

Синдром дефицита внимания и гиперактивности: сопутствующие заболевания, акцент на сочетание с эпилепсией

О.А. Пылаева^{1, 2}, А.А. Шатенштейн³, К.Ю. Мухин^{1, 2}

¹ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки»; Россия, 108841 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5;

²ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии имени Свт. Луки»; Россия, 119579 Москва, ул. Акад. Анохина, 9;

³Кафедра психиатрии и медицинской психологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Ольга Анатольевна Пылаева olgapylaeva@yandex.ru

Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) – самая распространенная причина нарушений поведения и трудностей обучения в дошкольном и школьном возрасте. У пациентов с СДВГ часто выявляются сопутствующие заболевания, создающие дополнительные диагностические и терапевтические проблемы и приводящие к еще большему снижению качества жизни больных. В том числе СДВГ часто сочетается с эпилепсией; при этом, по сравнению с населением в целом, не только проявления СДВГ чаще встречаются при эпилепсии, но и эпилепсия чаще встречается в популяции пациентов с СДВГ. По данным исследований, СДВГ встречается у 7–9 % детского населения, однако распространенность у детей с эпилепсией достигает 20–50 %. Эпилепсия – также одно из наиболее распространенных заболеваний у детей (около 1 % в детской популяции) и также часто сочетается с сопутствующими заболеваниями – когнитивными, поведенческими нарушениями, эмоциональными расстройствами. Считается, что в основе СДВГ при эпилепсии могут лежать различные причины, включая особенности эпилептического процесса, поражение определенных отделов мозга (являющееся причиной эпилепсии). Важную этиологическую роль также могут играть эпилептиформная активность и побочные эффекты антиэпилептических препаратов. Некоторые антиэпилептические препараты (например, барбитураты) могут вызывать симптомы, напоминающие СДВГ (в этих случаях невнимательность и гиперактивность являются побочными эффектами терапии и уменьшаются или исчезают при отмене препарата), или усиливать проявления СДВГ у пациентов с сочетанием 2 заболеваний. С другой стороны, нужно соблюдать осторожность и при выборе препаратов для лечения СДВГ в связи с возможностью учащения приступов. Поэтому у пациентов с СДВГ и эпилепсией следует отдавать предпочтение препаратам с отсутствием негативного влияния на течение сопутствующих заболеваний или с положительным терапевтическим эффектом в отношении обоих заболеваний.

Частое сочетание эпилепсии и СДВГ приводит к еще большему снижению качества жизни пациентов, что показывает высокую актуальность данной проблемы и требует пересмотра терапевтических подходов.

Ключевые слова: синдром дефицита внимания и гиперактивности, невнимательность, гиперактивность, импульсивность, поведение, обучение, трудности обучения, сопутствующие заболевания, эпилепсия, распространенность, диагностика, лечение, антиэпилептический препарат

Для цитирования: Пылаева О.А., Шатенштейн А.А., Мухин К.Ю. Синдром дефицита внимания и гиперактивности: сопутствующие заболевания, акцент на сочетание с эпилепсией. Русский журнал детской неврологии 2018;13(3):57–74.

DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-3-57-74

ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER: CONCOMITANT DISEASES WITH AN EMPHASIS ON EPILEPSY

O.A. Pylaeva^{1, 2}, A.A. Shatenshtein³, K. Yu. Mukhin^{1, 2}

¹Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108841, Russia;

²Svt. Luka's Institute of Child and Adult Neurology; 9 Akad. Anokhina St., 119579 Moscow, Russia;

³Department of Psychiatry and Medical Psychology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is the most common cause of behavioral disorders and learning difficulties in preschool and school-age children. Patients with ADHD are often diagnosed with concomitant diseases, which creates additional diagnostic and therapeutic challenges and leads to a more significant reduction in the quality of life. ADHD is often associated with epilepsy: ADHD manifestations are more common in individuals with epilepsy, and vice versa, patients with ADHD are more likely to have epilepsy. The estimated prevalence of ADHD in children is 7–9 %, whereas in children with epilepsy, it reaches 20–50 %. Epilepsy is also one of the most common diseases in children (affecting approximately 1 % of the pediatric population), which is often aggravated by concomitant diseases, including cognitive, behavioral and emotional disorders. Various factors, such as characteristics of epileptic process and lesions in particular portions of the brain, can underlie the development of ADHD in epilepsy. Epileptiform activity and adverse effects of antiepileptic drugs can also play an important etiological role. Some antiepileptic drugs (such as barbiturates) may cause symptoms similar to those in ADHD (in this case, inattentiveness and hyperactivity shall be considered as adverse events that can be reduced or eliminated after cessation of the drug) or exacerbate ADHD

symptoms in patients with these disorders. Therefore, the drugs with no negative impact on concomitant diseases or with a positive therapeutic effect for both diseases are preferable in these cases.

High prevalence of the ADHD/epilepsy combination leads to a greater reduction in the quality of life, suggesting high relevance of this problem and requiring a revision of therapeutic approaches.

Key words: attention deficit hyperactivity disorder, inattentiveness, hyperactivity, impulsiveness, behavior, training, learning difficulties, concomitant diseases, epilepsy, prevalence, diagnosis, treatment, antiepileptic drug

For citation: Pylaeva O.A., Shatenshtein A.A., Mukhin K.Yu. Attention deficit hyperactivity disorder: concomitant diseases with an emphasis on epilepsy. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2018;13(3):57–74.

Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) – самая распространенная причина нарушений поведения и трудностей обучения в дошкольном и школьном возрасте. СДВГ встречается, по данным разных авторов, у 3–9 % (в среднем 5 %) детей в возрасте 6–11 лет и у 2–4 % взрослых; в России около 2 млн детей страдают этим расстройством. Чаще болеют мальчики: соотношение по полу варьирует от 2:1 до 9:1. Первые проявления СДВГ обычно возникают в школьном возрасте, однако симптомы заболевания нередко сохраняются у подростков и взрослых. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра и Диагностическому и статистическому руководству по психическим расстройствам (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM) диагноз СДВГ требует выявления у пациента симптомов гиперактивности и/или импульсивности, а также невнимательности, которые значительно выражены, носят постоянный и упорный характер, не соответствуют возрасту и уровню развития ребенка. В соответствии с последним (5-м) изданием DSM для установления диагноза СДВГ требуется выявление не менее 6 симптомов невнимательности и/или не менее 6 симптомов гиперактивности/импульсивности. Симптомы должны быть значительно выражены и приводить к нарушению функционирования ребенка по крайней мере в 2 сферах (например, в школе и дома), заболевание начинается до 12 лет. СДВГ подразделяют на подтипы с преобладанием невнимательности, подтип с преобладанием гиперактивности/импульсивности и смешанный [89]. В большинстве случаев у детей диагностируется смешанный тип СДВГ. Синдром дефицита внимания без гиперактивности – вариант СДВГ, при котором преобладает нарушение внимания при слабо выраженных симптомах гиперактивности и импульсивности [1, 3, 4, 17, 19, 21, 26, 37, 38, 41, 43, 45, 58].

У пациентов с СДВГ часто выявляются сопутствующие заболевания, создающие дополнительные диагностические и терапевтические проблемы и приводящие к еще большему снижению качества жизни больных. По данным G. Lehmkuhl и соавт. (2002), сопутствующие расстройства выявляются у 2/3 пациентов с СДВГ. Чаще встречаются психические расстройства; наиболее распространенные

из них – аффективные нарушения (расстройства настроения), тревожные расстройства, расстройства поведения и вызывающее оппозиционное расстройство [62]. До 30 % взрослых пациентов с СДВГ склонны к злоупотреблению алкоголем и наркотиками и к развитию лекарственной зависимости, у людей с СДВГ более высока вероятность низкого уровня академической успеваемости, более низкого профессионального статуса, суицидальных попыток, заболеваний, передающихся половым путем, несчастных случаев, дорожно-транспортных происшествий и правонарушений по сравнению с общей популяцией [21, 26, 37, 45].

Симптомы СДВГ и сопутствующих расстройств оказывают выраженное негативное влияние на жизнь пациентов и членов их семей. Результаты исследований показали, что СДВГ оказывает отрицательное влияние на все аспекты функционирования ребенка и членов семьи по сравнению с общей популяцией. Показатели качества жизни у людей с СДВГ ниже популяционной нормы, что подчеркивает необходимость своевременной терапевтической коррекции.

Сочетание СДВГ и эпилепсии

В современной литературе описано частое сочетание СДВГ и эпилепсии; некоторые авторы рассматривают СДВГ как сопутствующее заболевание у пациентов с эпилепсией, другие, напротив, рассценивают эпилепсию как сопутствующее заболевание у больных СДВГ [16, 79, 83, 84, 91].

По некоторым данным, СДВГ – наиболее распространенное психическое расстройство у детей с эпилепсией в популяционных и эпидемиологических исследованиях [28, 68]. В целом, по данным исследований, СДВГ встречается у 7–9 % детского населения, однако распространенность у детей с эпилепсией достигает 20–50 % [89].

Распространенность эпилепсии в общей популяции детей достигает 1 %. Эпилепсия также часто сочетается с сопутствующими заболеваниями: у детей с эпилепсией, кроме эпилептических приступов, нередко встречаются различные когнитивные нарушения, эмоциональные расстройства, нарушения поведения [89].

По данным одних исследований, у пациентов с эпилепсией чаще встречается подтип СДВГ

с преобладанием невнимательности [48], в то время как по данным других — комбинированный подтип СДВГ [59]. При этом многие авторы отмечают, что не только симптомы СДВГ часто встречаются у больных эпилепсией [79], но и эпилепсия часто встречается в популяции детей с СДВГ. Симптомы СДВГ в одних случаях появляются позже дебюта эпилептических приступов, в других — предшествуют началу эпилепсии. Предполагается существование двусторонней связи между эпилепсией и расстройствами настроения и СДВГ. Это означает, что не только у пациентов с эпилепсией повышен риск развития данных нарушений, но и у пациентов с СДВГ и расстройствами настроения повышен риск развития эпилепсии [44].

В целом у детей с эпилепсией распространенность сопутствующих заболеваний, в том числе различных нейropsychиатрических нарушений, значительно выше, чем у здоровых детей [70, 74, 77]. По мнению авторов, СДВГ, а также и другие психиатрические расстройства, такие как расстройства настроения, тревожные расстройства и психотические заболевания, — наиболее распространенные сопутствующие заболевания у пациентов с эпилепсией. По данным D.W. Dunn и соавт. (2003), поведенческие проблемы, такие как СДВГ с преобладанием невнимательности, тревога и депрессия, часто встречаются при эпилепсии и особенно часто ассоциируются с органическим поражением центральной нервной системы, наследственными формами эпилепсии и тяжелыми приступами [37]. При этом поведенческие нарушения (включая СДВГ) нередко проявляются до дебюта эпилепсии [74]. В то же время нарушения внимания часто встречаются у пациентов с эпилепсией при проведении нейropsychологического исследования и требуют направленной коррекции даже при отсутствии других симптомов СДВГ [63].

Распространенность СДВГ у пациентов с эпилепсией варьирует в разных исследованиях от 8 до 77 % в зависимости от изучаемой выборки и критериев диагностики, в среднем составляя 20–50 % [25, 89]. Этот показатель наиболее высок у пациентов с резистентными к терапии формами эпилепсии (до 70 %) [68, 69].

