

ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

СОГЛАСОВАНО

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель председателя Ученого
медицинского совета Департамента
здравоохранения города Москвы

Первый заместитель руководителя
Департамента здравоохранения
города Москвы


Т. Е. Костомарова
« 26 » окт. 2015


Н. Н. Потекаев
« 26 » окт. 2015

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С
ЭЛЕКТРИЧЕСКИМ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИМ СТАТУСОМ
МЕДЛЕННОГО СНА (ESES).**

Методические рекомендации № 24

Главный внештатный детский
специалист невролог
Департамента здравоохранения
города Москвы

Т. Т. Батышева

« 26 » окт. 2015

Москва

2015

Учреждение разработчик: ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы».

Составители: директор ГБУЗ «Научно-практического центра детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор **Т.Т. Батышева**; заместитель директора по научной работе ГБУЗ «Научно-практического центра детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук **О. В. Квасова**; врач невролог –эпилептолог ГБУЗ «Научно-практического центра детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук **С. В. Трепилец**; врач невролог-эпилептолог ГБУЗ «Научно-практического центра детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета РНИМУ им. Пирогова **О. Л. Бадалян**; врач невролог-эпилептолог ГБУЗ «Научно-практического центра детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета РНИМУ им. Пирогова **С.Г. Бурд**; врач невролог-эпилептолог ГБУЗ «Научно-практического центра детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы» **В. М. Трепилец**; заведующая отделением функциональной диагностики ГБУЗ «Научно-практического центра детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук **С.В. Балканская**; ученый секретарь ГБУЗ «Научно-практического центра детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы» **С. В. Глазкова**; врач невролог –эпилептолог ГБУЗ «Научно-практического центра детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук **А. Н. Платонова**.

Рецензент: Доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ **А.В.Лебедева**

Назначение: для педиатров, неонатологов, анестезиологов-реаниматологов, неврологов амбулаторных и стационарных ЛПУ педиатрического профиля.

Данный документ является собственностью Департамента Здравоохранения города Москвы, не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

ВВЕДЕНИЕ

Эпилепсия – хроническое заболевание головного мозга, характеризующееся повторными, непровоцируемыми, стереотипными приступами с нарушением двигательных, чувствительных, вегетативных, мыслительных или психических функций, возникающих вследствие чрезмерных нейронных разрядов в коре головного мозга. Распространенность эпилепсии среди детского населения составляет около 10 случаев на 1000 детей.

В настоящее время взгляд на проблему диагностики эпилепсии значительно расширился. Все больший интерес специалистов вызывают формы эпилепсии, проявляющиеся клинической картиной прогрессирующей эпилептической энцефалопатии – хронического расстройства, основным проявлением которого являются тяжелые мозговые дисфункции, обусловленные эпилептическими разрядами в головном мозге.

В рамках эпилептических энцефалопатий рассматривают не только «катастрофические эпилептические энцефалопатии», при которых частые, резистентные к терапии эпилептические приступы сочетаются с грубой задержкой или регрессом психо-неврологического развития (синдромы Отахара, Веста, Леннокса-Гасто, Драве и пр.), но и состояния, сопровождающиеся единичными эпилептическими приступами, протекающими под видом доброкачественных форм эпилепсии детского возраста или перманентными когнитивными нарушениями без клинических проявлений эпилептических приступов (эпилептическая афазия Ландау-Клеффнера, эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом медленного сна). На первый план у таких пациентов выступают жалобы на выраженные расстройства речевых функций, нарушения поведения и интеллектуального развития, а диагноз эпилепсии обычно не устанавливается в связи с отсутствием текущих приступов и эпилептиформных нарушений при рутинной ЭЭГ. При отсутствии приступов даже выявление эпилептиформной активности на ЭЭГ часто рассматривается как ситуация, не дающая повода к проведению антиэпилептической терапии.

В этой связи, принятые ранее подходы к диагностике эпилепсии на амбулаторном этапе с проведением рутинной электроэнцефалографии не позволяют адекватно оценить уровень проблемы. С одной стороны, качественная регистрация ЭЭГ в состоянии пассивного бодрствования с полноценным проведением комплекса функциональных проб вызывает значительные трудности при обследовании детей раннего и младшего возраста и пациентов с психическими расстройствами и нарушением поведения, резко ограничивая диагностические возможности метода. С другой стороны, при регистрации

ЭЭГ в бодрствовании у таких пациентов часто отсутствуют эпилептиформные нарушения, выявляющиеся изменения могут соответствовать по своей морфологии доброкачественным эпилептиформным паттернам детского возраста (ДЭНД, ДЭПД, ДЭРД), что расценивается, как правило, в рамках функциональной незрелости нервной системы ребенка, а при наличии редких эпилептических приступов, в рамках доброкачественных форм эпилепсии детского возраста.

Такие пациенты могут долго наблюдаться у различных специалистов - неврологов, психиатров, логопедов и психологов с проведением малоэффективных курсов терапии ноотропными и психотропными препаратами. Несвоевременное установление диагноза эпилепсии и позднее начало антиэпилептической терапии приводят к усилению выраженности нарушений поведения, когнитивным и речевым дефектам, возникновению резистентности к проводимой терапии, что существенно ухудшает качество жизни пациентов и их семей. Продолженное Видео-ЭЭГ исследование позволяет повысить качество оценки функционального состояния головного мозга, выявления бессудорожных эпилептических приступов и бессудорожного статуса эпилептических приступов, проявляющихся ритмическими и периодическими иктальными и интериктальными паттернами.

Однако, у пациентов с интериктальными или субклиническими иктальными паттернами, диагностируемыми при рутинной ЭЭГ, в динамике чаще отмечаются клинические эпилептические приступы. В этой ситуации использование рутинной ЭЭГ оправдано с целью выделения групп пациентов, требующих обязательного проведения Видео-ЭЭГ мониторинга.

Частое отсутствие эпилептиформной активности на фоне нормального формирования корковой ритмики в состоянии бодрствования у пациентов с речевыми, когнитивными и поведенческими нарушениями или редкими приступами в анамнезе требует, помимо оценки неврологического статуса и проведения рутинной ЭЭГ, обязательного проведения МРТ головного мозга и Видео-ЭЭГ мониторинга бодрствования и сна, что позволяет улучшить качество диагностики эпилептических и неэпилептических приступов, выявлять паттерны продолженной эпилептиформной активности медленного сна, обуславливающие течение эпилептических дезинтеграций.

ЭТИОЛОГИЯ

До недавнего времени этиологические факторы возникновения эпилептических энцефалопатий, ассоциированных с продолженной эпилептиформной активностью медленного сна, оставались в значи-

тельной степени неизученными. Основное значение придавалось как структурным дефектам коры и подкорковых (таламических) структур головного мозга, так и генетическим нарушениям. Часто причинами эпилептической дезинтеграции становятся структурные поражения таламуса и микрогирии с поражением лобных, височных или затылочных долей мозга, сопровождающиеся своими клиническими особенностями. Однако, во многих случаях, МРТ не выявляет никаких отклонений. В этом случае состояния рассматривались в рамках идиопатических фокальных форм эпилепсии с наследственной предрасположенностью, при которых генетически детерминированными являются возраст-зависимые центротемпоральные острые волны (ДЭНД, ДЭПД, ДЭРД), а не эпилептические приступы.

Этиология нарушений при заболеваниях спектра афазии-эпилепсии оставалась спорной, лишь недавно были открыты гены, связанные с развитием синдрома Ландау-Клеффнера и подобных ему состояний. Генетические исследования выявили сложное наследование с фенотипической гетерогенностью. У пациентов выявляются нечастые семейные формы заболеваний, ассоциированных с доброкачественными эпилептиформными разрядами детского возраста (ДЭНД, ДЭПД, ДЭРД) и продолженной эпилептиформной активностью в фазе медленного сна, но, в большинстве случаев, преобладает отягощенность по фебрильно провоцируемым и фокальным эпилептическим приступам. В редких случаях отмечались семейные формы заболеваний с роландической эпилепсией, ассоциированной с речевой диспраксией. Данные исследования стали отправной точкой для изучения взаимодействия между генами и развитием организма.

