педиатрического профиля заинтересованными в дальнейшем ведении своих пациентов. Педиатры могут считать, что взрослые службы менее компетентны в ведении больных, особенно в психосоциальных вопросах, и беспокоиться, что их пациенты не получат адекватного и современного лечения во взрослой сети [53]. Психосоциальные и этические проблемы между педиатрической и взрослой медициной также усложняют процесс перехода. Педиатрическая помощь традиционно ориентирована на семью: родители приводят ребенка на прием к врачу, и визит в равной степени касается как родителя, так и пациента. В отличие от этого прием во взрослой сети ориентирован на самого больного: пациент, как правило, приходит на прием без родителя, и визит сосредоточен исключительно на нем [49].

Оптимизация социальных аспектов / Optimization of social aspects

Большинство детей с СЛГ имеют плохой социальный прогноз и зависимы от окружающих в ежедневной активности [54]. Проведенные исследования по изучению предикторов хорошего социального прогноза для пациентов с умственной отсталостью показали, что наиболее положительные прогностические факторы – социальная поддержка, самоопределение, активная деятельность/работа и адаптивное поведение.

Наличие поддерживающих социальных работников, семьи и друзей является важным предиктором успешной социальной адаптации. Несколько исследований показали, что пациенты, которые чувствуют, что могут контролировать и управлять по крайней мере некоторыми аспектами своей жизни, имеют лучшее качество жизни.

В социальном аспекте признаны преимущества конкурентоспособной интегрированной занятости перед работой в специальных интернатах или дома. Кроме того, чем лучше у пациента адаптивное поведение (т.е. навыки самостоятельной жизни, социальные и академические навыки, способность к коммуникации), тем лучше социальный прогноз.

Эти выводы создают определенные предпосылки для разработки стратегий перехода пациентов с СЛГ во взрослую амбулаторную сеть, которые могут помочь каждому больному достичь своего максимального терапевтического потенциала и улучшить качество жизни [55].

Программы перевода пациентов во взрослую амбулаторную сеть / Programs for transferring patients to an adult outpatient network

Первый шаг программы перехода – понять, к кому будет переведен молодой человек. Это может быть врач взрослой амбулаторной сети неврологического профиля или специалист психоневрологического диспансера, главное – его готовность принять такого пациента и взаимодействовать в данном процессе с педиатрической службой. Эпилептологи могут быть более готовы к уча-

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

стию в такой программе, чем взрослые неврологи общего профиля. Педиатр-невролог и взрослый невролог могут понять реалии практики друг друга, периодически посещая вместе взрослую и детскую клиники и обсуждая возникшие вопросы по проблемам преемственности. Другой подход – приглашать взрослых практикующих врачей-неврологов на семинары с целью знакомства членов лечебной команды друг с другом и обсуждения вопросов перехода пациентов из педиатрической во взрослую сеть [52].

Во время переходного процесса представляется важным часто говорить с пациентами и семьями о долгосрочных задачах, уделяя особое внимание образованию, устройству на работу и ежедневной активности. Также необходимо проводить исследования для изучения того, что происходит с больными с детскими формами эпилепсии во взрослом возрасте. Кроме того, следует постоянно знакомить пациентов с новыми разработками в области терапии их заболевания. Поэтому клиницистам рекомендуется внимательно следить за обновлениями информации от ILAE и специализированных сообществ. Еще один важный компонент переходного периода, особенно для людей с когнитивными нарушениями, заключается в том, чтобы настоять на оформлении опекунства и доверенности для надлежащего решения медицинских и юридических вопросов [49].

Мультидисциплинарный подход может оптимизировать уход за пациентами с СЛГ, когда они становятся взрослыми. Состав комплексной бригады в идеале должен включать специалистов здравоохранения, социальных работников и общественные организации. К специалистам, участвующим в ведении таких больных, относятся также социальные работники в области неврологии, медсестры, психологи, фармакологи и др. [49].

Улучшение коммуникации между детскими и взрослыми неврологами имеет решающее значение. Создание многопрофильных специализированных клиник, включающих взрослых и детских неврологов, психиатров, изучающих все нозологии, вызывающие СЛГ и другие тяжелые формы эпилепсии, является весьма перспективным.