S.H. Kang и соавт. (2015) провели ретроспективный анализ историй болезни 149 детей в возрасте 6–16 лет с недавно диагностированной идиопатической или криптогенной эпилепсией (103 пациента с фокальными приступами, 46 — с генерализованными); частота СДВГ составила 49,2 % [53]. В исследовании E.M. Sherman и соавт. (2007) частота СДВГ при эпилепсии достигала 60 % — у 203 детей с тяжелыми формами эпилепсии [79]. В исследовании B. Hermann и соавт. (2007) симптомы СДВГ встречались у 31 % детей с недавно диагностированной

идиопатической эпилепсией (по сравнению с 6 % в контрольной группе) [48]. По данным A.P. Aldenkamp и соавт. (2006), распространенность СДВГ у пациентов с эпилепсией в 3–5 раз выше, чем в общей популяции [16]. D.C. Hesdorffer и соавт. (2004) сообщили, что симптомы СДВГ в 2,5 раза чаще были выявлены в анамнезе (до дебюта эпилепсии) у детей с недавно диагностированными приступами, чем в контрольной группе (здоровые дети, сопоставимые по возрасту и полу) [49].

Фебрильные приступы также повышают риск развития СДВГ, но в меньшей степени, чем эпилепсия. Однако при сочетании в анамнезе больного фебрильных приступов и эпилепсии риск становится еще выше. E.N. Bertelsen и соавт. (2016) опубликовали результаты национального когортного исследования, проведенного в Дании, с целью выявления взаимосвязи между эпилепсией и фебрильными судорогами и последующим развитием симптомов СДВГ. Исследование включало всех детей, родившихся в Дании в период с 1990 по 2007 г. и находящихся под наблюдением до 2012 г.; 906 379 детей находились под наблюдением до 22 лет, у 21 079 детей сформировались симптомы СДВГ. У детей с эпилепсией скорректированный относительный риск развития СДВГ составил 2,72 (95 % доверительный интервал (ДИ) 2,53–2,91) по сравнению с детьми, не страдающими эпилепсией. У детей с фебрильными приступами скорректированный относительный риск был повышен по сравнению со здоровыми детьми, но был ниже, чем при эпилепсии, и составил 1,28 (95 % ДИ, 1,20–1,35). В случае сочетания эпилепсии и фебрильных приступов скорректированный относительный риск развития СДВГ был выше, чем при эпилепсии (без фебрильных приступов) и составил 3,22 (95 % ДИ, 2,72–3,83) [24].

Таким образом, результаты исследования показали существование связи между эпилепсией (и в меньшей степени — фебрильными приступами) и последующим развитием СДВГ даже после коррекции на социально-экономические и перинатальные факторы риска, а также отягощенный семейный анамнез (по эпилепсии, фебрильным приступам и психическим заболеваниям).

Факторы риска, повышающие вероятность сочетания СДВГ и эпилепсии

Возможно сочетание СДВГ как с генерализованными, так и с фокальными формами эпилепсии. По данным E.M. Sherman и соавт. (2007), у детей со смешанным типом СДВГ чаще встречались генерализованные формы эпилепсии, а при СДВГ с преобладанием невнимательности — фокальные [79]. По данным D.W. Dunn и W.G. Kronenberger (2005), распространенность дефицита внимания и СДВГ у детей с эпилепсией достигает 30–40 % (при этом

симптомы невнимательности встречаются чаще, чем симптомы гиперактивности и импульсивности); основным фактором риска служат резистентные к терапии эпилептические приступы [38].

Результаты исследования В. Hermann и соавт. (2007) показали, что распространенность СДВГ значительно выше у пациентов с недавно диагностированной эпилепсией, чем у здоровых детей контрольной группы (31 % по сравнению с 6 %), чаще встречался подтип СДВГ с преобладанием невнимательности, у большинства детей клинические проявления СДВГ отмечались до установления диагноза эпилепсии. В популяции детей с эпилепсией не обнаружено взаимосвязи между СДВГ и демографическими характеристиками или клиническими характеристиками эпилепсии, а также возможными факторами риска в течении беременности и родов [48].

В исследовании D. W. Dunn и соавт. (2003) с участием 175 детей с эпилепсией (90 мальчиков, 85 девочек в возрасте от 9 до 14 лет, средний возраст – 11 лет 10 мес, SD = 1 год 8 мес) 20 детей отвечали критериям DSM–IV для смешанного типа СДВГ, у 42 был диагностирован СДВГ с преобладанием невнимательности, у 4 – СДВГ с преобладанием гиперактивности-импульсивности. Были обнаружены достоверные корреляции между показателями внимания и невнимательности по СВCL ($r = 0,68$) и показателем гиперактивности-импульсивности ($r = 0,59$). Пол, тип приступов и локализация очага эпилептической активности не являлись предикторами для появления симптомов СДВГ. Исследование продемонстрировало повышение риска развития СДВГ у детей с эпилепсией. Дети с эпилепсией отличаются от других категорий детей с СДВГ более высокой долей типа СДВГ с преобладанием невнимательности и изменением соотношения по полу (доли пациентов мужского и женского пола не различаются, в то время как в общей популяции детей с СДВГ преобладают мальчики) [37].

В исследовании R. C. Ickwe и соавт. (2014), включавшем 113 детей с эпилепсией, у 6 (14 %) детей был диагностирован СДВГ при помощи рейтинговых шкал. Подтип СДВГ с преобладанием невнимательности встречался наиболее часто (68,8 %). Среди факторов, достоверно ассоциированных с частотой СДВГ у пациентов с эпилепсией, авторы выделяют плохую успеваемость в школе ($p = 0,01$), неблагоприятные социальные условия ($p < 0,001$), эпилептический статус в анамнезе ($p < 0,001$) и наличие других ассоциированных неврологических нарушений ($p < 0,001$) [50].

В некоторых исследованиях применялся принципиально иной подход – изучались клинические ситуации, в которых дебют СДВГ предшествовал дебюту эпилепсии, а также ретроспективно оценивалась частота симптомов СДВГ в анамнезе у пациентов с диагностированной в дальнейшем эпилепсией.

В исследовании В. Wisniewska и соавт. (2007) эпилепсия была диагностирована у 2 мальчиков из 28 детей и подростков в возрасте от 7 до 13 лет (средний возраст – 10,2 года) [90].

В популяционном исследовании D. C. Hesdorffer и соавт. (2004), включавшем все случаи впервые диагностированных непровоцируемых эпилептических приступов у исландских детей младше 16 лет, указание на симптомы СДВГ в анамнезе было выявлено в 2,5 раза чаще у детей с недавно диагностированными приступами, чем в контрольной группе (95 % ДИ 1,1–5,5). При этом связь между СДВГ и эпилепсией была установлена преимущественно в отношении типа СДВГ с преобладанием невнимательности (отношение шансов (ОШ) 3,7; 95 % ДИ 1,1–12,8), а не в отношении СДВГ с преобладанием гиперактивности-импульсивности (ОШ 1,8; 95 % ДИ 0,6–5,7) или смешанного типа СДВГ (ОШ 2,5; 95 % ДИ 0,3–18,3) [49].

В исследовании S. M. Davis и соавт. (2010) изучались распространенность и характеристики эпилепсии в когортах детей с СДВГ ($n = 358$) и без него ($n = 728$). Проведен анализ медицинских документов (до 20-летнего возраста). Эпилепсия в 2,7 раза чаще встречалась в популяции детей с СДВГ, чем в контрольной группе (95 % ДИ 0,94–7,76; $p = 0,066$). У детей с СДВГ отмечены появление приступов в более раннем возрасте (средний возраст 5,5 года против 15 лет; $p = 0,020$) и тенденция к более высокой частоте эпилептических приступов (чаще 1 приступа в месяц, 63 % против 17 %). У детей с эпилепсией и симптомами СДВГ реже был установлен диагноз СДВГ (63 % против 89 %; $p = 0,052$) и реже проводилось лечение психостимуляторами (50 % против 85 %; $p = 0,025$). Результаты исследования показали более высокую частоту эпилепсии у детей с СДВГ (чем у детей без этого расстройства) и более тяжелое течение эпилепсии у детей с СДВГ. Кроме того, у детей с эпилепсией СДВГ диагностировался реже, и коррекция симптомов СДВГ (в том числе медикаментозное лечение) во многих случаях не проводилась [33].

Еще одно направление эпидемиологических исследований – изучение частоты встречаемости эпилептических приступов и эпилептиформных нарушений на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) у пациентов с СДВГ.

А. Kartal и соавт. (2017) провели ретроспективное исследование с целью определения риска развития эпилептических приступов и эпилептиформных нарушений на ЭЭГ у пациентов с СДВГ, диагностированным в детском возрасте. В данное когортное исследование включили всех детей с СДВГ, находящихся под наблюдением в Медицинском университете в Анкаре в период 2007–2012 гг. (в целом 140 пациентов). Статистическая обработка данных проводилась с применением метода мультиномиальной логистической

регрессии для оценки относительного риска (ОР) и 95 % ДИ. Эпилептиформные разряды на ЭЭГ были обнаружены у 32 (22,9 %) из 140 пациентов с СДВГ. Из них у 71,9 % пациентов регистрировалась фокальная эпилептиформная активность (в большей степени – в роландической области) и у 28,1 % – генерализованные эпилептиформные разряды. В 20 (14,3 %) случаях в анамнезе было указание на эпилептические приступы. У всех пациентов с нормальной ЭЭГ в прошлом эпилептические приступы не возникали. Частота обнаружения эпилептиформной активности на ЭЭГ в исследуемой популяции была достоверно связана с гестационным возрастом и асфиксией в родах (ОР 1,8; 95 % ДИ 0,3–9,3 и ОР 9,6; 95 % ДИ 2,3–40 соответственно). Частота встречаемости эпилепсии была достоверно связана с асфиксией, но не с гестационным возрастом. Авторы сделали вывод о том, что асфиксия в родах и недоношенность повышают риск развития эпилептиформных нарушений у пациентов с СДВГ [55].

Актуальные проблемы, возникающие при проведении исследований СДВГ при эпилепсии

В настоящее время между исследователями продолжается дискуссия о том, отличается ли СДВГ при эпилепсии от данного расстройства у детей, не страдающих эпилепсией. Иными словами, в случае СДВГ при эпилепсии является ли дефицит внимания первичным или формируется вторично как замедление процессов переработки информации в результате воздействия эпилептического процесса [27]. Также вторичное нарушение внимания может быть связано и с лечением эпилепсии.

R. Caplan (2017) выделяет 4 основные проблемы, возникающие при проведении исследований СДВГ при эпилепсии:

- 1) несоблюдение четких диагностических критериев и отсутствие большой, репрезентативной контрольной группы детей с СДВГ без эпилепсии, соответствующей по основным критериям исследуемой группе детей;
- 2) гетерогенность исследуемых популяций;
- 3) потенциальные ятрогенные эффекты антиэпилептических препаратов (АЭП);
- 4) редкое проведение оценки специфических параметров нарушения внимания, обнаруженно-го при СДВГ.