Микроделеции и микродупликации существуют в популяции клинически здоровых людей, однако могут встречаться при семейных и впервые возникших формах эпилепсии, ассоциированной с электрическим эпилептическим статусом медленного сна (ESES). Мутации субъединицы гена GRIN2A рецепторов N-methyl-D-aspartate (NMDA) в качестве первой выявленной моногенной причины развития нарушений спектра афазии-эпилепсии могут выявляться у 20% пациентов с нарушениями данного спектра. Предполагается, что глутаматные рецепторы играют ключевую роль в этих нарушениях. Пациенты с мутациями GRIN2A имеют определенный речевой и языковой фенотип, что может помочь с диагнозом. Фенотип людей с мутациями GRIN2A включает дизартрию и речевую диспраксию. Фенотип речи GRIN2A подобен фенотипу пациентов с мутациями FOXP2 (мутации FOXP2 связаны с серьезным нарушением речи без эпилепсии, речь у таких пациентов часто неразборчива по

сравнению с более «мягкими» речевыми нарушениями при наличии GRIN2A мутации). Отмечаются генетически детерминированные нарушения речи, языка, интеллектуальной сферы, в т.ч. с формированием нарушений аутистического спектра и комплексных нарушений развития. Мутации гена GRIN2A были идентифицированы при синдромах эпилепсии, ассоциированной с ESES, составивших от 9% до 20% и выявляются у пациентов с синдромом Ландау-Клеффнера и эпилепсии с электрическим эпилептическим статусом медленного сна. Преобладали семейные формы заболеваний, хотя выявлялись и мутации *de novo*. Мутации GRIN2A также находят при аутосомно-доминантной роландической эпилепсии, ассоциированной с речевой диспраксией (ADRESA). Мутации GRIN2A редко встречались при доброкачественных эпилептиформных паттернах сна, достигая на 3.6 %. Таким образом, мутация чаще встречается при фенотипах с более серьезным клиническим проявлением. GRIN2A кодирует субъединицу NR2A глутамат-N-methyl-D-аспартат (NMDA) рецептора. Функционирование рецептора NMDA связано с формированием медленной активности сна. Рецептор NMDA состоит из двух субъединиц NR1 и двух субъединиц NR2. NR2A субъединица обеспечивает функционирование рецептора NMDA, контроль выброса глутамата в синаптические щели и изменения свойств нейронных каналов. В мозге человека NR2A определяется во многих корковых и подкорковых структурах, включая центры речи и языка. Нарушение функционирования рецептора NMDA в базальных ганглиях может привести к нарушению моторной речи с развитием у детей дизартрии и речевой апраксии. Однако у некоторых пациентов отмечаются речевые нарушения без приступов, что позволяет предположить возможное отсутствие четкой связи между данной мутацией и самими эпилептическими приступами. В настоящее время изучается возможность связи эпилептических синдромов, ассоциированных с эпилептическим электрическим статусом медленного сна, с изменениями в генах RBFOX1 и RBFOX3. В исследованиях мутации RBFOX1 ассоциировались с эпилепсией, интеллектуальным дефицитом, проявлениями аутистического спектра, встречались у пациентов с ДЭПД и эпилептическим электрическим статусом медленного сна. Однако указанные изменения правильнее расценивать в рамках факторов риска развития болезни, а не ее основных причин.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ и ПАТОГЕНЕЗ

Ключом к пониманию причины возникновения перманентных когнитивных расстройств при эпилептических энцефалопатиях является

анализ зависимости клинической картины заболевания и локализации эпилептиформных нарушений, выявляемых при регистрации ЭЭГ.

При регистрации на ЭЭГ диффузных, билатерально-синхронных разрядов эпилептиформной активности могут встречаться нарушения внимания, регуляции и контроля поведения, связанные с изменением уровня функциональной активности головного мозга, отмечаются явления гиперактивности с дефицитом внимания, расстройства аутистического спектра, обсессивно-компульсивные и шизофреноподобные расстройства (в т.ч. с явлениями деперсонализации-дереализации), депрессивный синдром и нарушения сна. Фокальные корковые эпилептиформные разряды могут вызывать нарушения, соответствующие функциональной локализации патологического очага.

Префронтальные отделы лобной коры являются исполнительным звеном, перерабатывающим и интегрирующим информацию от ниже лежащих отделов и осуществляющим планирование и выполнение действий, связанных с социализацией - центром мотивированного внимания, целенаправленной деятельности, социальной коммуникации, осознания и контроля эмоций и связанных с ними аспектов поведения с формированием особенностей психического и телесного контакта, реакций агрессии и избегания. При поражении лобных долей часто встречаются билатерально-синхронные разряды, акцентированные в лобных отведениях как изолированно, так и с диффузным распространением и формированием феномена вторичной билатеральной синхронизации или латерализованных эпилептиформных разрядов (что говорит о вовлечении медиальных лимбических лобных структур - поясной извилины и орбито-фронтальных отделов коры). Характерными нарушениями при эпилептической дисфункции лобных долей являются нарушения аутистического спектра, патологические формы поведения с нарушением социальной адаптации пациентов, психотические и шизофреноподобные расстройства. Нарушения социальной адаптации преобладают у пациентов с левосторонней локализацией патологической активности.

Функциональная специализация височных долей мозга связана с мотивацией, вербальной и невербальной коммуникацией, памятью, эмоциями и поведением. При височных фокусах клиническая картина точно соответствует функциональной специализации области локализации эпилептических нарушений. Региональные эпилептиформные разряды, акцентированные в латеральных отделах височной доли левого полушария могут приводить к развитию стойкой сенсорной афазии и акустической невербальной агнозии при право-

полушарной локализации. У части детей с аутистическими чертами формирования личности обнаруживается эпилептиформная активность на ЭЭГ, а терапия, направленная на ее устранение, приводит к клиническому улучшению состояния пациентов. Региональные эпилептиформные разряды в медиальных отделах височных долей обнаруживаются у значительного числа пациентов, наблюдающихся с диагнозом «шизофрения», нейролептики в этих случаях часто вызывают усиление симптоматики, а лечение антиэпилептическими препаратами улучшает ситуацию. У пациентов с левосторонней локализацией эпилептиформных разрядов преобладают речевые нарушения, преимущественно семантических и прагматических аспектов речи и языковой памяти. При правосторонней локализации отмечаются неспецифические расстройства развития личности, аффективные и невротические нарушения, преобладают нарушения звукопроизношения и восприятия интонационных аспектов речи.

Доброкачественные эпилептиформные разряды детского возраста, акцентированные в височных областях мозга, также могут быть причиной тяжелых речевых, познавательных, психических и поведенческих нарушений у детей без эпилептических приступов, причем у 9% детей с доброкачественными эпилептиформными паттернами бодрствования выявляется продолженная эпилептиформная активность медленного сна. Психические и поведенческие расстройства у таких пациентов в большинстве случаев характеризуются нарушениями обучения (80%) и речи (75%), часто выявляются изменения поведения (45%), синдром гиперактивности и дефицита внимания (37%), нарушения визуального и пространственного гнозиса (35%), задержка психического развития (31%), реже встречаются расстройства аутистического спектра (19%). У 75% пациентов выявляется сочетание указанных нарушений. Речевые расстройства обычно сочетаются с нарушениями автоматизмов оро-лингво-фаринго-ларингеальной координации в сочетании со слюнотечением и включают речевую диспраксию, аграмматизм, аномию, экспрессивную афазию, нарушения вербальной памяти, дизартрию, дислалию. При затылочной локализации доброкачественных эпилептиформных разрядов детского возраста часто выявляются непароксизмальные расстройства аутистического спектра. В этом случае отмечается преимущественно правосторонняя локализация патологической активности в затылочных областях с распространением на прилегающие участки теменных и височных областей. Аутизм характеризуется нарушением социального взаимодействия, обусловленным дефектом невербальных форм поведения (взгляд глаза в глаза, выраже-

ние лица, позы тела, жестовые особенности). Затылочные разряды вызывают дисфункцию задних отделов преимущественно правого полушария, связанных с обработкой зрительно-пространственной информации и визуальным гнозисом, приводящих к нарушению социализации и страдающих при аутизме.

Механизмы формирования непароксизмальных эпилептических расстройств тесно связаны с механизмами эпилептогенеза. Гиперактивация кортико-таламических сетей, модулирующих колебательные ритмы, приводит к формированию продолженной эпилептиформной активности во время сна. Ретикуло-таламические сети оказывают ингибирующее действие ГАМК-ергических нейронов, а спинно-таламические сети модифицируют активность нейронов, обеспечивают их возбуждение и взаимодействие, оказывая влияние на колебательные свойства таламуса. Во время бодрствования ретикулярная активирующая система подавляет эти колебательные свойства, во время медленного сна цепи растормаживаются. Происходит замена физиологических колебательных ритмов на патологические. В формировании продолженной эпилептиформной активности медленного сна участвуют структуры перисильвиарных регионов, префронтальной коры, поясной извилины и таламуса. Формирование продолженной пик-волновой активности медленного сна связано с переходом от ГАМК-эргических ингибирующих постсинаптических потенциалов к ГАВАВ-ингибирующим постсинаптическим потенциалам.