Постепенный переход из педиатрической во взрослую сеть должен начинаться на ранних стадиях заболевания. У пациентов с СЛГ этот процесс может быть инициирован с момента постановки диагноза. Ожидания и цели могут быть определены с самого начала и время от времени пересматриваться. Врачи педиатрической сети обязательно должны информировать семьи, что они будут наблюдать больного до определенного возраста, а затем организуют передачу к взрослому неврологу.

Переход пациентов с СЛГ из педиатрической службы во взрослую амбулаторную сеть представляет собой сложную клиническую задачу. Данные литературы показывают, что детские неврологи, неврологи взрослой сети и другие специалисты здравоохранения нуждаются в образовании и руководстве для облегчения этого процесса. Барьеры как со стороны пациента и семьи, так и со стороны врача могут препятствовать переводу, особенно это касается больных с умственной отсталостью. Накопленные данные свидетельствуют о том, что создание «переходных клиник» может помочь в поддержке пациентов с СЛГ, устранить тревогу самих больных и их родственников и минимизировать опасения детских врачей по поводу качества обслуживания в учреждениях для взрослых. Разработка оптимальной модели перехода пациентов с СЛГ во взрослую амбулаторную сеть необходима для обеспечения качественной медицинской помощи этой группе больных.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: Бином; 2019: 221–8.
2. Мухин К.Ю. Клинико-энцефалографические изменения при синдроме Леннокса–Гасто. *Русский журнал детской неврологии*. 2015; 10 (2): 19–31. https://doi.org/10.17650/2073-8803-2015-10-2-19-31.
3. Asadi-Pooya A.A. Lennox–Gastaut syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci*. 2018; 39 (3): 403–14. https://doi.org/10.1007/s10072-017-3188-y.
4. Camfield P.R. Definition and natural history of lennox-gastaut syndrome. *Epilepsia*. 2011; 52 (Suppl. 5): 3–9. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03177.x.
5. Samanta D. Management of Lennox–Gastaut syndrome beyond childhood: a comprehensive review. *Epilepsy Behav*. 2021; 114 (Pt. A): 107612. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107612.
6. Trevathan E., Murphy C.C., Yeargin-Allsopp M. Prevalence and descriptive epidemiology of Lennox-Gastaut syndrome among Atlanta children. *Epilepsia*. 1997; 38 (12): 1283–8. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb00065.x.
7. Specchio N., Wirrell E.C., Scheffer I.E., et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022; 63 (6): 1398–442. https://doi.org/10.1111/epi.17241.
8. Белоусова Е.Д., Горчханова З.К., Дорофеева М.Ю. Почему так редко ставится диагноз синдрома Леннокса–Гасто? *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119 (11-2): 41–7. https://doi.org/10.17116/jnevro201911911241.
9. De novo mutations in synaptic transmission genes including DNM1 cause epileptic encephalopathies. *Am J Hum Genet*. 2014; 95 (4): 360–70. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.08.013.
10. Ferlazzo E., Adjien C.K., Guerrini R., et al. Lennox–Gastaut syndrome with late-onset and prominent reflex seizures in trisomy 21 patients. *Epilepsia*. 2009; 50 (6): 1587–95. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01944.x.
11. Cross J.H., Auvin S., Falip M., et al. Expert opinion on the management of Lennox–Gastaut syndrome: treatment algorithms and practical considerations. *Front Neurol*. 2017; 8: 505. https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00505.
12. Hughes J.R., Patil V.K. Long-term electro-clinical changes in the Lennox–Gastaut syndrome before, during, and after the slow spike-wave pattern. *Clin Electroencephalogr*. 2002; 33 (1): 1–7. https://doi.org/10.1177/155005940203300103.
13. Roger J., Remy C., Bureau M., et al. Lennox–Gastaut syndrome in the adult. *Rev Neurol (Paris)*. 1987; 143 (5): 401–5 (на фр. яз.).
14. Oguni H., Hayashi K., Osawa M. Long-term prognosis of Lennox–Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 1996; 37 (Suppl. 3): 44–7. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1996.tb01820.x.
15. Ferlazzo E., Nikanorova M., Nikaronova M., et al. Lennox–Gastaut syndrome in adulthood: clinical and EEG features. *Epilepsy Res*. 2010; 89 (2–3): 271–7. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.01.012.
16. Harden C., Tomson T., Gloss D., et al. Practice guideline summary:

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2017; 88 (17): 1674–80. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003685.
17. Yagi K. Evolution of Lennox–Gastaut syndrome: a long-term longitudinal study. *Epilepsia*. 1996; 37 (Suppl. 3): 48–51. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1996.tb01821.x.
18. Montouris G., Aboumatar S., Burdette D., et al. Expert opinion: proposed diagnostic and treatment algorithms for Lennox–Gastaut syndrome in adult patients. *Epilepsy Behav*. 2020; 110: 107146. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107146.
19. Camfield P., Camfield C. Long-term prognosis for symptomatic (secondarily) generalized epilepsies: a population-based study. *Epilepsia*. 2007; 48 (6): 1128–32. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01072.x.
20. Pujar S., Calvert S., Cortina-Borja M., et al. Statistical process control (SPC) – a simple objective method for monitoring seizure frequency and evaluating effectiveness of drug interventions in refractory childhood epilepsy. *Epilepsy Res*. 2010; 91 (2–3): 205–13. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.07.013.
21. Hancock E.C., Cross J.H. Treatment of Lennox–Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 2013 (2): CD003277. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003277.pub3.
22. Adab N., Kini U., Vinten J., et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75 (11): 1575–83. https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.029132.
23. Meador K. Valproate poses risk to unborn child. *Epilepsy Curr*. 2005; 5 (3): 116–7. https://doi.org/10.1111/j.1535-7511.2005.05305.x.
24. Morrow J., Russell A., Guthrie E., et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77 (2): 193–8. https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.074203.
25. Tomson T., Marson A., Boon P., et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia*. 2015; 56 (7): 1006–19. https://doi.org/10.1111/epi.13021.
26. Motte J., Trevathan E., Arvidsson J.F., et al. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox–Gastaut syndrome. Lamictal Lennox–Gastaut Study Group. *N Engl J Med*. 1997; 337 (25): 1807–12. https://doi.org/10.1056/NEJM199712183372504.
27. Eriksson A.S., Nergårdh A., Hoppu K. The efficacy of lamotrigine in children and adolescents with refractory generalized epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. *Epilepsia*. 1998; 39 (5): 495–501. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1998.tb01411.x.
28. Yuen A.W., Land G., Weatherley B.C., Peck A.W. Sodium valproate acutely inhibits lamotrigine metabolism. *Br J Clin Pharmacol*. 1992; 33 (5): 511–3. https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1992.tb04079.x.
29. Glauser T., Kluger G., Sachdeo R., et al. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome. *Neurology*. 2008; 70 (21): 1950–8. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000303813.95800.0d.
30. Kluger G., Glauser T., Krauss G., et al. Adjunctive rufinamide in Lennox–Gastaut syndrome: a long-term, open-label extension study. *Acta Neurol Scand*. 2010; 122 (3): 202–8. https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2010.01334.x.
31. McMurray R., Striano P. Treatment of adults with Lennox–Gastaut syndrome: further analysis of efficacy and safety/tolerability of rufinamide. *Neurol Ther*. 2016; 5 (1): 35–43. https://doi.org/10.1007/s40120-016-0041-9.
32. Sharawat I.K., Panda P.K., Panda P., Dawman L. Efficacy and safety of rufinamide as adjunctive therapy in patients with Lennox Gastaut syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Seizure*. 2021; 91: 296–307. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.07.004.
33. Sachdeo R.C., Glauser T.A., Ritter F., et al. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox–Gastaut syndrome. Topiramate YL Study Group. *Neurology*. 1999; 52 (9): 1882–7. https://doi.org/10.1212/wnl.52.9.1882.
34. Glauser T.A., Levisohn P.M., Ritter F., Sachdeo R.C. 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. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb01563.x.
35. Ng Y.T., Conry J.A., Drummond R., et al. Randomized, phase III study results of clobazam in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology*. 2011; 77 (15): 1473–81. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318232de76.