За редким исключением в большинстве исследований диагностика СДВГ основывается на анкетировании родителей пациентов. Однако исследования, в которых применялось как анкетирование родителей, так и тестирование детей, нередко показывают принципиальные различия по показателям родителей и детей. Например, в исследовании, проведенном в штате Коннектикут (США), продемонстрированы различия

между показателями родителей и детей при заполнении опросника «Лист детского поведения» (Child Behavior Checklist) через 8–9 лет после дебюта эпилепсии и спустя 6–8 лет. В то время как родители отметили проблемы поведения только у ребенка с эпилепсией, но не у его здорового брата или сестры при первом заполнении опросника, различия между показателями детей в обоих временных точках отсутствовали. Дополнительная проблема – использование только опросников для выявления СДВГ без проведения дифференциального диагноза с другими психическими заболеваниями. Родители, учителя, пациенты и врачи могут в этих случаях неверно интерпретировать ряд симптомов (ажитация, раздражительность и др.) как проявления гиперактивности и невнимательности. В большинстве исследований СДВГ при эпилепсии у детей не ставится вопрос о том, не являются ли гиперактивность и отвлекаемость признаком тревожных, депрессивных и психотических расстройств, которые могут проявляться в том числе ажитацией, раздражительностью, отвлекаемостью. Дети с трудностями обучения часто имеют снижение концентрации внимания и проявляют суетливость и беспокойство на уроке; в этих случаях нередко ошибочно диагностируется СДВГ. Несмотря на то что дети с эпилепсией нередко имеют легкие или выраженные когнитивные нарушения и трудности обучения, трудности обучения не включены в дифференциальный диагноз СДВГ при эпилепсии у детей [27].

Этиология СДВГ у пациентов с эпилепсией

Эпилепсия и СДВГ могут представлять собой 2 разных заболевания, сочетающихся у одного больного. Однако среди ученых продолжается спор о природе СДВГ при эпилепсии и о преимственности этих заболеваний (существует предположение о том, что эпилепсия снижает порог развития СДВГ). По мнению M. Seidenberg и соавт. (2009), связь между эпилепсией и сопутствующим заболеванием можно рассматривать в 3 плоскостях [77]: во-первых, эпилепсия (или ее лечение) может стать причиной сопутствующего заболевания, во-вторых, сопутствующее заболевание (или его лечение) может стать причиной эпилепсии. Кроме того, возможно существование единого этиологического фактора (и механизма патогенеза), лежащего в основе эпилепсии и сопутствующего заболевания.

По данным A. P. Aldenkamp и соавт. (2006) [16], симптомы СДВГ у пациентов с эпилепсией могут быть не только проявлением самостоятельного заболевания, но и иметь эпилептический генез [56, 67] или представлять собой побочные эффекты антиэпилептической терапии [56].

По мнению F. Besag и соавт. (2016), причиной СДВГ при эпилепсии может быть само заболевание

(эпилептический процесс), лежащее в его основе поражение мозга и лечение эпилепсии [25].

D. С. Hesdorffer и соавт. (2004) считают возможным существование двусторонних связей между эпилепсией и СДВГ. Хотя большинством авторов признается первичная роль эпилепсии (СДВГ в этих случаях может рассматриваться как осложнение эпилепсии или ее лечения), в большинстве проведенных исследований не удается установить, какое из заболеваний возникло первично. Предполагается, что СДВГ может быть следствием поражения определенных областей мозга (как причины эпилепсии), длительно сохраняющихся эпилептических приступов, субклинических эпилептиформных разрядов или побочных эффектов АЭП [49]. В настоящее время изучается роль генетических механизмов, дизрегуляции норадренергической системы и психосоциальных факторов в развитии этих заболеваний [44, 56, 71].

По данным P. L. Pearl и соавт. (2001), локализация поражения, приводящего к симптомам СДВГ (нейробиологические субстраты СДВГ), включает лобные доли, теменную долю недоминантного полушария и подкорковые ядра; предполагается, что в патогенезе СДВГ играют важную роль корково-подкорково-корковые связи [72]. Таким образом, поражение указанных областей коры может стать причиной появления симптомов СДВГ. Структурное поражение коры лобной доли может привести к развитию как эпилептических приступов, так и поведенческих нарушений в виде симптомов СДВГ. В то же время формирование эпилептического очага в лобной доле даже при отсутствии структурного поражения также может вызвать клинические проявления СДВГ.

Известно, что у детей с СДВГ частота выявления эпилептиформных нарушений на ЭЭГ выше, чем в общей популяции (5,6–30,1 % против 3,5 %) [56]. D. Socanski и соавт. (2010) выполнили ретроспективное исследование для изучения частоты эпилептиформных нарушений на ЭЭГ у детей с СДВГ. Проведено обследование 607 пациентов с СДВГ. ЭЭГ-исследование проведено в 517 случаях, и эпилептиформные нарушения были выявлены у 39 (7,5 %) детей. Из них в 21 (53,9 %) случае были обнаружены генерализованные эпилептиформные изменения, у 16 (41 %) детей выявлялись фокальные эпилептиформные изменения, у 2 (5,1 %) – сочетание генерализованных и фокальных нарушений. Роландические спайки выявлены в 9 случаях (1,7 % в общей выборке). Эпилептические приступы в анамнезе обнаружены у 14 (2,5 %) детей и чаще встречались у пациентов с эпилептиформными нарушениями на ЭЭГ, чем без них. В группе пациентов с СДВГ и эпилептиформными нарушениями на ЭЭГ была выше доля девочек и чаще встречался СДВГ с преобладанием невнимательности, независимо от встречаемости эпилепсии в анамнезе. Авторы

отмечают необходимость проведения дальнейших исследований для выявления роли эпилептиформных нарушений на ЭЭГ у детей с СДВГ [82].

По имеющимся данным, симптомы СДВГ (особенно нарушение внимания, но также и гиперактивность-импульсивность) могут также быть следствием субклинических эпилептиформных разрядов на ЭЭГ в рамках когнитивной эпилептиформной дезинтеграции при отсутствии клинических проявлений эпилептических приступов [22, 56]. В том числе описана клиническая картина СДВГ при электрическом эпилептическом статусе сна [18].

В исследовании A. Altunel и соавт. (2017) участвовало 25 пациентов с СДВГ или расстройством аутистического спектра, картиной электрического эпилептического статуса сна на ЭЭГ и сопутствующим заиканием. Пациенты получали гормональную терапию (короткий курс адренокортикотропного гормона) в связи с электрическим эпилептическим статусом сна. Уменьшение индекса эпилептиформной активности на ЭЭГ на фоне гормональной терапии регистрировалось у всех пациентов и ассоциировалось с уменьшением проявлений СДВГ или аутистического расстройства на 72 % и уменьшением заикания на 83,8 %. У 12 из 25 пациентов заикание полностью прекратилось. Линейный регрессионный анализ установил, что уменьшение индекса эпилептиформной активности на фоне гормональной терапии было достоверным прогностическим фактором улучшения симптомов СДВГ, аутистического расстройства и заикания [18].

Роль побочных эффектов АЭП в развитии проявлений СДВГ при эпилепсии

В целом дети представляют особую группу риска среди пациентов с эпилепсией, обладающую определенными особенностями фармакодинамики и фармакокинетики АЭП, и повышено уязвимы к проявлению некоторых побочных эффектов. Особенности реагирования на АЭП у детей недостаточно предсказуемы; в наибольшей степени это касается новых АЭП, так как новый препарат регистрируется на основании данных, полученных в исследованиях с участием взрослых пациентов, и полученные данные экстраполируются на детскую популяцию. Однако в связи с особенностями фармакокинетики и фармакодинамики у детей нет сомнения в возможности другого реагирования на лечение и особенностей переносимости АЭП у детей по сравнению со взрослыми (о чем нередко становится известно лишь спустя несколько месяцев после внедрения препарата в клиническую практику и начала его применения у детей). СДВГ может возникать у больных эпилепсией как проявление побочных эффектов терапии АЭП. СДВГ-подобные побочные эффекты могут возникать при приеме фенобарбитала, габапентина, вигабатрина и топирамата [44].

Из АЭП нарушения внимания и поведения наиболее часто вызывают барбитураты (особенно фенобарбитал), причем чаще всего в педиатрической практике. Барбитураты не рекомендованы в качестве препарата первого выбора при монотерапии у детей с эпилепсией в связи с отрицательным влиянием на когнитивные функции, аффективную сферу и поведение, однако применяются в комбинированной терапии резистентных форм эпилепсии, а еще совсем недавно излишне широко назначались в детском и подростковом возрасте. Частота поведенческих нарушений при приеме барбитуратов составляет 20–40 % и может достигать 60 % у детей с задержкой развития [12, 13, 20, 60]; факторами риска являются также органическое поражение головного мозга, сложные парциальные приступы, височная и лобная формы эпилепсии.

По данным разных авторов, при приеме барбитуратов возможны многочисленные тяжелые неврологические и психиатрические осложнения, значительно снижающие качество жизни пациентов, в том числе снижение памяти и внимания, нарушение способности к обучению, агрессия, аутоагрессия, депрессия, гиперактивность, СДВГ (у 20–40 % детей), раздражительность, лабильность настроения, нарушения сна, приступы гнева, оппозиционное поведение, отказ от выполнения врачебных назначений [11–13]. Таким образом, барбитураты у больных эпилепсией могут приводить к формированию яркой картины СДВГ в сочетании с характерными сопутствующими психическими расстройствами (часто встречающимися у пациентов с СДВГ). В этом случае установить причинно-следственную связь может быть нелегко. Во-первых, контакт врача с пациентами этой группы затруднен, во-вторых, трудно сделать вывод о том, являются ли выявленные нарушения медикаментозными осложнениями терапии или свидетельствуют об ухудшении течения заболевания. В-третьих, поведенческие и когнитивные нарушения на фоне лечения барбитуратами в большинстве случаев возникают при приеме препарата в терапевтической дозе и при нормальной концентрации АЭП в крови. Эти нарушения могут отсутствовать в начале терапии и постепенно развиваться при продолжении приема барбитуратов [12, 13]. Тем не менее информация о длительном приеме барбитуратов должна послужить сигналом к пересмотру антиэпилептической терапии у детей с эпилепсией и симптомами СДВГ.

Препараты бензодиазепинового ряда при длительном приеме также могут вызывать у детей синдром гиперактивности и агрессивность [12].

Фенитоин, карбамазепин и вальпроат также могут быть причиной проявления гиперактивности и невнимательности, но в меньшей степени, чем фенобарбитал [60]. По данным Т.А. Glauser и соавт.

(2010), вальпроат, по сравнению с этосуксимидом и ламотриджином, вносил важный вклад в нарушение внимания при исследовании большой когорты детей с детской абсансной эпилепсией (ДАЭ) [42]. Исследования сходного дизайна, изучающие влияние других АЭП на проявление симптомов СДВГ у детей с эпилепсией, не выполнялись, и их проведение позволило бы получить важные данные.

Топирамат, как и вальпроат, может вызывать достаточно выраженные нарушения внимания [60]. Имеющиеся в настоящее время данные позволяют предполагать, что габапентин, вигабатрин, тиагабин и ламотриджин имеют меньший риск побочных эффектов в отношении когнитивных функций, и маловероятно, что эти препараты могут вносить значимый вклад в развитие симптомов СДВГ [89]. Однако в отношении вигабатрина В. Augich-Barrera и соавт. (2011) показали, что из побочных эффектов этого препарата нарушения поведения и гиперактивность чаще встречались у детей (в то время как спутанность сознания и психозы — у взрослых) [12].