Помимо нейродинамических факторов значительную роль в эпилептогенезе играет нарушение метаболизма в процессе персистенции эпилептиформных разрядов. Постоянная эпилептическая активность влечет биохимические, аутоиммунные и пластические изменения нервной ткани. Возникающая избыточная концентрация внеклеточного калия стимулирует пролиферацию глии, что нарушает организацию синаптических контактов, усиливая эпилептиформные нарушения с формированием структурных изменений в виде увеличения числа концевых ветвлений аксональных окончаний с резким увеличением возбуждающих процессов в ткани мозга. В результате избыточного возбуждающего воздействия через NMDA-рецепторы усиливаются процессы генной транскрипции и киназные внутриклеточные каскады, что ведет к апоптозу и эксайтотоксическому некрозу клеток. Нарушения электролитного, аминокислотного, генного, нейротрансмиссивного, энергетического метаболизма и структурные нарушения влекут за собой аутоиммунные процессы, вызывающие выработку энзимов, формирующих в итоге фармакорезистентность эпилептических нарушений. Описанные структурные

изменения могут сохраняться и при исчезновении эпилептической активности, являясь причиной персистенции когнитивной дисфункции даже после достижения электро-клинической ремиссии.

Особенностью эпилептической дисфункции является широкое распространение разрядов по проводящим путям мозга с формированием поведенческой и психической дисфункции. Фрагментация процессов мышления, поведения и контакта с окружающим, под воздействием эпилептических разрядов приводит к нарушению всей социально-приспособительной активности пациента. К нарушениям функций, напрямую обусловленным эпилептическими разрядами, присоединяются социо-психогенные расстройства. Система социального взаимодействия, включающая визио-гностические системы затылочно-теменно-задневисочных областей правого полушария, межполушарные связи, рационализирующие и вербализующие механизмы височной коры левого полушария и целепологающие, планирующие, исполнительные, социализирующие префронтальные системы. Расстройство возникает при повреждении любого звена системы. Нарушения функции могут сохраняться после исчезновения вызвавшей их эпилептиформной активности, что связано с особенностями развивающегося мозга и персистенцией эпилептиформных нарушений в критические периоды развития (продолженная диффузная эпилептиформная активность медленного сна в критический период формирования речевых функций приводит к функциональному разрыву связей, нарушению созревания и образования дополнительных синаптических взаимодействий в первую очередь в районе речевых центров коры доминантного полушария головного мозга, правильного созревания речевых центров не происходит, приобретенные изменения остаются пожизненно).

КОГНИТИВНАЯ ЭПИЛЕПТИЧЕСКАЯ ДЕЗИНТЕГРАЦИЯ

Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция - это приобретенное нарушение когнитивных функций в результате персистенции продолженной эпилептиформной активности на ЭЭГ при отсутствии эпилептических приступов или единичных приступах в анамнезе. Непосредственной причиной прогрессирующих когнитивных нарушений является разрыв нейрональных связей из-за стойких продолженных эпилептиформных нарушений активности головного мозга, а также незрелость и нарушение формирования центральной нервной системы. Официальной статистики по распространенности когнитивной эпилептиформной дезинтеграции нет, поскольку в на-

шей стране нет единых стандартов диагностики и лечения данных состояний, многие пациенты не обращаются к эпилептологам, наблюдаясь у психиатров. По наблюдениям некоторых российских авторов, доля пациентов с когнитивной эпилептиформной дезинтеграцией составляет от 3 до 5,7% среди детей с эпилепсией.

Эпилептические приступы часто бывают связаны с суточным циклом сна и бодрствования, процессами пробуждения и засыпания, у 20% пациентов приступы могут возникать только во сне. Некоторые виды эпилептиформной активности также могут быть связаны со сном, существенно нарастая при засыпании и во время сна и, в некоторых случаях, не проявляясь в бодрствовании. Электрический эпилептический статус медленного сна (ESES), являясь основной для развития эпилептических энцефалопатий, часто сопровождается выраженными когнитивными и поведенческими расстройствами, в т.ч. при отсутствии клинических проявлений эпилептических приступов.

Электрический эпилептический статус медленного сна (Electrical status epilepticus during slow sleep, ESES) впервые описан в 1971 году. «ESES» - термин электроэнцефалографический, использующийся при описании нарушений со стороны биоэлектрической активности головного мозга и характеризующийся продолженной эпилептиформной пик-волновой активностью медленного сна, занимающей не менее 85% фазы медленного сна, с билатеральным, диффузным распространением и, нередко, фокальной эпилептиформной активностью в бодрствовании и во время фазы REM сна.

Синдром не является самостоятельной нозологической формой и часто сопровождается различными повреждениями мозга, проявляясь при различных формах эпилепсии (атипичные доброкачественные парциальные эпилепсии детского возраста, синдром псевдо-Леннокса, синдром Ландау-Клеффнера и пр.) и проблемах с развитием.

В качестве этиологических причин появления продолженной эпилептиформной активности во сне предполагается генетическая предрасположенность и перинатальная патология со структурными нарушениями со стороны нервной системы.

Предполагается, что нарушение корково-таламических связей и изменение NMDA рецепторов с нарушением распространения возбуждения по нейронным сетям перисильвиарной области, островка и поясной извилины играет важную роль в формировании статуса медленного сна. Персистенция электрического эпилептического статуса медленного сна изменяет структурную организацию сна с нарушением дифференцировки фазы медленного сна по стадиям, при этом эпилептиформная активность может персистировать и в бодр-

ствовании, и во время фазы быстрого сна, резко нарастая в фазу медленного сна. Важно помнить, что в отличие от электрического статуса сна, при синдроме Леннокса-Гасто гипервозбудимость нейронов во время фазы медленного сна не является характерной особенностью, а статус обычно не связан со сном или возрастом пациента.

В настоящее время одновременно с термином «ESES», используется термин «CSWS» - Continuous Spike-Waves during slow Sleep, отражающий как ЭЭГ паттерн, так и нейрокогнитивные нарушения, ассоциированные с приступами или без них, возникающие на фоне персистирования электрического эпилептического статуса медленного сна. Важно помнить, что продолженная региональная эпилептиформная активность не рассматривается как вариант CSWS.

Спектр эпилептических заболеваний, ассоциированных с речевыми, поведенческими и когнитивными дефектами распространяется от форм эпилепсии, ассоциированных с доброкачественными паттернами детского возраста centro-темпоральной и окципитальной акцентуации (ДЭНД, ДЭПД, ДЭРД) до грубых эпилептических энцефалопатий (синдром Ландау-Клеффнера и эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом медленного сна).

Несмотря на разные названия клинических синдромов, всех их объединяет общность диагностики, тактики лечения и прогноз.

Неблагоприятными прогностическими факторами эпилептических энцефалопатий с продолженной эпилептиформной активностью в фазе медленного сна являются:

- Дебют до 3-х летнего возраста
- Длительный активный период персистирования продолженной эпилептиформной активности на ЭЭГ (более 2-3-х лет)
- Длительный период от дебюта заболевания до установления правильного диагноза
- Неадекватная терапия, резистентное к терапии состояние на фоне адекватно подобранной терапии
- Нарушение когнитивных, речевых или двигательных функций длительностью более 1 года

КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ КОГНИТИВНОЙ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ДЕЗИНТЕГРАЦИИ

Эпилепсия с синдромом электрического эпилептического статуса медленного сна (EESSES - Epilepsy with Electrical status epilepticus during slow sleep) - четко очерченный, возраст-зависимый эпилептический синдром, относящийся к эпилептическим энцефалопатиям

и требующий жесткой медикаментозной коррекции. Данная форма эпилепсии сочетается с выраженным когнитивным дефицитом и формированием на ЭЭГ продолженной диффузной эпилептиформной активности в фазу медленного сна.

Встречаемость эпилепсии с электрическим эпилептическим статусом медленного сна составляет от 0,5% до 0,6% в группе детей с эпилепсией, преобладают мальчики (63%).

Заболевание характеризуется глобальным регрессом познавательных функций и нарушениями поведения, затрагивающими поведение, обучение, память, внимание, двигательные и социальные навыки, полиморфными эпилептическими приступами (ночными простыми фокальными приступами, генерализованными тонико-клоническими приступами сна, атипичными абсансами и миоклонически-атоническими приступами после пробуждения), часто резистентными к терапии. Тонические приступы отсутствуют.