36. Conry J.A., Ng Y.T., Kernitsky L., et al. Stable dosages of clobazam for Lennox–Gastaut syndrome are associated with sustained drop-seizure and total-seizure improvements over 3 years. *Epilepsia*. 2014; 55 (4): 558–67. https://doi.org/10.1111/epi.12561.
37. Buchman A.L. Side effects of corticosteroid therapy. *J Clin Gastroenterol*. 2001; 33 (4): 289–94. https://doi.org/10.1097/00004836-200110000-00006.
38. Lemmon M.E., Terao N.N., Ng Y.T., et al. Efficacy of the ketogenic diet in Lennox–Gastaut syndrome: a retrospective review of one institution's experience and summary of the literature. *Dev Med Child Neurol*. 2012; 54 (5): 464–8. https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04233.x.
39. Bergqvist A.G. Long-term monitoring of the ketogenic diet: do's and don'ts. *Epilepsy Res*. 2012; 100 (3): 261–6. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.05.020.
40. Chambers A., Bowen J.M. Electrical stimulation for drug-resistant epilepsy: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2013; 13 (18): 1–37.
41. Frost M., Gates J., Helmers S.L., et al. Vagus nerve stimulation in children with refractory seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 2001; 42 (9): 1148–52. https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.23900.x.
42. Morris G.L. 3rd, Gloss D., Buchhalter J., et al. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2013; 81 (16): 1453–9. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a393d1.
43. Shahwan A., Bailey C., Maxiner W., Harvey A.S. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children: more to VNS than seizure frequency reduction. *Epilepsia*. 2009; 50 (5): 1220–8. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01940.x.
44. Rolston J.D., Englot D.J., Wang D.D., et al. Corpus callosotomy versus vagus nerve stimulation for atonic seizures and drop attacks: a systematic review. *Epilepsy Behav*. 2015; 51: 13–7. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.06.001.
45. Инструкция по медицинскому применению препарата Иновелон® (руфинамид). ЛП-002841. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=adca280c-839d-46b2-b347-543c4c0a6ef6 (дата обращения 05.07.2022).
46. Rajendran S., Iyer A. Epilepsy: addressing the transition from pediatric to adult care. *Adolesc Health Med Ther*. 2016; 7: 77–87. https://doi.org/10.2147/AHMT.S79060.
47. Gibson P.A. Lennox–Gastaut syndrome: impact on the caregivers and families of patients. *J Multidiscip Healthc*. 2014; 7: 441–8. https://doi.org/10.2147/JMDH.S69300.
48. Strzelczyk A., Schubert-Bast S. Expanding the treatment landscape for Lennox–Gastaut syndrome: current and future strategies. *CNS Drugs*. 2021; 35 (1): 61–83. https://doi.org/10.1007/s40263-020-00784-8.
49. Camfield P.R., Gibson P.A., Douglass L.M. Strategies for transitioning to adult care for youth with Lennox–Gastaut syndrome and related disorders. *Epilepsia*. 2011; 52 (Suppl. 5): 21–7. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03179.x.
50. Devinsky O. What do you do when they grow up? Approaches to seizures in developmentally delayed adults. *Epilepsia*. 2002; 43 (Suppl. 3): 71–9. https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.43.s.3.2.x.
51. Glauser T.A. Following catastrophic epilepsy patients from childhood to adulthood. *Epilepsia*. 2004; 45 (Suppl. 5): 23–6. https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.05005.x.
52. Warnell P. The transition experience of epilepsy patients/families: results of a telephone survey. *Axone*. 1998; 20 (2): 31–3.
53. Hayes S.M., Melin J.D., Dupuis M., et al. Assessing the true learning needs of health care professionals in epilepsy care. *Epilepsy Behav*. 2007; 11 (3): 434–41. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.08.006.
54. Camfield C., Camfield P. Twenty years after childhood-onset symptomatic generalized epilepsy the social outcome is usually dependency or death: a population-based study. *Dev Med Child Neurol*. 2008; 50 (11): 859–63. https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03165.x.
55. Miller S.M., Chan F. Predictors of life satisfaction in individuals with intellectual disabilities. *J Intellect Disabil Res*. 2008; 52 (12): 1039–47. https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2008.01106.x.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