Негативное влияние АЭП на когнитивные функции и поведение чаще проявляется у детей с уже имеющимися когнитивными или поведенческими нарушениями, включая и СДВГ. Поэтому при лечении эпилепсии таким больным необходимо подбирать препараты с благоприятным влиянием на когнитивные функции и вести тщательный мониторинг побочных эффектов в процессе лечения [35]. Пациентам с эпилепсией, страдающим также СДВГ (часто в сочетании с другими нарушениями, в том числе аффективными расстройствами), не следует назначать препараты, негативно влияющие на когнитивные функции и поведение, а, следовательно, усугубляющие тяжесть СДВГ и сопутствующих нарушений. Как уже отмечалось выше, барбитураты, особенно фенобарбитал, таким больным назначать не следует.

Двойное мнение в современной литературе высказывается относительно влияния леветирацетама у детей с СДВГ и эпилепсией. Имеются отдельные сообщения о положительном влиянии леветирацетама при сочетании эпилепсии и СДВГ. Описан случай его эффективности у пациента с хроническими двигательными тиками, роландической эпилепсией и СДВГ [40]. Сообщается также о снижении гиперактивности, импульсивности, лабильности настроения и агрессивности у детей с аутизмом на фоне терапии леветирацетамом [75].

С другой стороны, в отечественной литературе описан случай развития СДВГ на фоне терапии леветирацетамом [15]. В зарубежной литературе описаны случаи усиления возбудимости, раздражительности, колебаний настроения и периодической агрессивности при терапии леветирацетамом (Beran

и соавт., 2005; Tsai и соавт., 2006; Orr и соавт., 2005; Kuba и соавт., 2006; Schiemann-Delgado и соавт., 2012; Cook, Shorvon, 2013) [12]. Важно иметь в виду, что усиление раздражительности и возбудимости может усугублять проявления СДВГ у больных эпилепсией [12]. По мнению исследователей, частота поведенческих побочных эффектов при приеме леветирацетама выше у детей с уже имеющимися поведенческими или когнитивными нарушениями (Kossoff и соавт., 2001; Gustafson и соавт., 2002; Kayani, Sirsi, 2012) [12].

Ниже приведены краткие данные современных обзоров литературы, суммирующие и сравнивающие влияние АЭП на когнитивные функции и поведение, особенно у детей.

По данным обзора R. Моавеге и соавт. (2017), из 10 новых АЭП ламотриджин и руфинамид были расценены как препараты с наилучшим влиянием на когнитивные функции детей.

В 2016 г. по данным отчета рабочей группы ILAE (ILAE Task Force Report) были обобщены следующие общие закономерности позитивного и негативного влияния АЭП на когнитивные функции и поведение у детей [65]:

- негативные когнитивные эффекты у детей с эпилепсией: фенобарбитал, фенитоин, топирамат, зонисамид;
- негативные эффекты на поведение детей: фенобарбитал, вальпроат, габапентин, топирамат, леветирацетам, зонисамид;
- данные в отношении влияния АЭП на когнитивные функции и поведение противоречивы, не доказаны: этосуксимид, клобазам, вигабатрин, фелбамат, прегабалин, стирипентол, руфинамид, лакосамид, ретигабин;
- нейтральный эффект в отношении когнитивных функций: вальпроат, карбамазепин, габапентин, окскарбазепин;
- нейтральный эффект на поведение: карбамазепин;
- положительные когнитивные эффекты: ламотриджин, леветирацетам;
- положительный эффект на поведение: ламотриджин [16].

По данным недавно проведенного обзора литературы, АЭП — блокаторы натриевых каналов, вальпроат и бензодиазепины обладают положительным влиянием на настроение и анксиолитическим эффектом. Напротив, к АЭП с наибольшим риском психиатрических побочных эффектов, особенно тревоги и депрессии, авторы относят леветирацетам, перампанел, топирамат, зонисамид и барбитураты. Основным фактором, предрасполагающим к развитию данных побочных эффектов, являются психические нарушения в анамнезе больного [39].

Нозологическая специфичность эпилепсии у пациентов с СДВГ

Симптомы СДВГ чаще встречаются при некоторых специфических формах эпилепсии: лобная эпилепсия, ДАЭ и роландическая эпилепсия, и в большей части случаев симптомы СДВГ появляются раньше дебюта приступов [71].

Клинические проявления СДВГ описываются достаточно часто у пациентов с фокальной (лобной) эпилепсией, что логически обоснованно, исходя из предполагаемого патогенеза СДВГ [92]. Встречаются и описания семейных случаев сочетания СДВГ и лобной эпилепсии. Так, A.L. Powell и соавт. (1997) описали семейный случай сочетания лобной эпилепсии и СДВГ у отца (45 лет) и сына (6 лет). По мнению авторов, проявления СДВГ могли быть вызваны дисфункцией лобной доли или эпилепсией [73].

M. Semrud-Clikeman и V. Wical (1999) изучали нарушения внимания у детей со сложными фокальными приступами. Авторы обследовали 12 детей со сложными фокальными приступами и СДВГ, 21 ребенка со сложными фокальными приступами без СДВГ, 22 ребенка с СДВГ и 15 здоровых детей (контрольная группа). Обследование включало тест СРТ (computerized performance test), оценивающий способность к поддержанию внимания, способность к подавлению реакции, скорость ответа и постоянство реакции. В группе детей с СДВГ это исследование проводилось также до и после приема метилфенидата. Наименее высокие результаты теста СРТ были получены в группе детей со сложными фокальными приступами и/или СДВГ. Наиболее выраженные нарушения внимания были выявлены у детей с эпилепсией, независимо от того, страдали ли они СДВГ или нет [78].

Y. Inaba и соавт. (2000) описали клинический случай развития эпилепсии дополнительной моторной зоны у 6-летней девочки с СДВГ (в анамнезе — жестокое обращение с ребенком). Эпилептические приступы характеризовались билатеральными тоническими судорогами, вовлекающими верхние и нижние конечности, остановкой речи, сохранением сознания во время приступа и отсутствием постприступной спутанности сознания. Продолжительность приступов обычно составляла 10–60 с. Иногда наблюдалась кластеризация приступов. На основании характерных клинических симптомов, картины интериктальной ЭЭГ, видео-ЭЭГ-мониторинга и иктальной картины однофотонной эмиссионной компьютерной томографии была диагностирована эпилепсия дополнительной моторной зоны. Комплексная терапия, включающая антиэпилептическую терапию в сочетании с психологической работой с семьей, привела к улучшению состояния больной (уменьшение частоты эпилептических приступов, улучшение симптомов СДВГ). Авторы предполагают, что оба заболевания связаны

с дисфункцией лобной доли. Интересно, что приступы, хотя и четко соответствовали критериям эпилептических приступов, провоцировались изменением психоэмоционального состояния больной, и эффективность антиконвульсантов была недостаточной — полный эффект был достигнут только при сочетании антиэпилептической терапии и психотерапии [51].

Существуют работы, посвященные изучению взаимосвязи между эпилепсией и СДВГ у пациентов с туберозным склерозом [32, 34]. Нейробиологическая основа СДВГ при туберозном склерозе недостаточно изучена. Предполагается, что определенная локализация кортикальных туберов, нарушение функции лобной доли как воздействие эпилептических приступов и субклинической эпилептиформной активности могут привести к нарушению систем, регулирующих внимание и поведение на ранних этапах созревания головного мозга. При туберозном склерозе характерно сочетание эпилепсии, СДВГ, умственной отсталости и аутизма. Проявления СДВГ при туберозном склерозе также могут быть результатом определенных генетических нарушений [32].

C. Vega и соавт. (2010) изучали нарушение внимания у пациентов с ДАЭ и роль факторов, оказывающих влияние на эти нарушения. В исследовании участвовало 38 пациентов с ДАЭ и 46 здоровых детей контрольной группы в возрасте от 6 до 16 лет. Анализ данных, полученных при заполнении родителями опросника BASC (The Behavior Assessment System for Children — опросник для оценки поведения у детей), а также результаты оценки по субшкалам «невнимательность» и «гиперактивность» показали более высокую частоту встречаемости симптомов гиперактивности и невнимательности (забывчивость и отвлекаемость) у пациентов с ДАЭ. Проблемы невнимательности при выполнении домашних заданий были более выражены у пациентов с активной эпилепсией, а также при большей продолжительности заболевания [86].

Признаки СДВГ могут быть проявлениями субклинических эпилептиформных разрядов. Целью длительного катамнестического исследования N. Laporte и соавт. (2002) явилось определение эффективности и безопасности антиэпилептической терапии у детей с СДВГ и субклиническими эпилептиформными разрядами на ЭЭГ (без клинических проявлений эпилептических приступов). Результаты исследования показали существование четкой временной связи между эпилептиформными разрядами и когнитивной дисфункцией, а также выраженную эффективность АЭП в отношении симптомов СДВГ и эпилептиформных изменений на ЭЭГ [61].

Роландические спайки на ЭЭГ (доброкачественные эпилептиформные паттерны детства) при отсутствии эпилептических приступов нередко встречаются у детей с СДВГ [5]. Гиперактивность и дефицит

внимания описаны и у детей, страдающих роландической эпилепсией. В исследовании S.A. Hemmer и соавт. (2001) у 36 (15,4 %) из 234 пациентов с СДВГ, не страдавших эпилепсией, до назначения психостимуляторов были выявлены эпилептиформные изменения на ЭЭГ, из которых роландические спайки встречались в 40 % случаев, а фокальные нарушения — в 60 %. Эпилептические приступы возникали только в группе детей, получавших лечение стимуляторами: у 1 из 175 пациентов с нормальной ЭЭГ (частота 0,6 %, 95 % ДИ) и у 3 из 30 пациентов с эпилептиформными изменениями на ЭЭГ (частота 10 %, 95 % ДИ). В том числе эпилептические приступы возникли у 2 из 12 детей (16,7 %) с роландическими спайками [47].

Диагностика и дифференциальный диагноз

В связи с частым сочетанием эпилепсии и СДВГ F. Mulas и соавт. (2004) рекомендуют проводить ЭЭГ-исследование всем пациентам с жалобами на нарушение внимания для исключения тех случаев, когда основой нарушения внимания становится эпилептическая активность. В то же время автор предлагает широко применять нейропсихологическое исследование у пациентов с эпилепсией для исключения когнитивных расстройств, в том числе и нарушения внимания [67].

По мнению многих авторов, эпилепсия должна быть в обязательном порядке включена в дифференциальный диагноз у больных СДВГ [62]. Нередко симптомы СДВГ служат клиническими проявлениями эпилепсии. Невнимательность и гиперактивность могут быть проявлением эпилептического приступа или субклинических эпилептиформных разрядов, когнитивных и поведенческих нарушений, связанных с основным заболеванием, лежащим в основе эпилепсии, или побочных эффектов антиэпилептической терапии. Во всех этих случаях диагноз СДВГ не является самостоятельным заболеванием, а обусловлен проявлением эпилептического процесса или осложнений медикаментозной терапии эпилепсии. Очень важно, что во многих случаях эпилепсия не диагностируется своевременно, и больные не получают адекватного лечения в связи с ошибочно установленным диагнозом СДВГ.

В некоторых случаях симптомы СДВГ нужно дифференцировать с такими формами эпилепсии, как абсансная эпилепсия, фокальная (преимущественно лобная) эпилепсия, в том числе фокальные приступы с гиперкинетическими автоматизмами, субклинические эпилептиформные разряды.