Болезнь дебютирует в возрасте около 5 лет (от 8 месяцев до 12 лет, чаще от 4 до 8 лет), часто с предшествующим нормальным развитием ребенка до начала заболевания, клиническими эпилептическими приступами (у 80% детей приступы регистрируются во время сна) или без них на фоне формирования на ЭЭГ паттерна электрического эпилептического статуса медленного сна (ESES), характеризующегося непрерывной эпилептиформной активностью на ЭЭГ в фазу медленного сна, занимающей до 85-100% от фазы медленного сна (изменения могут полностью исчезать во время бодрствования и во время парадоксального сна) и последующим развитием эпилептической энцефалопатии при персистировании состояния в течение 2 лет и более, проявляющейся нейрокогнитивным регрессом (регресс развития, когнитивный, поведенческий и речевой дефицит появляется с течением заболевания, часто отсрочено от появления приступов).

Формирование статуса медленного сна может происходить постепенно, в течение 2-3 лет после дебюта приступов. Нейрокогнитивные нарушения могут возникать в межприступный период или при отсутствии приступов. Длительность существования эпилептического статуса медленного сна является предиктором развития нейрокогнитивных дисфункций.

При заболевании встречаются различные типы приступов, часто возникающих во время сна или связанных с пробуждением. Отсутствие тонических приступов отличает заболевание от синдрома Леннокса-Гасто. После дебюта приступов у 33%-50% пациентов отмечаются расстройства или регресс психомоторного развития (особенно выражено снижение интеллекта и нарушение пространствен-

ных навыков, может выявляться атаксия, апраксия, дистонические расстройства и пр.). В клинике синдрома присутствуют нервно-психические нарушения различной степени выраженности (нарушение речи, снижение памяти, снижение концентрации внимания, гиперактивность, раздражительность, агрессия, коэффициент интеллекта ниже нормального уровня). У пациентов с преобладанием эпилептиформных нарушений в лобной области доминируют поведенческие нарушения и ухудшение моторных функций, в височно-затылочной области – нарушения речи и поведения.

У значительного числа пациентов выявляется структурная патология головного мозга (преимущественно нарушения корковых и таламических структур), нередко регистрируется синдром ДЦП. Аномальные результаты нейровизуализации (МРТ головного мозга и др.) выявляются у 45-59% пациентов с эпилептическим статусом медленного сна (полимикрогирия – до 18%, перивентрикулярная лейкомаляция, унилатеральная или диффузная корковая атрофия, порэнцефалия, мальформации коркового развития, последствия инсульта).

Клинические судороги, если таковые присутствуют, прекращаются спонтанно в пубертатном периоде и не зависят от этиологии поражения (чаще к возрасту 11-16 лет). Улучшение ЭЭГ наступает не всегда, региональная эпилептиформная активность может сохраняться даже после купирования приступов, что нередко связано со структурной патологией мозга.

Ранняя диагностика с обязательным проведением Видео-ЭЭГ мониторинга полного цикла сна у пациентов с эпилепсией и ранее выявленными эпилептиформными нарушениями на ЭЭГ даже при отсутствии текущих приступов на фоне прогрессирующих нарушений когнитивной сферы, физического и умственного развития и правильная, своевременная, агрессивная терапия элеткрического эпилептического статуса медленного сна позволяет избежать выраженного нейрокогнитивного дефекта у многих пациентов, существенно снижая частоту приступов, улучшая развитие ребенка и прогноз заболевания. К сожалению, приобретенные когнитивные нарушения могут сохраняться и после купирования приступов и эпилептиформных нарушений на ЭЭГ, что связано с длительным существованием эпилептического статуса медленного сна и персистенцией эпилептиформных нарушений при прохождении организмом критических периодов формирования соответствующих функций.

Критерии диагностики эпилепсии с синдромом электрического статуса медленного сна:

1. Детский возраст (обычно от 4 до 8 лет)
2. Эпилептиформные разряды, занимающие $\geq 85\%$ фазы медленного сна (региональные и диффузные эпилептиформные разряды) и персистирующие более 1 месяца
3. Когнитивная дезинтеграция с нарушением речи, когнитивных и двигательных функций, ассоциированных с персистированием статуса медленного сна
4. Благоприятный прогноз в отношении эпилептических приступов и эпилептического статуса медленного сна (приступы и статус исчезают в подростковом возрасте)
5. Относительно неблагоприятный прогноз в отношении когнитивных и поведенческих нарушений

Особенности формирования когнитивной эпилептической дезинтеграции у детей с «доброкачественными» формами эпилепсий.

Взаимосвязь между доброкачественными (идиопатическими) эпилепсиями детского возраста, речевыми и языковыми нарушениями известна давно, однако молекулярные детерминанты этих нарушений устанавливаются лишь в последнее время.

Приступы при **доброкачественной фокальной эпилепсии с центрально-темпоральными пиками** (роландической эпилепсии) характеризуются аурой в виде онемения или парестезий в области щеки, языка и губ, моторными проявлениями на фоне сохранения сознания в виде гемифациальных клонических или тонических приступов, часто с вовлечением языка и развитием дизартрии (иногда с распространением на гомолатеральную руку – брахиофациальные приступы, половину тела – гемиклонические приступы или вторичной генерализацией), иногда с вовлечением мышц глотки и гортани (с гортанными звуками) и гиперсаливацией.

Для доброкачественной, роландической эпилепсии характерен дебют приступов в возрасте от 3 до 13 лет с достижением обязательной ремиссии к возрасту 14-16 лет, у большинства детей роландические приступы возникают исключительно во сне и легко купируются базовыми антиэпилептическими препаратами.

В межприступном периоде на ЭЭГ регистрируются односторонние или билатеральные, синхронные или асинхронные региональные эпилептиформные нарушения, соответствующие по своей морфологии доброкачественным эпилептиформным разрядам детского возраста (ДЭНД, ДЭПД, ДЭРД) в центральных и височно-центральных областях, иногда отмечаются мультифокальные или мигрирующие паттерны, провоцирующиеся или нарастающие в процессе засыпания и во время сна.

Эпилептиформные изменения на ЭЭГ не коррелируют с тяжестью течения приступов и регистрируются на фоне нормального формирования корковых ритмов и, в большинстве случаев, нормального психо-моторного и речевого развития ребенка.

В последнее время выделены варианты течения роландической эпилепсии, отличающиеся от типичных проявлений заболевания: роландическая эпилепсия со специфическим, транзиторным когнитивным дефицитом в фазу активного течения болезни, при которой дефицит имеет прямое отношение к активности эпилептических разрядов, роландическая эпилепсия с выраженным нарастанием индекса доброкачественных эпилептиформных разрядов во время бодрствования и сна, роландическая эпилепсия с формированием электрического эпилептического статуса медленного сна или без такового (клинически проявляется статусом фокальных моторных приступов, в виде анартрии, дизартрии, слюнотечения, oro-моторной диспраксии, трудностей глотания, гемиклоний лицевой мускулатуры и атоническими кивками головы - негативным эпилептическим миоклонусом). На межприступной ЭЭГ бодрствования определяются билатерально-синхронные или асинхронные эпилептиформные разряды, нарастающие при засыпании с обязательной синхронизацией и, в отдельных случаях, формированием продолженной эпилептиформной активности медленного сна. Приступная ЭЭГ характеризуется продолженными, билатеральными или диффузными разрядами эпилептиформной активности с доминированием в височно-центральных отведениях. Разряды могут возникать синхронно с гемифациальными клониями и подавляться произвольными движениями мышц рта и языка.

Роландическая эпилепсия с доброкачественными паттернами на ЭЭГ иногда имеет атипичное, более тяжелое течение (**атипичная доброкачественная фокальная эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом в фазу медленного сна или синдром псевдо-Леннокса**), заболевание обычно развивается у неврологически здорового ребенка, появляются приступы, характерные для типичной роландической эпилепсии, изменения на ЭЭГ напоминают по своей морфологии доброкачественные эпилептиформные разряды детского возраста (ДЭНД, ДЭПД, ДЭРД), позже присоединяются атипичные абсансы, миоклонии, вторично-генерализованные судорожные приступы, иногда отмечаются приступы падений и негативный миоклонус. Присоединяется регресс моторных навыков, нарушения речи и внимания.

На ЭЭГ регистрируются центрo-темпоральные пики с нараста-

нием индекса во сне и возможным формированием CSWS.