REFERENCES:

1. Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men. A guide for doctors. 2nd ed. Moscow: Binom; 2019: 221–8 (in Russ.).
2. Mukhin K.Yu. Clinical and encephalographic changes at Lennox–Gastaut syndrome. *Russian Journal of Child Neurology*. 2015; 10 (2): 19–31 (in Russ.). https://doi.org/10.17650/2073-8803-2015-10-2-19-31.
3. Asadi-Pooya A.A. Lennox–Gastaut syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci*. 2018; 39 (3): 403–14. https://doi.org/10.1007/s10072-017-3188-y.
4. Camfield P.R. Definition and natural history of lennox-gastaut syndrome. *Epilepsia*. 2011; 52 (Suppl. 5): 3–9. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03177.x.
5. Samanta D. Management of Lennox–Gastaut syndrome beyond childhood: a comprehensive review. *Epilepsy Behav*. 2021; 114 (Pt. A): 107612. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107612.
6. Trevathan E., Murphy C.C., Yeargin-Allsopp M. Prevalence and descriptive epidemiology of Lennox-Gastaut syndrome among Atlanta children. *Epilepsia*. 1997; 38 (12): 1283–8. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb00065.x.
7. Specchio N., Wirrell E.C., Scheffer I.E., et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022; 63 (6): 1398–442. https://doi.org/10.1111/epi.17241.
8. Belousova E.D., Gorchanova Z.K., Dorofeeva M.Iu. Why the diagnosis of Lennox–Gastaut syndrome is a rare one? *The Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019; 119 (11-2): 41–7. https://doi.org/10.17116/jnevro201911911241.
9. De novo mutations in synaptic transmission genes including DNM1 cause epileptic encephalopathies. *Am J Hum Genet*. 2014; 95 (4): 360–70. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.08.013.
10. Ferlazzo E., Adjien C.K., Guerrini R., et al. Lennox–Gastaut syndrome with late-onset and prominent reflex seizures in trisomy 21 patients. *Epilepsia*. 2009; 50 (6): 1587–95. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01944.x.
11. Cross J.H., Auvin S., Falip M., et al. Expert opinion on the management of Lennox–Gastaut syndrome: treatment algorithms and practical considerations. *Front Neurol*. 2017; 8: 505. https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00505.
12. Hughes J.R., Patil V.K. Long-term electro-clinical changes in the Lennox–Gastaut syndrome before, during, and after the slow spike-wave pattern. *Clin Electroencephalogr*. 2002; 33 (1): 1–7. https://doi.org/10.1177/155005940203300103.
13. Roger J., Remy C., Bureau M., et al. Lennox–Gastaut syndrome in the adult. *Rev Neurol (Paris)*. 1987; 143 (5): 401–5 (in French).
14. Oguni H., Hayashi K., Osawa M. Long-term prognosis of Lennox–Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 1996; 37 (Suppl. 3): 44–7. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1996.tb01820.x.
15. Ferlazzo E., Nikanorova M., Nikaronova M., et al. Lennox–Gastaut syndrome in adulthood: clinical and EEG features. *Epilepsy Res*. 2010; 89 (2–3): 271–7. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.01.012.
16. Harden C., Tomson T., Gloss D., et al. Practice guideline summary: sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2017; 88 (17): 1674–80. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003685.
17. Yagi K. Evolution of Lennox–Gastaut syndrome: a long-term longitudinal study. *Epilepsia*. 1996; 37 (Suppl. 3): 48–51. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1996.tb01821.x.
18. Montouris G., Aboumatar S., Burdette D., et al. Expert opinion: proposed diagnostic and treatment algorithms for Lennox–Gastaut syndrome in adult patients. *Epilepsy Behav*. 2020; 110: 107146. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107146.
19. Camfield P., Camfield C. Long-term prognosis for symptomatic (secondarily) generalized epilepsies: a population-based study. *Epilepsia*. 2007; 48 (6): 1128–32. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01072.x.
20. Pujar S., Calvert S., Cortina-Borja M., et al. Statistical process control (SPC) – a simple objective method for monitoring seizure frequency and evaluating effectiveness of drug interventions in refractory childhood epilepsy. *Epilepsy Res*. 2010; 91 (2–3): 205–13. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.07.013.
21. Hancock E.C., Cross J.H. Treatment of Lennox–Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 2013 (2): CD003277. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003277.pub3.
22. Adab N., Kini U., Vinten J., et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75 (11): 1575–83. https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.029132.
23. Meador K. Valproate poses risk to unborn child. *Epilepsy Curr*. 2005; 5 (3): 116–7. https://doi.org/10.1111/j.1535-7511.2005.05305.x.
24. Morrow J., Russell A., Guthrie E., et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77 (2): 193–8. https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.074203.
25. Tomson T., Marson A., Boon P., et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia*. 2015; 56 (7): 1006–19. https://doi.org/10.1111/epi.13021.
26. Motte J., Trevathan E., Arvidsson J.F., et al. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox–Gastaut syndrome. Lamictal Lennox–Gastaut Study Group. *N Engl J Med*. 1997; 337 (25): 1807–12. https://doi.org/10.1056/NEJM199712183372504.
27. Eriksson A.S., Nergårdh A., Hoppu K. The efficacy of lamotrigine in children and adolescents with refractory generalized epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. *Epilepsia*. 1998; 39 (5): 495–501. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1998.tb01411.x.
28. Yuen A.W., Land G., Weatherley B.C., Peck A.W. Sodium valproate acutely inhibits lamotrigine metabolism. *Br J Clin Pharmacol*. 1992; 33 (5): 511–3. https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1992.tb04079.x.
29. Glauser T., Kluger G., Sachdeo R., et al. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome. *Neurology*. 2008; 70 (21): 1950–8. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000303813.95800.0d.
30. Kluger G., Glauser T., Krauss G., et al. Adjunctive rufinamide in Lennox–Gastaut syndrome: a long-term, open-label extension study. *Acta Neurol Scand*. 2010; 122 (3): 202–8. https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2010.01334.x.
31. McMurray R., Striano P. Treatment of adults with Lennox–Gastaut syndrome: further analysis of efficacy and safety/tolerability of rufinamide. *Neurol Ther*. 2016; 5 (1): 35–43. https://doi.org/10.1007/s40120-016-0041-9.
32. Sharawat I.K., Panda P.K., Panda P., Dawman L. Efficacy and safety of rufinamide as adjunctive therapy in patients with Lennox Gastaut syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Seizure*. 2021; 91: 296–307. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.07.004.
33. Sachdeo R.C., Glauser T.A., Ritter F., et al. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox–Gastaut syndrome. Topiramate YL Study Group. *Neurology*. 1999; 52 (9): 1882–7. https://doi.org/10.1212/wnl.52.9.1882.
34. Glauser T.A., Levisohn P.M., Ritter F., Sachdeo R.C. 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. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb01563.x.
35. Ng Y.T., Conry J.A., Drummond R., et al. Randomized, phase III study results of clobazam in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology*. 2011; 77 (15): 1473–81. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318232de76.
36. Conry J.A., Ng Y.T., Kernitsky L., et al. Stable dosages of clobazam for Lennox–Gastaut syndrome are associated with sustained drop-seizure and total-seizure improvements over 3 years. *Epilepsia*. 2014; 55 (4): 558–67. https://doi.org/10.1111/epi.12561.
37. Buchman A.L. Side effects of corticosteroid therapy. *J Clin Gastroenterol*. 2001; 33 (4): 289–94. https://doi.org/10.1097/00004836-200110000-00006.
38. Lemmon M.E., Terao N.N., Ng Y.T., et al. Efficacy of the ketogenic diet in Lennox–Gastaut syndrome: a retrospective review of one institution's experience and summary of the literature. *Dev Med Child Neurol*. 2012; 54 (5): 464–8. https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04233.x.
39. Bergqvist A.G. Long-term monitoring of the ketogenic diet: do's and don'ts. *Epilepsy Res*. 2012; 100 (3): 261–6. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.05.020.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