Результаты исследований показали, что симптомы СДВГ могут быть следствием субклинических эпилептиформных разрядов на ЭЭГ [22, 61]. Целью исследования N. Laporte и соавт. (2002) являлось определение эффекта антиэпилептической терапии у ребенка с СДВГ и субклиническими

эпилептиформными разрядами на ЭЭГ при отсутствии клинических проявлений эпилептических приступов. Результаты длительного катamnестического наблюдения показали существование временной связи между субклиническими эпилептиформными разрядами и когнитивными нарушениями, а также выраженный положительный эффект АЭП на симптомы СДВГ и патологические изменения на ЭЭГ [61].

D. D. Duane (2004) отмечает повышение частоты роландических спайков в популяции детей с СДВГ. Существование причинно-следственных связей еще требует изучения [36].

Абсансные формы эпилепсии играют важную роль в дифференциальном диагнозе СДВГ (нарушения внимания, приводящие к проблемам школьного обучения). J. K. Sinzig и A. von Gontard (2005) предлагают в обязательном порядке проводить ЭЭГ-исследование детям с нарушением внимания для исключения эпилептиформных изменений, лежащих в основе невнимательности и школьных проблем. Авторы провели ретроспективный анализ данных ЭЭГ, полученных у 8132 детей и подростков, находящихся под наблюдением в 2 стационарах детской и подростковой психиатрии. Абсансы были диагностированы впервые у 12 (0,44 %) пациентов из исследуемой группы, средний возраст детей составил 9,5 года. У 50 % пациентов был диагностирован СДВГ. Хотя частота впервые диагностированных абсансов оказалась низкой в исследуемой популяции, по мнению авторов, это могло быть связано с возрастом детей (абсансы дебютируют в более раннем возрасте). В тех случаях, когда генерализованные судорожные приступы отсутствуют, диагностика особенно сложна. В связи с этим ЭЭГ-исследование имеет решающее значение для дифференциального диагноза между СДВГ и эпилепсией у детей с симптомами невнимательности и гиперактивности [81].

В исследовании R. Carlan и соавт. (2008) приняли участие 69 детей с ДАЭ (средний возраст – 9,6 года) и 103 ребенка из контрольной группы, соответствующей по возрасту и полу. Результаты обследования с применением полуструктурированного психиатрического интервью, листа поведения ребенка, нейропсихологического исследования выявило легкий когнитивный дефицит у 25 % детей с ДАЭ, речевые нарушения – у 43 %, психиатрические расстройства (преимущественно СДВГ и тревожные расстройства) – у 61 %. Такие факторы, как длительность заболевания, частота приступов и антиэпилептическая терапия, ассоциировались с тяжестью когнитивных, речевых и психиатрических сопутствующих заболеваний. Несмотря на высокую распространенность сопутствующих нарушений при ДАЭ, только в 23 % случаев дети получали терапию по поводу данных нарушений [27, 28].

По данным D. B. Sinclair и H. Unwala (2007), обследовавших 119 детей с абсансными формами эпилепсии, сопутствующие расстройства в виде СДВГ (а также трудности обучения и энурез) с равной частотой встречались у детей с типичными и атипичными абсансами (по клиническим признакам и данным ЭЭГ) [80].

Фокальные приступы с гипермоторными автоматизмами могут напоминать эпизоды гиперактивности при СДВГ. Целью исследования A. Weinstock и соавт. (2003) явилось изучение клинических и ЭЭГ-характеристик сложных фокальных приступов с преобладанием гиперкинетических проявлений у детей. Некоторые типы фокальных приступов сложно дифференцировать от неэпилептических приступов, так как они проявляются в виде интенсивной двигательной активности, вовлекающей туловище и конечности при отсутствии в некоторых случаях явного нарушения сознания. Это так называемые гиперкинетические приступы – фокальные моторные приступы с гиперкинетическими автоматизмами. Авторы описали 5 детей, у которых были диагностированы гиперкинетические приступы по данным видео-ЭЭГ-мониторинга, из них 3 мальчика и 2 девочки; средний возраст на период наблюдения – 10 ± 3 года. Всем пациентам проведен видео-ЭЭГ-мониторинг для исключения псевдоэпилептических приступов. У 4 из 5 пациентов выявлены поведенческие нарушения в анамнезе; у 2 пациентов установлен диагноз СДВГ. У 1 девочки диагностированы выраженная задержка развития и нарушения в неврологическом статусе. Патологические изменения на магнитно-резонансной томограмме выявлены у 2 пациентов. Картина приступов включала стереотипные, чрезмерные интенсивные движения (преимущественно вовлекающие верхние конечности – размахивание руками, боксирование); вокализация, в том числе крик, наблюдалась в 3 случаях, сильный страх – в 2. Вторичная генерализация с развитием тонико-клонических приступов зарегистрирована у 2 пациентов. Приступы возникали в состоянии бодрствования или при пробуждении у 4 пациентов. Интериктальная ЭЭГ была нормальной у 1 пациента, у 2 больных выявлено генерализованное замедление или дезорганизация альфа-ритма, у 1 – интериктальная эпилептиформная активность в лобных и центральных отведениях, у 1 – интермиттирующее ритмическое замедление в левом полушарии в сочетании с острыми волнами в лобных отведениях с двух сторон. Иктальная ЭЭГ характеризовалась многочисленными артефактами у всех больных, что затрудняло интерпретацию; регистрировалась эпилептиформная активность в сочетании с постиктальным замедлением. При катamnестическом наблюдении контроль над приступами на фоне медикаментозной терапии был достигнут у 3

пациентов. У 1 пациента впоследствии была диагностирована аутосомно-доминантная лобная эпилепсия с ночными пароксизмами [87].

Влияние сочетания СДВГ и эпилепсии на прогноз заболевания

Высокая распространенность СДВГ у пациентов с эпилепсией (до 70 % и выше) приводит к значительному ухудшению их психосоциальной адаптации [68, 69].

Результаты многих исследований показали, что сочетание эпилепсии и СДВГ приводит к значительному ухудшению качества жизни пациентов, при сравнении как с больными эпилепсией [79], так и с больными СДВГ. По мнению А. М. Kanner (2008), СДВГ, а также и другие психиатрические расстройства, такие как расстройства настроения, ухудшают качество жизни больных эпилепсией даже в большей степени, чем частота и тяжесть эпилептических приступов [54]. По данным В. Негманн и соавт. (2007), СДВГ у детей с недавно диагностированной идиопатической эпилепсией ассоциировался со значительным повышением объема дополнительных лечебных и коррекционных мероприятий [48]. По данным R. O. Kinney и соавт. (1990), сочетание СДВГ с эпилепсией ассоциировалось с негативным влиянием на коэффициент интеллекта (IQ) [57].

По данным литературы, у пациентов с эпилепсией и СДВГ повышен риск некоторых других сопутствующих нарушений, включая эмоциональные, поведенческие и др. В том числе в последние годы проведен ряд исследований, посвященных нарушениям сна у пациентов этой категории. По данным обзора современной литературы, у пациентов этой категории повышен риск таких нарушений сна, как трудности засыпания и поддержания сна, снижение качества сна (неосвежающий сон, не приносящий ощущение отдыха) [68].

В исследовании Е. М. Sherman и соавт. (2007) с участием 203 детей с тяжелыми формами эпилепсии сопутствующий СДВГ ассоциировался с низким качеством жизни. У детей с СДВГ с преобладанием невнимательности и со смешанным типом СДВГ вероятность низкого качества жизни была выше в 2 и 4 раза соответственно по сравнению с больными эпилепсией, не страдавшими СДВГ. Авторы сделали вывод о том, что СДВГ (особенно смешанный тип СДВГ) служит важным предиктором низкого качества жизни при эпилепсии [79].

Лечение СДВГ у пациентов с эпилепсией

Цель лечения СДВГ состоит в уменьшении выраженности симптомов, улучшении функциональной активности, а также здоровья и благополучия в целом и качества жизни у детей с СДВГ и их близких. Цель лечения эпилепсии — прекращение эпилептических

приступов или значительное (максимально возможное) снижение их частоты при минимально возможной выраженности побочных эффектов АЭП [8, 11]. Эпилепсия в настоящее время считается курабельным заболеванием, и в лечении этого заболевания с успехом применяются международные стандарты терапии. В лечении СДВГ также достигнуты значительные успехи в последние годы. Однако лечение этих заболеваний при их сочетании у одного больного сопряжено с целым рядом проблем. К ним относятся возможность аггравации эпилептических приступов на фоне приема препаратов для лечения СДВГ и лекарственных взаимодействий препаратов для лечения СДВГ и эпилепсии.

Так как причинами СДВГ при эпилепсии могут быть само заболевание (эпилептический процесс), лежащее в основе поражение мозга и лечение эпилепсии, лечение СДВГ должно определяться причиной этого расстройства [25].

В тех случаях, когда симптомы гиперактивности, импульсивности и невнимательности служат проявлением эпилепсии или субклинических эпилептиформных разрядов (т. е. имеют эпилептический генез), лечение АЭП может привести к уменьшению выраженности поведенческих нарушений. Однако если эпилептический генез симптомов СДВГ не доказан и предполагается иной генез нарушений поведения и внимания или простое сочетание эпилепсии и СДВГ, может потребоваться назначение специфической терапии СДВГ. По мнению А. М. Kanner (2008), СДВГ и другие психиатрические нарушения у пациентов с эпилепсией требуют лечения психотропными препаратами (в дополнение к антиэпилептической терапии), так как значительно ухудшают качество жизни больных. Представление о том, что все психотропные препараты можно рассматривать как проконвульсанты, нередко ошибочно и приводит к несвоевременному и неадекватному лечению сопутствующих расстройств [54]. В настоящее время считается, что риск аггравации эпилепсии при лечении психостимуляторами или атомоксетином невысок [25].

Психостимуляторы. Применение психостимуляторов для лечения СДВГ широко распространено в мире, однако в нашей стране психостимуляторы в настоящее время не зарегистрированы для лечения этого заболевания. Вопрос о том, в какой мере психостимуляторы могут вызывать учащение и утяжеление эпилептических приступов у больных эпилепсией, в настоящее время находится в процессе изучения. Описания отдельных случаев содержат предупреждение о возможности возникновения эпилептических приступов *de novo* у пациентов, получающих лечение метилфенидатом, а также о возможных проблемах, связанных с лекарственными взаимодействиями между метилфенидатом и АЭП. Результаты исследований,

проведенных к настоящему времени, противоречивы. Хотя результаты нескольких исследований показали, что стимуляторы не вызывают эскалацию приступов у пациентов с хорошо контролируемой эпилепсией, существуют данные о повышении риска возникновения эпилептических приступов как у пациентов, так и у детей, ранее не страдавших эпилепсией, с эпилептиформными изменениями на ЭЭГ [85]. По данным ряда исследований, у детей с нормальной ЭЭГ (отсутствие эпилептиформных изменений) до начала лечения психостимуляторами риск развития эпилептических приступов минимальный; однако наличие эпилептиформных изменений на ЭЭГ у неврологически здоровых детей указывает на значительный риск развития приступов в дальнейшем, хотя и не доказано, что этот риск связан непосредственно с терапией стимуляторами [47]. Кроме того, по данным некоторых авторов, психостимуляторы могут быть недостаточно эффективны в популяции детей с эпилепсией.