Прогноз variabelен и зависит от длительности течения эпилепсии и типа приступов, в одних случаях отмечается исчезновение приступов до подросткового возраста, а замедление мышления и трудности обучения проходят с исчезновением электрического эпилептического статуса, в других случаях при синдроме псевдо-Леннокса (фокальные моторные приступы, атипичные абсансы, миоклонические и атонические приступы в сочетании с электрическим эпилептическим статусом медленного сна) у 26 % пациентов до дебюта приступов отмечаются нарушения развития, а развивающиеся в процессе болезни когнитивные нарушения и психические расстройства сохраняются у 56 % детей после исчезновения эпилепсии.

Выделена **аутосомно-доминантная роландическая эпилепсия с речевой диспраксией (ADRESO)** - редкий тип эпилепсии с семейным характером заболевания и различной степенью фенотипического проявления эпилептических нарушений в рамках одной семьи, с нарушением речевой функции, иногда с познавательным регрессом и задержкой развития при отсутствии на ЭЭГ облигатных критериев электрического эпилептического статуса медленного сна (ситуация, когда билатерально-синхронные, центрo-темпоральные эпилептиформные нарушения занимают менее 85 % фазы медленного сна).

Одним из тяжелых состояний, характеризующихся когнитивной эпилептической дезинтеграцией, является синдром **Ландау-Клеффнера** - приобретенная сенсо-моторная афазия детского возраста, возникающая вследствие вербальной слуховой агнозии (неспособности различать звуки) в сочетании с эпилептическими приступами, возникающими преимущественно во сне, и специфическими эпилептиформными изменениями на ЭЭГ.

Заболевание относится к группе возраст зависимых эпилептических энцефалопатий и впервые упоминается в 1957 году как "форма приобретенной слуховой афазии у детей", характеризовавшейся частичной или полной потерей слухового понимания или способности к звуковой дискриминации (пациенты неспособны получить доступ к значению разговорных слов и обработке речевой информации в пределах речевой сети и височной доли из-за ограниченной возможности связи в данной области).

Возникновению афазии обычно предшествует период нормального психо-моторного и речевого развития. Афазия развивается остро, от нескольких дней до нескольких месяцев, дебютируя в возрасте от 3 до 7 лет. В начале заболевания пациент кажется глухим,

однако результаты аудиограммы находятся в пределах нормы.

Развитие афазии имеет четкую временную связь с дебютом эпилептических приступов, однако задержка речевого развития, в некоторых случаях, может отмечаться и ранее.

У детей с синдромом Ландау-Клеффнера отмечаются фокальные моторные, вторично генерализованные приступы, атипичные абсансы и атонические приступы. Активный период приступов составляет 1-2 года. Клинические проявления эпилептических приступов полностью отсутствуют у 30% пациентов.

Затем появляются речевые, когнитивные и поведенческие нарушения. Процесс нарушения речевой функции начинается с устной слуховой агнозии (дети неспособны узнавать и понимать речь, различать звуки). В дальнейшем дети теряют не только способность воспринимать речь, но и пользоваться ею.

В настоящее время нарушение речи при синдроме Ландау-Клеффнера классифицируется как речевая или слуховая агнозия. Однако, по мере прогрессирования болезни, могут затрагиваться и другие высшие корковые функции – память и внимание, нарушение которых развивается как следствие эпилептических приступов и персистирования продолженной эпилептиформной активности в фазу медленного сна. Отмечается повышение возбудимости, агрессия, нарушение концентрации внимания с проявлениями гиперактивности, могут встречаться нарушения чтения и письма различной степени выраженности, эхолалия, эхопраксия, фобии, аутистический и шизофреноподобный тип поведения. Становится невозможным обучение в массовой школе.

На ЭЭГ регистрируются региональные, мультирегиональные, часто латерализованные пик-волновые и островолновые потенциалы по типу ДЭРД, во многих случаях эпилептиформные нарушения выявляются битемпорально, с диффузным распространением и нарастанием выраженности эпилептиформной активности во время сна (в т.ч. в фазу парадоксального сна). В фазу медленного сна эпилептиформная активность часто приобретает характер продолженной, преобладавая в височных отведениях. Отмечаются билатерально-синхронные, иногда асинхронные эпилептиформные нарушения с развитием непрерывной эпилептиформной активности в фазу медленного сна (билатерально-синхронная продолженная пик-волновая активность, занимающая >85% времени медленного сна). Продолженная эпилептиформная активность медленного сна может возникать как непосредственно, так и отсрочено по времени от момента дебюта заболевания. В бодрствовании эпилептиформ-

ная активность может не регистрироваться.

Не существует четкой корреляции между аномалиями на ЭЭГ и речевым дефицитом (даже если имеет место электрический эпилептический статус в фазу медленного сна), однако есть прямая корреляция возникновения, тяжести и прогноза речевых и языковых нарушений с длительностью персистирования эпилептического статуса сна.

Обычно синдром развивается при отсутствии структурной патологии со стороны головного мозга по результатам МРТ. В некоторых случаях синдром возникает на фоне различных объемных, сосудистых или нейродегенеративных поражений головного мозга, часто в детском возрасте он может встречаться при врожденной окклюзионной гидроцефалии.

В большинстве случаев эпилептические приступы при синдроме Ландау-Клеффнера исчезают в подростковом периоде и не повторяются во взрослом возрасте.

При правильном и своевременном подборе терапии, направленной на подавление как эпилептических приступов, так и электрического эпилептического статуса медленного сна, у пациентов может отмечаться улучшение речевой функции в 30-60% случаев (иногда отмечается полное восстановление), уменьшение выраженности когнитивных расстройств. При длительном персистировании эпилептических нарушений развиваются стойкие речевые, когнитивные и поведенческие дефекты, сохраняющиеся впоследствии. Приобретенные нарушения речи в этих случаях сохраняются пожизненно (пациенты обычно могут читать, но речевая функция отсутствует). Своевременная терапия поведенческих нарушений и аудио-визуальной коммуникации может улучшить качество жизни пациента с определенной степенью восстановления функций и уменьшением проблем с коммуникацией, в некоторых случаях с восстановлением большей части языковых нарушений.

В современной литературе выделены и более редкие варианты клинического течения когнитивной эпилептиформной дезинтеграции у детей:

Приобретенный эпилептический оперкулярный синдром - супрабульбарный паралич с гиперсаливацией и дизартрией, вызванный центральными нарушениями условного контроля фацио-лингво-фарингео-мастикаторных мышц.

- эпилептические приступы (фаринго-оральные, вторично генерализованные)
- дисфагия

- дизартрия
- гиперсаливация

Возраст дебюта от 1,5 до 7 лет. В отличие от синдрома Ландау-Клеффнера оромоторная дисфункция выходит на первый план вместо слуховой агнозии и речевых нарушений, характерно постепенное снижение продукции речи, нарушение жевания и глотания (особенно твердой пищи) с выраженной гиперсаливацией при нормальной восприимчивости речи и языка.

Эпилептические приступы резистентны к монотерапии базовыми антиэпилептическими препаратами, требуя политерапии. В отсроченный от дебюта приступов период отмечается ухудшение речи и дизартрия. У пациентов отмечаются длительные, флюктуирующие эпизоды слюнотечения и оро-моторной диспраксии продолжительностью от нескольких недель до нескольких месяцев.

Этиология включает сосудистые нарушения, инфекции центральной нервной системы, дизгенезии оперкулярных областей коры, и эпилептические нарушения. В «иктальной» теории формирования синдрома фокальный статус моторных приступов вовлекает оба перисильвиарных региона, что рассматривается как причина возникновения оперкулярной дисфункции. В «параиктальной» теории, персистирующие эпилептиформные нарушения нарушают корковые функции перисильвиарных областей, а возникновение дефицита объясняют в рамках разрушения нормальных связей и чрезмерной ингибирующей реакцией на эпилептиформные нарушения.

На ЭЭГ регистрируются роландические эпилептиформные разряды высокого индекса, нарастающие при засыпании, распространенность разрядов может достигать или не достигать степени электрического эпилептического статуса медленного сна. В отдельных случаях ЭЭГ может не выявлять никаких отклонений.

МРТ может не обнаруживать патологии. ПЭТ выявляет участки гипо- и гиперметаболизма в передних и передне-нижних отделах лобной доли, иногда участки гипометаболизм тканей мозжечка, что может быть связано с текущими приступами и сохраняющимися субклиническими нарушениями активности мозга.