40. Chambers A., Bowen J.M. Electrical stimulation for drug-resistant epilepsy: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2013; 13 (18): 1–37.
41. Frost M., Gates J., Helmers S.L., et al. Vagus nerve stimulation in children with refractory seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 2001; 42 (9): 1148–52. https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.23900.x.
42. Morris G.L. 3rd, Gloss D., Buchhalter J., et al. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2013; 81 (16): 1453–9. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a393d1.
43. Shahwan A., Bailey C., Maxiner W., Harvey A.S. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children: more to VNS than seizure frequency reduction. *Epilepsia*. 2009; 50 (5): 1220–8. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01940.x.
44. Rolston J.D., Englot D.J., Wang D.D., et al. Corpus callosotomy versus vagus nerve stimulation for atonic seizures and drop attacks: a systematic review. *Epilepsy Behav*. 2015; 51: 13–7. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.06.001.
45. Instructions for the medical use of Inovelon® (rufinamide). LP-002841. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=adca280c-839d-46b2-b347-543c4c0a6ef6 (in Russ.) (accessed 05.07.2022).
46. Rajendran S., Iyer A. Epilepsy: addressing the transition from pediatric to adult care. *Adolesc Health Med Ther*. 2016; 7: 77–87. https://doi.org/10.2147/AHMT.S79060.
47. Gibson P.A. Lennox–Gastaut syndrome: impact on the caregivers and families of patients. *J Multidiscip Healthc*. 2014; 7: 441–8. https://doi.org/10.2147/JMDH.S69300.
48. Strzelczyk A., Schubert-Bast S. Expanding the treatment landscape for Lennox–Gastaut syndrome: current and future strategies. *CNS Drugs*. 2021; 35 (1): 61–83. https://doi.org/10.1007/s40263-020-00784-8.
49. Camfield P.R., Gibson P.A., Douglass L.M. Strategies for transitioning to adult care for youth with Lennox–Gastaut syndrome and related disorders. *Epilepsia*. 2011; 52 (Suppl. 5): 21–7. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03179.x.
50. Devinsky O. What do you do when they grow up? Approaches to seizures in developmentally delayed adults. *Epilepsia*. 2002; 43 (Suppl. 3): 71–9. https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.43.s.3.2.x.
51. Glauser T.A. Following catastrophic epilepsy patients from childhood to adulthood. *Epilepsia*. 2004; 45 (Suppl. 5): 23–6. https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.05005.x.
52. Warnell P. The transition experience of epilepsy patients/families: results of a telephone survey. *Axon*e. 1998; 20 (2): 31–3.
53. Hayes S.M., Melin J.D., Dupuis M., et al. Assessing the true learning needs of health care professionals in epilepsy care. *Epilepsy Behav*. 2007; 11 (3): 434–41. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.08.006.
54. Camfield C., Camfield P. Twenty years after childhood-onset symptomatic generalized epilepsy the social outcome is usually dependency or death: a population-based study. *Dev Med Child Neurol*. 2008; 50 (11): 859–63. https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03165.x.
55. Miller S.M., Chan F. Predictors of life satisfaction in individuals with intellectual disabilities. *J Intellect Disabil Res*. 2008; 52 (12): 1039–47. https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2008.01106.x.