В целом в настоящее время считается, что психостимуляторы эффективны при сочетании СДВГ с эпилепсией примерно в 30 % случаев [25].

Атомoksetин (страттера). Атомoksetина гидрохлорид (страттера) — новый эффективный препарат, не относящийся к классу стимуляторов центральной нервной системы и специально разработанный для лечения СДВГ. В России атомoksetин был первым препаратом, зарегистрированным для лечения СДВГ у детей, подростков и взрослых. Атомoksetин является высокоселективным мощным ингибитором пресинаптических переносчиков норадреналина и обладает минимальным сродством к другим норадренергическим рецепторам или к другим переносчикам или рецепторам нейротрансмиттеров. Этот препарат имеет принципиально иной механизм действия по сравнению с психостимуляторами, так как большинство препаратов, применяющихся для лечения СДВГ, включая метилфенидат и амфетамины, представляют собой неселективные блокаторы обратного захвата дофамина и норадреналина. Страттера усиливает норадренергическую активность, нарушение которой часто выявляется при СДВГ. Хотя страттера не блокирует переносчик дофамина и не имеет прямого воздействия на высвобождение дофамина из нервных окончаний, препарат оказывает не прямое влияние на дофамин на уровне префронтальной коры — предполагается, что поражение этой области мозга играет роль в патогенезе СДВГ. Блокируя переносчик обратного захвата норадреналина на пресинаптическом уровне, страттера вызывает повышение уровня дофамина в префронтальной коре. Эта область мозга характеризуется низким содержанием дофамина, и транспорт дофамина в нервные клетки осуществляется при помощи пресинаптического переносчика норадреналина. Однако, в отличие от метилфенидата

и других стимуляторов, страттера не изменяет уровень дофамина в полосатом теле (стриатуме) — в области мозга, участвующей в регуляции движений, или в прилежащем ядре (*nucleus accumbens*) — в области мозга, вовлеченной в развитие наркотической зависимости. Эти зоны мозга содержат переносчики дофамина, и в норме обратный захват дофамина в этих областях не осуществляется при помощи пресинаптического переносчика норадреналина [46]. Поэтому важное преимущество атомoksetина по сравнению с психостимуляторами — отсутствие наркотического потенциала [46]. Исследования на животных и с участием людей подтвердили отсутствие наркотического потенциала страттеры [46]. Поэтому страттера может назначаться даже пациентам, в прошлом злоупотреблявшим психоактивными веществами (что не приводит к повышению риска, связанного с терапией). В соответствии с Законом о контролируемых веществах, принятым в США в 1970 г., страттера не относится к контролируемым веществам. Поэтому применение этого препарата становится более удобным для пациентов, врачей, фармацевтов и представителей страховых компаний. Результаты исследований показали, что страттера эффективна у пациентов с СДВГ и сопутствующим тревожным расстройством, а также с тиками или синдромом Туретта, у которых имеются противопоказания к терапии психостимуляторами. В настоящее время отсутствуют данные о том, что атомoksetин может вызывать аггравацию эпилептических приступов у пациентов с сочетанием СДВГ и эпилепсии [76].

J. F. Wernicke и соавт. (2007) провели исследование, чтобы ответить на вопрос, повышен ли риск развития эпилептических приступов у пациентов с СДВГ, получающих атомoksetин. Данные о частоте эпилептических приступов на фоне терапии атомoksetином были получены из 2 баз данных: базы данных клинических исследований атомoksetина и базы данных о постмаркетинговых побочных реакциях. Обзор клинических исследований показал, что частота судорожных приступов, которые расценивались как нежелательные явления, на фоне терапии составила 0,1–0,2 % и достоверно не различалась у пациентов, получавших атомoksetин, метилфенидат и плацебо. Только 2 % постмаркетинговых спонтанных отчетов о нежелательных явлениях содержали информацию об эпилептических приступах при отсутствии других провоцирующих факторов, и полученная частота судорожных приступов (8 на 100 000 пациентов, получавших атомoksetин) находилась в пределах ожидаемой популяционной частоты. Авторы сделали вывод о том, что, хотя у детей с СДВГ по современным данным повышен риск развития эпилепсии, лечение симптомов СДВГ атомoksetином не приводит к повышению существующего риска в этой популяции [88].

В исследовании А. Torres и соавт. (2011) изучалась переносимость атомoksetина у 27 пациентов с эпилепсией и СДВГ. Не было зарегистрировано ни одного случая отмены препарата в связи с аггравацией приступов, таким образом, атомoksetин не вызывал ухудшение контроля над приступами у пациентов с эпилепсией [83].

Ноотропные препараты. Отечественные авторы традиционно применяли в лечении СДВГ препараты ноотропного ряда, включая пирacetам (ноотропил), пантокальцин, семакс и др. [3–5]. При сочетании СДВГ и эпилепсии применение препаратов этой группы во многих случаях также возможно при стабилизации состояния (после прекращения или значительного урежения эпилептических приступов), курсами продолжительностью до 4–8 нед и более, перорально.

Гопантенная кислота (пантокальцин) – препарат ноотропного ряда, который может с успехом применяться при симптомах СДВГ у пациентов с эпилепсией [2].

Пантокальцин – агонист ГАМК_B-рецепторов, оказывает ноотропное и антитревожное действие. По результатам исследований Y. Ben-Ari и соавт. (2007), гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) – основной тормозной медиатор центральной нервной системы – играет роль в процессах формирования пластичности нейронных связей, предполагается трофическое влияние ГАМК на нейроны мозга. Аналогичное действие могут оказывать вещества, родственные ГАМК, такие как гопантенная кислота [23]. В структуру молекулы гопантенной кислоты входят ГАМК, пантотеновая кислота (витамин B₅; способствует поступлению ГАМК непосредственно к клеткам головного мозга) и кальций (способствует быстрому раскрытию ионных каналов) [2, 9].

Пантокальцин может быть назначен детям младшего школьного возраста при СДВГ легкой формы и при снижении кратковременной памяти, в дозе 50–75 мг/кг массы тела. Препарат может применяться в составе комплексной терапии эпилепсии. Также применяется при психоэмоциональных перегрузках, снижении умственной и физической работоспособности (для повышения концентрации внимания и запоминания). При эпилепсии (в комбинации с противосудорожными средствами) препарат назначают в дозе от 0,75 до 1 г/сут. Курс лечения – до 1 года и более [9]. Целесообразны длительные курсы пантокальцина (4–6 мес). Препарат также может применяться при тикоидных гиперкинезах. В исследовании В.П. Зыкова и соавт. (2010) при применении пантокальцина у пациентов с сочетанием СДВГ и тиков было показано, что максимальный эффект развивается после 2 мес приема; отмечено достоверное повышение уровня кратковременной памяти у детей 8–10 лет с тиками и снижение частоты гиперкинезов ($p < 0,05$).

Применяемые в этом исследовании дозы составили 1–2 г/сут [6, 7]. По данным А.Ф. Тумашенко (2006), после проведения 3 курсов терапии пантокальцином в дозах 50–75 мг/кг у детей и подростков отмечено повышение внимания, кратко- и долгосрочной памяти, а также слухоречевой памяти, улучшение логического мышления, а также улучшение характеристик поведения за счет уменьшения гиперактивности и импульсивности. Выявлено улучшение самоорганизованности и самоконтроля, что способствовало улучшению школьной успеваемости [14].

Важной особенностью эпилепсии у детей является предрасположенность к более выраженному негативному воздействию эпилепсии на психические функции с развитием коморбидных расстройств (в том числе СДВГ). И у детей же есть возможность коррекции нарушений благодаря пластичности головного мозга, а также при применении препаратов без просудорожного действия, таких как пантокальцин [2].

Таким образом, пантокальцин, являющийся кальциевой солью гопантенной кислоты, обладая всеми свойствами этой кислоты, способствует нормализации функционирования головного мозга на уровне отдельных нейронов и их синаптических соединений при различных видах патологии. Препарат сочетает стимулирующую активность в отношении различных проявлений церебральной недостаточности экзогенно-органического генеза с противосудорожными свойствами. Уменьшает моторную возбудимость с одновременным упорядочиванием поведения и активирующим влиянием на работоспособность и умственную активность. Удачное сочетание мягкого психостимулирующего, умеренного седативного, противосудорожного эффектов выгодно отличает пантокальцин от других групп нейрометаболических ноотропных препаратов. Уникальность пантокальцина, выделяющая его среди других ноотропов, состоит в том, что, наряду с нейрометаболическим, он обладает нейропротекторным и нейротрофическим эффектами.

В целом лечение СДВГ у пациентов с эпилепсией включает психолого-педагогическую коррекцию и применение ноотропных препаратов у больных с легкой формой СДВГ, для среднетяжелой формы – медикаментозную терапию, использование различных тренингов, направленных на улучшение когнитивных функций.

Лечение эпилепсии у пациентов с СДВГ

Выбор АЭП зависит прежде всего от типа эпилептических приступов и формы эпилепсии. Однако на выбор АЭП также влияют характер и тяжесть сопутствующих нарушений. Негативное влияние АЭП на когнитивные функции и поведение чаще проявляется у детей с исходными когнитивными или поведенческими нарушениями, включая

и СДВГ. Поэтому при лечении эпилепсии в этой категории пациентов необходимы выбор препаратов с благоприятным влиянием на когнитивные функции и тщательный мониторинг побочных эффектов в процессе лечения [35]. У пациентов с эпилепсией, также страдающих СДВГ (часто в сочетании с другими сопутствующими нарушениями, в том числе аффективными расстройствами), не следует применять препараты с неблагоприятным влиянием на когнитивные функции и поведение, усугубляющие тяжесть СДВГ и сопутствующих нарушений. Как уже отмечалось выше, барбитураты, особенно фенобарбитал, не должны применяться в этой категории пациентов, так как оказывают множественное негативное влияние на когнитивные функции, поведение, аффективную сферу и провоцируют проявления гиперактивного поведения. К АЭП с положительным влиянием на когнитивные функции и поведение относят прежде всего ламотриджин, карбамазепин и окскарбазепин. В работе М. Mula и J.W. Sander (2007) указывается, что ламотриджин, фенитоин, этосуксимид, карбамазепин, окскарбазепин, габапентин, вальпроат натрия и прегабалин ассоциируются с низким риском развития депрессии (<1 %) у больных эпилепсией. Эти же препараты, как правило, ассоциируются с низким риском суицидального поведения или обладают антисуицидальными свойствами. Наибольшая частота развития симптомов депрессии зарегистрирована на фоне терапии барбитуратами, вигабатрином и топираматом, достигая 10 %, однако она еще более высока у пациентов из группы риска по развитию данных нарушений. На фоне приема зонисамида депрессия была зарегистрирована примерно у 7 % пациентов с эпилепсией. Тиагабин, леветирацетам и фелбамат занимают промежуточное положение: распространенность депрессии – примерно 4 % или ниже [66].

По данным R. Schubert и соавт. (2005), большинство АЭП не оказывают негативного влияния на внимание и поведение в терапевтических дозах, за исключением фенобарбитала, габапентина и топирамата. С другой стороны, такие АЭП,

как ламотриджин и карбамазепин, могут благоприятно влиять на внимание и поведение. Следовательно, именно эти АЭП должны в первую очередь назначаться пациентам с эпилепсией и СДВГ [76].