Приобретенный эпилептический лобнодолевой синдром - клинически характеризуется нечастыми, преимущественно ночными фокальными приступами с вторичной генерализацией или без нее с поведенческой и интеллектуальной дезориентацией и регрессом с развитием дефицита внимания, гиперактивности, импульсивности, агрессивности, переменами настроения, трудностями планирования и персеверациями.

Развивается обычно после дебют эпилептических приступов в течение нескольких лет и приводит к социальной дезадаптации ребенка после предшествовавшего нормального развития.

В бодрствовании на межприступной ЭЭГ регистрируется региональная эпилептиформная активность в лобной области, во сне отмечается нарастание индекса и диффузное распространение эпилептиформной активности с формированием электрического эпилептического статуса медленного сна с акцентом нарушений в лобных отведениях.

Эпилептическая дисфазия с ранним дебютом (ранняя дисфазия развития, ассоциированная с эпилепсией в сочетании с ESES или без него) - развивается до 1,5-3,0 лет у неврологически здоровых детей с возникновением нарушений речи на ранней стадии речевого развития (появляются несколько слов, потом они исчезают), в дальнейшем отмечается тяжелое нарушение речи с запаздыванием формирования речевых и языковых функций по отношению к календарным срокам. Нарушается как понимание речи, так и экспрессивная речь, что позволяет рассматривать данное состояние как вариант раннего начала (до формирования речи) синдрома Ландау-Клеффнера. Эпилептические приступы редкие, обычно фокальные моторные. Впоследствии могут появляться когнитивные и поведенческие нарушения.

На ЭЭГ регистрируются генерализованные или мультирегиональные пик-волновые и полипик-волновые потенциалы, отмечается сочетание генерализованных и фокальных разрядов, акцентированных в височно-затылочных или роландических отделах. Эпилептиформные разряды нарастают во время сна и редко достигают степени электрического эпилептического статуса медленного сна.

Дезинтегративный эпилептиформный регресс детства - возникает у детей в возрасте 3-4 лет и заключается в появлении тяжелых познавательных и поведенческих расстройств. На ЭЭГ определяются изменения, характерные для синдрома Ландау-Клеффнера, что позволяет рассматривать состояние как его ранний вариант. У некоторых пациентов клиническая картина синдрома бывает аналогична приобретенному эпилептическому лобнодолевому синдрому.

Детский аутистический эпилептиформный регресс - начинается остро или постепенно в возрасте от 18 до 24 мес и заключается в драматическом ухудшении социального взаимодействия и познавательных функций после этапа нормального развития. Возникают эмоциональные, поведенческие и речевые расстройства до дебюта заболевания, отмечается агрессия и аутоагрессия.

Приступы полиморфные, фокальные и псевдогенерализованные, от-

мечаются атипичные абсансы, миоклонические приступы, версивные приступы и синкопоподобные состояния, в т.ч. с тошнотой и рвотой.

На ЭЭГ регистрируется региональная, мультирегиональная или диффузная эпилептиформная активность по типу доброкачественных разрядов детского возраста, в т.ч. акцентуированная в затылочных отведениях и нарастающая во сне.

Существует связь между клиническим проявлением заболеваний аутистического спектра и эпилептиформной активностью на ЭЭГ при отсутствии эпилептических приступов. У пациентов с аутизмом на ЭЭГ могут встречаться эпилептиформные нарушения, выявляющиеся или нарастающие во сне, а эпилептические приступы, по данным разных авторов, могут регистрироваться в 6-46% случаев. Несмотря на то, что эпилептиформные аномалии встречаются у 28% детей с аутизмом и речевым регрессом, электрический эпилептический статус в фазу медленного сна у таких детей встречается редко. Аутистические проявления характеризуются нарушением социального взаимодействия, ограничением интересов, стереотипными формами поведения, часто с формированием гиперактивности и дефицита внимания, агрессивными формами поведения и нарушением чувствительности к сенсорному стимулу. При назначении АЭТ на фоне нормализации биоэлектрической активности головного мозга отмечаются положительные сдвиги в течении аутистического процесса.

Схожесть электрофизиологических и структурных изменений, особенностей течения и клинических черт указанных выше синдромов предполагает их этиологическую и патофизиологическую общность, диктуя унифицированный для состояний с электрофизиологической картиной электрического эпилептического статуса медленного сна подход к диагностике и лечению.

ДИАГНОСТИКА

Приобретенные когнитивные нарушения у пациентов с эпилептическими энцефалопатиями могут сохраняться и после купирования приступов и эпилептиформных нарушений на ЭЭГ, нарушая дальнейшую социальную адаптацию ребенка.

Ранняя диагностика электрического эпилептического статуса медленного сна, как основной причины возникновения когнитивной эпилептической дезинтеграции, у детей с прогрессирующими речевыми, поведенческими и интеллектуальными нарушениями с использованием современных медицинских технологий и правильная, своевременная терапия существенно улучшают прогноз заболеваний, ассоциированных с ESES.

Рутинная ЭЭГ не позволяет оценить уровень проблемы у детей с ESES из-за своей кратковременности, трудностей проведения у детей раннего и младшего возраста и пациентов с психическими расстройствами и нарушением поведения и нередкого отсутствия эпилептиформных нарушений в бодрствовании и оправдано с целью выделения групп пациентов, требующих срочного проведения Видео-ЭЭГ мониторинга.

Видео-ЭЭГ мониторинг бодрствования и сна позволяет повысить качество диагностики электрического эпилептического статуса медленного сна, выявления бессудорожных эпилептических приступов и бессудорожного статуса эпилептических приступов.

У значительного числа пациентов с электрическим эпилептическим статусом медленного сна структурная патология со стороны головного мозга по результатам МРТ отсутствует. Большую информацию в этой ситуации может дать проведение функциональной МРТ. У части пациентов по результатам МРТ может выявляться структурная патология головного мозга, часто с нарушением в области корковых и таламических структур, встречается перивентрикулярная лейкомаляция, унилатеральная или диффузная корковая атрофия, порэнцефалия, мальформации.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) более чувствительна, чем МРТ при выявлении региональных эпилептиформных дисфункций темпоральной и супратемпоральной локализации, как и простая фотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), используемая при отрицательных результатах МРТ у пациентов с криптогенными формами эпилепсии с положительным результатом у 70 % данных пациентов. ПЭТ в 57% выявляет изменения у пациентов с эпилепсией при отсутствии нарушений на МРТ.

ПЭТ определяет количественный уровень мозгового метаболизма глюкозы, выявляя участки гипо- и гиперметаболизма, связанных как с текущими приступами, так и с сохраняющимися, субклиническими нарушениями активности мозга (даже при отсутствии специфических изменений при проведении электроэнцефалографического обследования), позволяет уточнить начальную иктальную зону. Региональные эпилептиформные нарушения при ПЭТ в интериктальной фазе проявляются областью гипометаболизма, в иктальной фазе регистрируется зона гиперметаболизма.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение эпилептических расстройств у пациентов с когнитивной дисфункцией, обусловленной персистенцией эпилептиформных

нарушений биоэлектрической активности головного мозга направлено на подавление патологической активности на ЭЭГ. В данной ситуации следует «лечить электроэнцефалограмму», поскольку в отсутствие приступов она является показателем правильно выбранного препарата и его дозы, определяя степень подавления эпилептиформных разрядов, являющихся основной причиной дисфункции.

Некоторые противосудорожные препараты (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, вигабатрин и окскарбазепин и пр.) могут усиливать эпилептиформную активность, утяжелять эпилептические приступы, вызывать нарастание проявлений когнитивной дисфункции.

Препаратами первой очереди выбора при лечении эпилептических энцефалопатий, ассоциированных с продолженной эпилептиформной активностью медленного сна, являются препараты вальпроевой кислоты (депакин), леветирацетам (кеппра) и топирамат (топамакс). Препараты могут применяться как в монотерапии, так и комбинироваться между собой (депакин + топамакс, депакин + кеппра, кеппра + топамакс) с целью достижения максимального эффекта в подавлении электрического эпилептического статуса медленного сна.