Сведения об авторах

Белоусова Елена Дмитриевна – д.м.н., профессор, заведующая отделом психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия). РИНЦ SPIN-код: 6594-3049. E-mail: edbelous56@gmail.com.

Бурд Сергей Георгиевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; руководитель отдела пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России (Москва, Россия). ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0804-7076; РИНЦ SPIN-код: 1484-0178.

Ермоленко Наталия Александровна – д.м.н., заведующая кафедрой неврологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (Воронеж, Россия). ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7197-6009; РИНЦ SPIN-код: 8604-1145.

Мухин Константин Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель клиники ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки» (Москва, Россия). ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-8855-7740.

About the authors

*Elena D. Belousov*a – Dr. Med. Sc., Professor, Head of Department of Neuropsychiatry and Epileptology, Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia). RSCI SPIN-code: 6594-3049. E-mail: edbelous56@gmail.com.

Sergey G. Burd – Dr. Med. Sc., Professor, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; Head of Department of Paroxysmal Diseases, Federal Center of Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia (Moscow, Russia). ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0804-7076; RSCI SPIN-code: 1484-0178.

Natalia A. Ermolenko – Dr. Med. Sc., Chief of Chair of Neurology, Burdenko Voronezh State Medical University (Voronezh, Russia). ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7197-6009; RSCI SPIN-code: 8604-1145.

Konstantin Yu. Mukhin – Dr. Med. Sc., Professor, Head of Clinic, St. Luke Institute of Pediatric Neurology and Epilepsy (Moscow, Russia). ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-8855-7740.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.