Ламотриджин следует рассматривать как один из АЭП, назначение которых наиболее целесообразно у пациентов с эпилепсией и СДВГ. Ламотриджин блокирует вольтаж-зависимые натриевые и кальциевые каналы, препятствуя высвобождению возбуждающих медиаторов глутамата и аспартата. Кроме того, он оказывает слабое влияние на обратный захват серотонина, обладая некоторой серотонинергической активностью. Вероятно, что эти механизмы лежат в основе антидепрессивного эффекта препарата. Ламотриджин оказывает выраженное позитивное влияние на когнитивную сферу, улучшает настроение и качество жизни пациентов. Положительное влияние ламотриджина на высшие психические функции здоровых добровольцев и больных эпилепсией доказано во многих исследованиях, в том числе в двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях [16, 30, 31, 52, 64]. Однако J.F. Cardenas и соавт. (2010) описали 9 случаев развития гиперактивности у детей, иногда в сочетании с другими нарушениями (бессонница, агрессия, аутоагрессия, зрительные и слуховые галлюцинации), при введении ламотриджина; после отмены препарата нарушения исчезли [29].

Таким образом, высокая частота СДВГ у пациентов с эпилепсией представляет важную проблему, так как вызывает диагностические сложности и значительно снижает качество жизни пациентов. Лечение пациентов этой категории должно быть комплексным и направленным как на купирование эпилептических приступов, так и на коррекцию поведенческих нарушений. В лечении эпилепсии следует отдавать предпочтение препаратам, не оказывающим негативного влияния на когнитивные функции и поведение или вызывающим их улучшение (например, ламотриджину, карбамазепину) и избегать применения препаратов, негативно влияющих на аффективную сферу, когнитивные функции и поведение пациентов (например, барбитуратов).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Брызгунов И.П., Гончарова О.В., Касатикова Е.В. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью у детей: протокол лечения. Российский педиатрический журнал 2001;5:34–6. [Bryzgunov I.P., Goncharova O.V., Kasatikova E.V. Attention deficit hyperactivity disorder: treatment protocol. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal = Russian Pediatric Journal 2001;5:34–6. (In Russ.)].
2. Воронкова К.В., Петрухин А.С. Нарушения когнитивных функций у больных с эпилепсией, возможности профилактики и коррекции: современное состояние проблемы. Эффективная фармакология. 2011;4:46–51. [Voronkova K.V., Petrukhin A.S. Cognitive impairments in patients with epilepsy, their prevention and treatment: current concepts. Effektivnaya farmakologiya = Effective Pharmacology. 2011;4:46–51. (In Russ.)].
3. Заваденко Н.Н., Симашкова Н.В. Новые подходы к диагностике синдрома дефицита внимания и гиперактивности. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014;114(1 выпуск 2): 45–51. [Zavadenko N.N., Simashkova N.V. New approaches to the diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder. Zhurnal

- nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2014;114(1st issue 2):45–51. (In Russ.).
4. Заваденко Н.Н., Соломасова А.А. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью в сочетании с тревожными расстройствами: возможности фармакотерапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2012;112(8):44–8. [Zavadenko N.N., Solomasova A.A. Combination of attention deficit hyperactivity disorder and anxiety disorders: pharmacotherapy options. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2012;112(8):44–8. (In Russ.).]
 5. Зенков Л.Р., Константинов П.А., Ширяева И.Ю. и др. Психические и поведенческие расстройства при идиопатических эпилептиформных фокальных разрядах. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2007;107(6):39–49. [Zenkov L.R., Konstantinov P.A., Shiryayeva I.Yu. et al. Mental and behavioral disorders in patients with idiopathic focal epileptiform discharges. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2007;107(6):39–49. (In Russ.).]
 6. Зыков В.П., Бегашева О.И. Современные концепции диагностики и опыт лечения гопантеновой кислотой синдрома дефицита внимания с гиперактивностью. Педиатрия (прил. к журналу Consilium Medicum) 2017;1:114–8. [Zykov V.P., Begasheva O.I. Current concepts in the diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder and experience of its treatment with hopantenic acid. Pediatriya = Pediatrics (annex to the journal Consilium Medicum) 2017;1:114–8. (In Russ.).]
 7. Зыков В.П., Каширина Э.С., Наугольных Ю.В. Методы объективного контроля эффективности терапии у детей с тиками. Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева 2016;2:35–41. [Zykov V.P., Kashirina E.S., Naugolnykh Yu.V. Objective methods for evaluating the efficacy of treatment in children with tics. Nevrologicheskiy vestnik. Zhurnal im. V.M. Bekhtereva = Neurological Bulletin. V.M. Bekhterev Journal 2016;2:35–41. (In Russ.).]
 8. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010. С. 543–562. [Karlova V.A. Epilepsy in children and adult men and women. Moscow: Meditsina, 2010. Pp. 543–562. (In Russ.).]
 9. Муратова Н.В. Пантокальцин®: области клинического применения. Русский медицинский журнал 2007;10:868. [Muratova N.V. Pantocalcin®: clinical applications. Russian Medical Journal 2007;10:868. (In Russ.).]
 10. Мусатова Н.М. Пантокальцин в лечении синдрома гиперактивности и дефицита внимания. Трудный пациент 2006;4(6):2–3. [Musatova N.P. Pantocalcin in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. Trudnyy patsient = Difficult Patient 2006;4(6):2–3. (In Russ.).]
 11. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Бобылова М.Ю. и др. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. 4-е изд. М.: «Бином», 2018. 607 с. [Mukhin K.Yu., Glukhova L.Yu., Bobylova M.Yu. et al. Epileptic syndromes: diagnosis and treatment. 4th edn. Moscow: “Binom”, 2018. 607 p. (In Russ.).]
 12. Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Побочные эффекты антиэпилептической терапии. М.: Гранат, 2016. 232 с. [Pylyayeva O.A., Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Side effects of antiepileptic medication. Moscow: Granat, 2016. 232 p. (In Russ.).]
 13. Пылаева О.А., Воронкова К.В., Петрухин А.С. Эффективность и безопасность антиэпилептической терапии у детей (сравнительная оценка препаратов вальпроевой кислоты и барбитуратов). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2004;8:61–5. [Pylyayeva O.A., Voronkova K.V., Petrukhin A.S. Efficacy and safety of anti-epileptic therapy in children (comparison of valproic acid and barbiturates). Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2004;8:61–5. (In Russ.).]
 14. Тумашенко А.Ф. Эффективность Пантокальцина в лечении синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей и подростков. Педиатрия (прил. к журналу Consilium Medicum) 2006;2:56–8. [Tumashenko A.F. Efficacy of Pantocalcin in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. Pediatriya = Pediatrics (annex to the journal Consilium Medicum) 2006;2:56–8. (In Russ.).]
 15. Холин А.А., Ильина Е.С. Сочетание эпилепсии с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (клинические примеры). Вестник эпидемиологии 2011;1:16–22. [Kholin A.A., Ilyina E.S. Combination of epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder (case reports). Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2011;1:16–22. (In Russ.).]
 16. Aldenkamp A., Besag F., Gobbi G. et al. Psychiatric and behavioural disorders in children with epilepsy (ILAE Task Force Report): adverse cognitive and behavioural effects of antiepileptic drugs in children. Epileptic Disord 2016. PMID: 27184878. DOI: 10.1684/epd.2016.0817.
 17. Aldenkamp A.P., Arzimanoglou A., Reijs R., van Mil S. Optimizing therapy of seizures in children and adolescents with ADHD. Neurology 2006;67(12 Suppl 4):49–51. PMID: 17190923.
 18. Altunel A., Sever A., Altunel E.Ö. ACTH has beneficial effects on stuttering in ADHD and ASD patients with ESES: A retrospective study. Brain Dev 2017;39(2):130–7. PMID: 27645286. DOI: 10.1016/j.braindev.2016.09.001.
 19. American Psychiatric Association. DSM-5 Task Force. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-5. 5th edn. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
 20. Barabas G., Matthews W. S. Barbiturate anticonvulsants as a cause of severe depression. Pediatrics 1988;82:284–5. PMID: 3399308.
 21. Barkley R.A. Attention-deficit hyperactivity disorder. Sci Am 1998;279(3):66–71. PMID: 9725940.
 22. Becker K., Sinzig J.K., Holtmann M. Attention deficits and subclinical epileptiform discharges: are EEG diagnostics in ADHD optional or essential? Dev Med Child Neurol 2004;46(6):431–2. PMID: 15174538.
 23. Ben-Ari Y. GABA excites and sculpts immature neurons well before delivery: modulation by GABA of the development of ventricular progenitor cells. Epilepsy Curr 2007;7(6):167–9. DOI: 10.1111/j.1535-7511.2007.00214.x.
 24. Bertelsen E.N., Larsen J.T., Petersen L. et al. Epilepsy, febrile seizures, and subsequent risk of ADHD. Pediatrics 2016;138(2). PII: e20154654. DOI: 10.1542/peds.2015-4654.
 25. Besag F., Gobbi G., Caplan R. et al. Psychiatric and behavioural disorders in children with epilepsy (ILAE Task Force Report): epilepsy and ADHD. Epileptic Disord 2016. PMID: 27210536.
 26. Brown R.T., Freeman W.S., Perrin J.M. et al. Prevalence and assessment of attention-deficit/hyperactivity disorder in primary care settings. Pediatrics 2001;107(3):E43.
 27. Caplan R. ADHD in pediatric epilepsy: fact or fiction? Epilepsy Curr 2017;17(2):93–5. DOI: 10.5698/1535-7511.17.2.93.
 28. Caplan R., Siddarth P., Stahl L. et al. Childhood absence epilepsy: Behavioral, cognitive, and linguistic comorbidities. Epilepsia 2008;49(11):1838–46. PMID: 18557780. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01680.x.
 29. Cardenas J.F., Rho J.M., Ng Y.T. Reversible lamotrigine-induced neurobehavioral disturbances in children with epilepsy. J Child Neurol 2010;25:182–7.