Препаратом первого выбора при лечении эпилепсии, ассоциированной с продолженной эпилептиформной активностью в фазу медленного сна и когнитивной эпилептической дезинтеграцией, является вальпроевая кислота (депакин-хроно, депакин-хроносфера) в высоких терапевтических дозировках (30-50 мг/кг/сут и выше при хорошей переносимости терапии и отсутствии побочных эффектов). Положительная динамика эпилептиформных нарушений начинается уже на субтерапевтических дозах препарата и часто сочетается с клиническим улучшением состояния пациента. Это особенно важно при отсутствии клинических проявлений эпилептических приступов, по динамике которых возможно отслеживать эффективность терапии. Клиническая нормализация психической и поведенческой симптоматики обычно отстает от изменений на ЭЭГ. Динамический контроль ЭЭГ уже после первой недели терапии убедиться в правильности выбора препарата, корректировать его дозу и контролировать эффективность терапии. Вальпроевая кислота обладает и собственным противопсихотическим действием. Основным механизмом действия вальпроевой кислоты является увеличение ГАМК-ергического торможения. Подавляя избыточную разрядную активность в мозге, препарат предотвращает эксайтотоксическую гибель нейронов, обладая нейропротекторным действием. Нормализующее действие в отношении киназ, генной экспрессии и транскрипции приводит к нормализации пластических нейрональных процессов, способствуя

прерыванию эпилептического процесса. При лечении ранних детских и младенческих эпилептических энцефалопатий, в основе которых лежит незрелость мозга, вальпроевая кислота активирует рост дендритов и аксонов у нейробластов и образование из них организованной нейронной сети, благоприятствуя созреванию функциональных систем мозга. Использование препаратов пролонгированного действия с постепенным, контролируемым высвобождением вальпроевой кислоты (депакин-хроно и депакин-хроносфера) обеспечивает постоянное поддержание эффективной концентрации вальпроатов в плазме крови, достигая стабильного подавления эпилептиформной активности. Особое значение в лечении когнитивной эпилептиформной дезинтеграции имеет применение депакина-хроносферы у пациентов с психическими и поведенческими расстройствами и детей раннего и младшего возраста, имеющих трудности с приемом таблетированных форм и соблюдением режима приема лекарств.

При непереносимости препаратов вальпроевой кислоты в терапии эпилептических энцефалопатий используется леветирацетам (кеппра). Важнейшими свойствами кеппры являются безопасность и хорошая переносимость, что позволяет с первого дня назначать препарат в терапевтической дозе, быстро достигая стойкого лечебного эффекта. Эффективность леветирацетама (кеппры) в лечении эпилептических приступов и состояний, проявляющихся когнитивной эпилептиформной дезинтеграцией и ассоциированных с электрическим эпилептическим статусом медленного сна определяется способностью препарата подавлять эпилептиформные нарушения, включая идиопатические, «доброкачественные», региональные разряды детского возраста (ДЭПД, ДЭНД, ДЭРД), в т.ч. при таких тяжелых формах эпилептической энцефалопатии, как эпилептическая афазия Ландау–Клеффнера и электрический эпилептический статус медленного сна. Леветирацетам применяется в высоких терапевтических дозировках (50-60 мг/кг/сут и выше при хорошей переносимости терапии) в комбинациях с другими антиэпилептическими препаратами, что обусловлено хорошим взаимодействием кеппры и низким уровнем побочных эффектов. Показана высокая эффективность кеппры в лечении эпилептических расстройств речи, поведения, памяти и психики, препятствовании прогрессированию эпилептической энцефалопатии.

Эффективность топирамата (топамакса) доказана при катастрофических эпилептических энцефалопатиях (синдроме инфантильных спазмов, Леннокса–Гастро и Вэста, в т.ч. у детей раннего возраста), получены данные об успешном лечении топамаксом форм эпилепсии, ассоциированных с электрическим эпилептическим статусом медленного

сна, что определяет эффективность его применения при когнитивных и психических расстройствах, обусловленных персистированием продолженной эпилептиформной активности в фазу медленного сна. Есть сообщения и об успешном применении топамакса при эпилептических расстройствах аутистического спектра, нарушении способности к обучению. Иногда препарат может оказывать негативное влияние на вербальные и поведенческие функции у некоторых пациентов, что требует осторожного применения топирамата, особенно при нарушении речевой функции. Однако, медленное, постепенное титрование дозы препарата в большинстве случаев решает эту проблему, исключая необходимость замены топирамата при его эффективности. Положительной особенностью топамакса является его высокая эффективность у пациентов с симптоматическими формами эпилепсий, нередко сочетающихся с ESES, пациентов с синдромом ДЦП, в т.ч. при неэффективности других антиэпилептических препаратов. Топамакс применяется как в монотерапии, так и в комбинациях с другими препаратами первой очереди выбора в начальной дозе 2-5 мг/кг/сут с возможным дальнейшим повышением дозировки до 10 мг/кг/сут при отсутствии побочных эффектов от проводимой терапии.

Политерапия рассматривается с учетом тяжести состояния пациента и резистентности приступов и электрического эпилептического статуса медленного сна к терапии. В качестве дополнительной терапии эпилептических энцефалопатий, резистентных к базовым антиэпилептическим препаратам, применяются этосуксимид в дозе 25-35 мг/кг/сут и бензодиазепины (клоназепам, клобазам, фризидум), среди которых в настоящее время на Российском рынке доступен лишь клоназепам, обладающий широким спектром выраженных, побочных эффектов и использующийся как резервный. При тяжелых формах эпилептических энцефалопатий применяется гормональная терапия, (чаще всего препаратами адренокортикотропного гормона, используют и кортикостероиды - преднизолон 1мг/кг/сут ежедневно до 6 месяцев, гидрокортизон 10мг/кг/сут 2 недели, затем 8мг/кг/сут 2 недели, затем 6 мг/кг/сут 2 недели, затем 4 мг/кг/сут 2 недели, затем 2 мг/кг/сут 3 месяца), внутривенное введение иммуноглобулина.

В резистентных к фармакотерапии случаях применяется нейрохирургическое лечение (чаще у лиц с очаговыми поражениями головного мозга применяется гемисферэктомия). Еще одним немедикаментозным методом лечения является кетогенная диета с высоким содержанием жиров и низким содержанием углеводов. При стойкой резистентности к проводимой терапии используется транскраниальная стимуляция постоянным током и введение в состояние

наркоза с применением пентабарбитала до появления на ЭЭГ паттернов «вспышка-подавление».

Своевременная терапия поведенческих нарушений и аудио-визуальной коммуникации может улучшить качество жизни пациента с определенной степенью восстановления функций и уменьшением проблем с коммуникацией, в некоторых случаях с восстановлением большей части языковых нарушений.

К сожалению, даже после успешного лечения с подавлением эпилептических приступов и электрического эпилептического статуса медленного сна, у пациентов могут сохраняться речевые, поведенческие и когнитивные расстройства, возможны отсроченные рецидивы заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на сложность диагностики, пациентам с нарушениями речи, поведения и когнитивными расстройствами должно быть проведено видео-ЭЭГ-мониторирование с обязательным исследованием сна.

Только своевременная диагностика и адекватно назначенная терапия, направленная на полное подавление электрического эпилептического статуса медленного сна, позволяют к пубертатному периоду добиться максимальных положительных результатов и повысить качество жизни пациентов и их семей.

Приложение.

Схема 1. Алгоритм ведения пациентов с нарушениями поведения, когнитивных и речевых функций

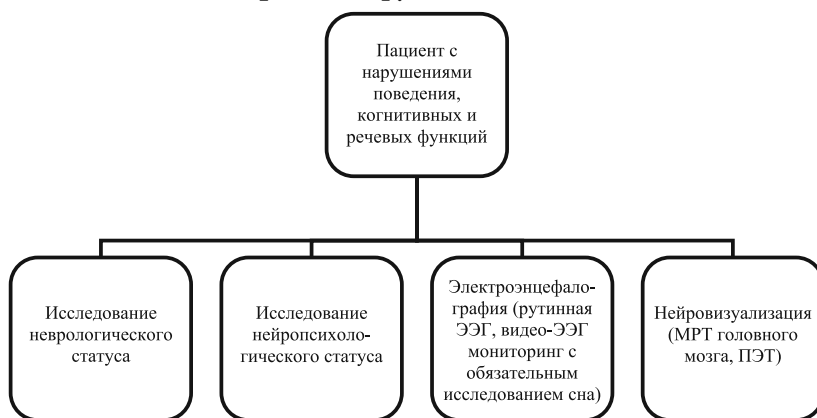


Схема 2. Диагностические критерии когнитивной эпилептической дезинтеграции



Схема 3. Общие принципы лекарственной терапии когнитивной эпилептической дезинтеграции