30. Chadwick D., Marson T. Choosing a first drug treatment for epilepsy after SANAD: randomized controlled trials, systematic reviews, guidelines and treating patients. *Epilepsia* 2007;48(7):1259–63. PMID: 17442006. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01086.x.
31. Cramer J.A., Hammer A.E., Kustra R.P. Improved mood states with lamotrigine in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004;5(5):702–7. PMID: 15380122. DOI: 10.1016/j.yebeh.2004.07.005.
32. D'Agati E., Moavero R., Cerminara C., Curatolo P. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2009;24(10):1282–7.
33. Davis S.M., Katusic S.K., Barbaresi W.J. et al. Epilepsy in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol* 2010;42(5):325–30. PMID: 20399385. DOI: 10.1016/j.pediatr-neurol.2010.01.005.
34. De Vries P.J., Gardiner J., Bolton P.F. Neuropsychological attention deficits in tuberous sclerosis complex (TSC). *Am J Med Genet A* 2009;149A(3):387–95. PMID: 19215038. DOI: 10.1002/ajmg.a.32690.
35. Depositario-Cabacar D.F., Zelleke T.G. Treatment of epilepsy in children with developmental disabilities. *Dev Disabil Res Rev* 2010;16(3):239–47. PMID: 20981762. DOI: 10.1002/ddrr.116.
36. Duane D.D. Increased frequency of rolandic spikes in ADHD children. *Epilepsia* 2004;45(5):564–5. PMID: 15101844. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2004.t01-4-62803.x.
37. Dunn D.W., Austin J.K., Harezlak J., Ambrosius W.T. ADHD and epilepsy in childhood. *Dev Med Child Neurol* 2003;45(1):50–4. PMID: 12549755.
38. Dunn D.W., Kronenberger W.G. Childhood epilepsy, attention problems, and ADHD: review and practical considerations. *Semin Pediatr Neurol* 2005;12(4):222–8.
39. Dussaule C., Bouilleret V. Psychiatric effects of antiepileptic drugs in adults. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2018;16(2):181–8. DOI: 10.1684/pnv.2018.0733.
40. Fernandez-Mayoralas D.M., Fernández-Jaén A., Muñoz-Jareño N. et al. Effectiveness of levetiracetam in a patient with chronic motor tics, Rolandic epilepsy and attentional and behavioural disorder. *Rev Neurol* 2009;49(9):502–3.
41. Gertrude H. ADHD as a risk factor for incident unprovoked seizures and epilepsy in children. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61(7):731–6.
42. Glauser T.A., Cnaan A., Shinnar S. et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med* 2010;362:790–9.
43. Gonzalez-Heydrich J., Dodds A., Whitney J. et al. Psychiatric disorders and behavioral characteristics of pediatric patients with both epilepsy and attention-deficit hyperactivity disorder. *Epilepsy Behav* 2007;10(3):384–8.
44. Hamoda H.M., Guild D.J., Gumlak S. et al. Association between attention-deficit/hyperactivity disorder and epilepsy in pediatric populations. *Expert Rev Neurother* 2009;9(12):1747–54.
45. Hechtman L., Weiss G. Long-term outcome of hyperactive children. *Am J Orthopsychiatry* 1983;53(3):532–41.
46. Heil S.H., Holmes H.W., Bickel W.K. et al. Comparison of the subjective, physiological, and psychomotor effects of atomoxetine and methylphenidate in light drug users. *Drug Alcohol Depend* 2002;67(2):149–56.
47. Hemmer S.A., Pasternak J.F., Zecker S.G., Trommer B.L. Stimulant therapy and seizure risk in children with ADHD. *Pediatr Neurol* 2001;24(2):99–102.
48. Hermann B., Jones J., Dabbs K. et al. The frequency, complications and aetiology of ADHD in new onset paediatric epilepsy. *Brain* 2007;130(Pt 12):3135–48.
49. Hesdorffer D.C., Ludvigsson P., Olafsson E. et al. ADHD as a risk factor for incident unprovoked seizures and epilepsy in children. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61(7):731–6.
50. Ibekwe R.C., Chidi N.A., Ebele A.A., Chinyelu O.N. Comorbidity of attention deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and epilepsy in children seen In University of Nigeria Teaching Hospital Enugu: prevalence, clinical and social correlates. *Niger Postgrad Med J* 2014;21(4):273–8.
51. Inaba Y., Seki C., Ogiwara Y. et al. Supplementary motor area epilepsy associated with ADHD in an abused history. *No To Hattatsu* 2000;32(5):435–9.
52. Kaminow L., Schimschock J.R., Hammer A.E., Vuong A. Lamotrigine monotherapy compared with carbamazepine, phenytoin, or valproate monotherapy in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003;4(6):659–66.
53. Kang S.H., Yum M.S., Kim E.H. et al. Cognitive function in childhood epilepsy: importance of attention deficit hyperactivity disorder. *J Clin Neurol* 2015;11(1):20–5. DOI: 10.3988/jcn.2015.11.1.20.
54. Kanner A.M. The use of psychotropic drugs in epilepsy: what every neurologist should know. *Semin Neurol* 2008;28(3):379–88.
55. Kartal A., Aksoy E., Deda G. The effects of risk factors on EEG and seizure in children with ADHD. *Acta Neurol Belg* 2017;117(1):169–73.
56. Kaufmann R., Goldberg-Stern H., Shuper A. Attention-deficit disorders and epilepsy in childhood: incidence, causative relations and treatment possibilities. *J Child Neurol* 2009;24(6):727–33.
57. Kinney R.O., Shaywitz B.A., Shaywitz S.E. et al. Epilepsy in children with attention deficit disorder: cognitive, behavioral, and neuroanatomic indices. *Pediatr Neurol* 1990;6(1):31–7.
58. Koneski J.A., Casella E.B. Attention deficit and hyperactivity disorder in people with epilepsy: diagnosis and implications to the treatment. *Arq Neuropsiquiatr* 2010;68(1):107–14.
59. Kral M.C., Lally M.D., Boan A.D. Identification of ADHD in youth with epilepsy. *J Pediatr Rehabil Med* 2016;9(3):223–9.
60. Kwan P., Brodie M.J. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet* 2001;357(9251):216–22.
61. Laporte N., Sebire G., Gillert Y. et al. Cognitive epilepsy: ADHD related to focal EEG discharges. *Pediatr Neurol* 2002;27(4):307–11.
62. Lehmkuhl G., Sevecke K., Frohlich J., Dopfner M. Child is inattentive, cannot sit still, disturbs the classroom. Is it really a hyperkinetic disorder? *MMW Fortschr Med* 2002;144(47):26–31.
63. Liu S.T., Tsai F.J., Lee W.T. et al. Attentional processes and ADHD-related symptoms in pediatric patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2011;93(1):53–65.
64. Marson A.G., Al-Kharusi A.M., Alwaidh M. et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369(9566):1000–15.
65. Moavero R., Santarone M.E., Galasso C., Curatolo P. Cognitive and behavioral effects of new antiepileptic drugs in pediatric epilepsy. *Brain Dev* 2017;39(6):464–9. DOI: 10.1016/j.braindev.2017.01.006.
66. Mula M., Sander J.W. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf* 2007;30(7):555–67.
67. Mulas F., Tellez de Meneses M., Hernandez-Muela S. et al. Attention deficit hyperactivity disorder and epilepsy. *Rev Neurol* 2004;39(2):192–5.
68. Neto F.K., Noschang R., Nunes M.L. The relationship between epilepsy, sleep disorders, and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children: A review of the literature. *Sleep Sci* 2016;9(3):158–63.
69. Ott D., Caplan R., Guthrie D. et al. Measures of psychopathology in children with complex partial seizures and primary generalized epilepsy with absence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:907–14.
70. Ottman R., Lipton R.B., Ettinger A.B. et al. Comorbidities of epilepsy: Results from the Epilepsy Comorbidities and Health (EPIC) Survey. *Epilepsia*

- 2011;52(2):308–15.
DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02927.x.
71. Parisi P, Moavero R, Verrotti A, Curatolo P. Attention deficit hyperactivity disorder in children with epilepsy. *Brain Dev* 2010;32(1):10–6. PMID: 19369016. DOI: 10.1016/j.braindev.2009.03.005.
 72. Pearl P.L., Weiss R.E., Stein M.A. Medical mimics. Medical and neurological conditions simulating ADHD. *Ann N Y Acad Sci* 2001;931:97–112. PMID: 11462759.
 73. Powell A.L., Yudd A., Zee P., Mandelbaum D.E. Attention deficit hyperactivity disorder associated with orbitofrontal epilepsy in a father and a son. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1997;10(2):151–4.
 74. Rasmussen N.H., Hansen L.K., Sahlholdt L. Comorbidity in children with epilepsy. I: Behaviour problems, ADHD and intelligence. *Ugeskr Laeger* 2007;169(19):1767–70. PMID: 17537348.
 75. Rugino T.A., Samsoc T.C. Levetiracetam in autistic children: an open-label study. *J Dev Behav Pediatr* 2002;23(4):225–30.
 76. Schubert R. Attention deficit disorder and epilepsy. *Pediatr Neurol* 2005;32(1):1–10.
 77. Seidenberg M., Pulsipher D.T., Hermann B. Association of epilepsy and comorbid conditions. *Future Neurol* 2009;4(5):663–8. PMID: 20161538. DOI: 10.2217/fnl.09.32.
 78. Semrud-Clikeman M., Wical B. Components of attention in children with complex partial seizures with and without ADHD. *Epilepsia* 1999;40(2):211–5. PMID: 9952269.
 79. Sherman E.M., Slick D.J., Connolly M.B., Eylr K.L. ADHD, neurological correlates and health-related quality of life in severe pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2007;48(6):1083–91. PMID: 17381442. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01028.x.
 80. Sinclair D.B., Unwala H. Absence epilepsy in childhood: electroencephalography (EEG) does not predict outcome. *J Child Neurol* 2007;22(7):799–802. PMID: 17715268. DOI: 10.1177/0883073807304198.
 81. Sinzig J.K., von Gontard A. Absences as differential diagnosis in children with attention-deficit disorder. *Klin Padiatr* 2005;217(4):230–3. PMID: 16032549. DOI: 10.1055/s-2004-820328.
 82. Socanski D., Herigstad A., Thomsen P.H. et al. Epileptiform abnormalities in children diagnosed with attention deficit/hyperactivity disorder. *Epilepsy Behav* 2010;19(3):483–6. PMID: 20869322. DOI: 10.1016/j.yebeh.2010.08.005.
 83. Torres A., Whitney J., Rao S. et al. Tolerability of atomoxetine for treatment of pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder in the context of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2011;20(1):95–102. PMID: 21146461. DOI: 10.1016/j.yebeh.2010.11.002.
 84. Torres A.R., Whitney J., Gonzalez-Heydrich J. Attention-deficit/hyperactivity disorder in pediatric patients with epilepsy: review of pharmacological treatment. *Epilepsy Behav* 2008;12(2):217–33. PMID: 18065271. DOI: 10.1016/j.yebeh.2007.08.001.
 85. Van der Feltz-Cornelis C.M., Aldenkamp A.P. Effectiveness and safety of methylphenidate in adult attention deficit hyperactivity disorder in patients with epilepsy: an open treatment trial. *Epilepsy Behav* 2006;8(3):659–62. PMID: 16504592. DOI: 10.1016/j.yebeh.2006.01.015.
 86. Vêga C., Vestal M., DeSalvo M. et al. Differentiation of attention-related problems in childhood absence epilepsy. *Epilepsy Behav* 2010;19(1):82–5.
 87. Weinstock A., Giglio P., Kerr S.L. et al. Hyperkinetic seizures in children. *J Child Neurol* 2003;18(8):517–24. PMID: 13677576. DOI: 10.1177/08830738030180080801.
 88. Wernicke J.F., Holdridge K.C., Jin L. et al. Seizure risk in patients with attention-deficit-hyperactivity disorder treated with atomoxetine. *Dev Med Child Neurol* 2007;49(7):498–502. PMID: 17593120. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2007.00498.x.
 89. Williams A.E., Giust J.M., Kronenberger W.G., Dunn D.W. Epilepsy and attention-deficit hyperactivity disorder: links, risks, and challenges. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:287–96. DOI: 10.2147/NDT.S81549.
 90. Wisniewska B., Baranowska W., Wendorff J. The assessment of comorbid disorders in ADHD children and adolescents. *Adv Med Sci* 2007;52 (Suppl 1):215–7. PMID: 18229669.
 91. Young J. Common comorbidities seen in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Adolesc Med State Art Rev* 2008;19(2):216–28.
 92. Zhang Z., Lu G., Zhong Y. et al. Impaired attention network in temporal lobe epilepsy: a resting FMRI study. *Neurosci Lett* 2009;458(3):97–101. PMID: 19393717. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.04.040.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.