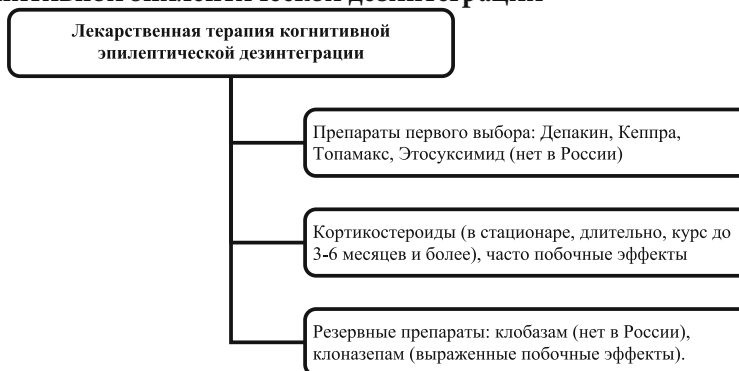
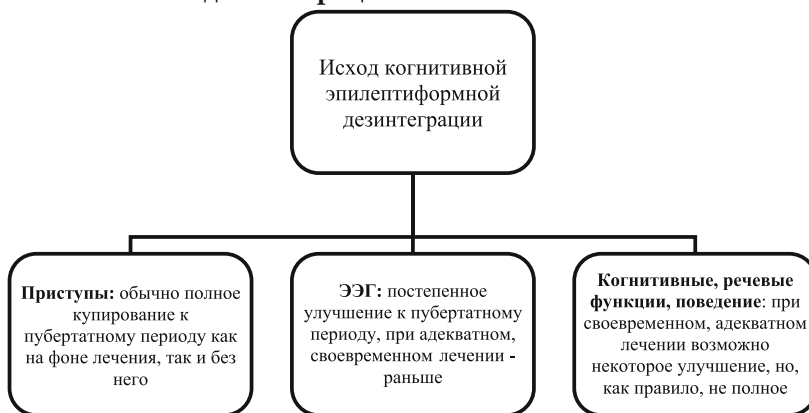


Схема 4. Исход различных вариантов когнитивной эпилептической дезинтеграции



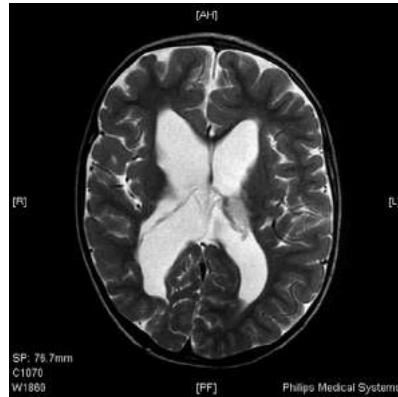
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Пример №1. Больной Д., 6 лет. Находился на лечении в НПСЦ ДП. С 1 года установлен диагноз: ДЦП, спастическая диплегия. Умеренная задержка психо-моторного развития.

Ребенок от IVбеременности, протекавшей с угрозой прерывания в первом триместре. Роды II, на 29-30 неделе, путем экстренного кесарева сечения (выраженная внутриутробная гипоксия плода). Масса тела при рождении 1180 г., рост 37см., оценка по шкале Апгар 6/7 баллов, в течение 3 суток ребенок находился на ИВЛ. По результатам нейросонографии – внутрижелудочковое кровоизлияние IVст., субарахноидальное кровоизлияние, субдуральная гематома.

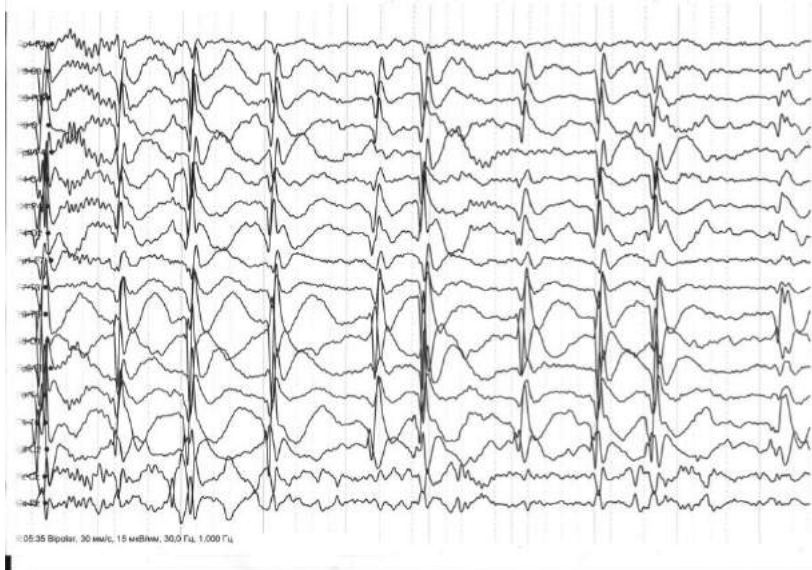
Неврологический статус на момент проведения первого ЭЭГ: контактен, речь замедленная, на вопросы отвечает после паузы. Менингеальных симптомов нет. Со стороны черепных нервов без патологии. Мышечный тонус повышен, S>D, особенно в ногах, ограничен объем активных и пассивных движений в ногах с тугоподвижностью в коленных и голеностопных суставах, синдром Бабинского с 2-х сторон. Ходит с поддержкой. Координаторные пробы выполняет правильно. Нарушения чувствительности не выявлено.

МРТ: арахноидальные кисты в лобных долях обоих полушарий на фоне выраженных атрофических изменений. Атрофия мозолистого тела. Вентрикуломегалия.



На ЭЭГ (бодрствование) - постоянное замедление фоновой активности, частота основной активности не превышает 5,5-6,5 Гц. Регистрируется региональная эпилептиформная активность билатерально в лобно-центральных отведениях с акцентом слева.

Видео-ЭЭГ мониторинг (бодрствование и сон). Во сне отмечается резкое нарастание индекса региональной эпилептиформной активности с билатеральным, диффузным распространением и амплитудным преобладанием в лобно-центральных отведениях, достигающей в фазу медленного сна 80-90% (формирование ESES).



В терапию был введен депакин-хроносфера из расчета 40мг/кг. После 6 месяцев приема препарата на видео-ЭЭГ мониторинге отмечалась положительная динамика в виде снижения выраженности эпилептиформных нарушений на 50%.

В терапию добавлен топамакс с постепенной, медленной титрацией препарата из расчета 5мг/кг. Через 6 месяцев терапии на видео-ЭЭГ мониторинге в бодрствовании типичной эпилептиформной активности не выявлено, во сне отмечались отдельные, редуцированные, островолновые потенциалы в лобно-центральных отведениях.

В неврологическом статусе отмечалась положительная динамика, ребенок стал двигательнее активнее, лучше ходит. Улучшились когнитивные функции, кратковременная память, скорость запоминания и объем долгосрочной памяти по результатам нейропсихологического тестирования.

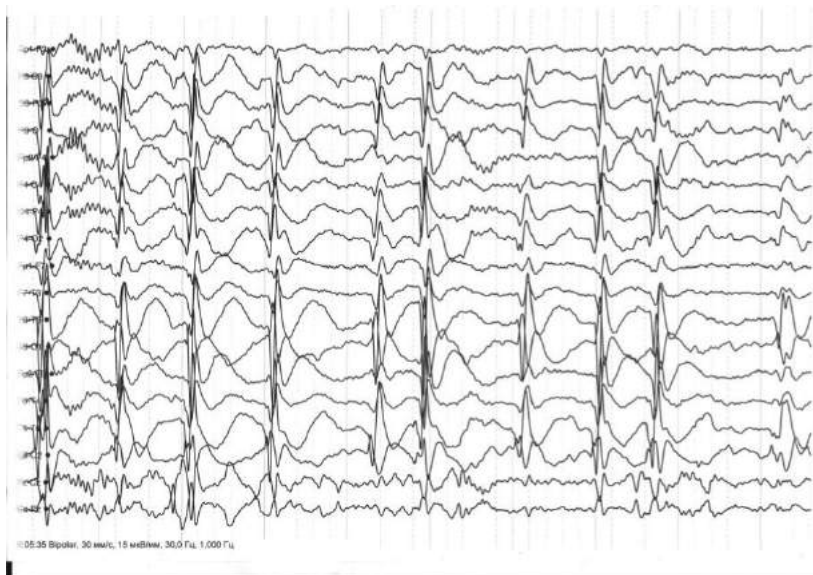
Пример №2. Больной Р.К. 8 лет, обследован на базе НПЦ ДП с жалобами на повторные ночные вторично-генерализованные эпилептические приступы.

Ребенок от III беременности, протекавшей с анемией и угрозой прерывания на ранних сроках. Роды III, срочные, самостоятельные, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Раннее развитие без особенностей. С возраста 6 лет родители стали отмечать у ребенка ухудшение памяти, снижение концентрации внимания. В дошкольном возрасте присоединились эпилептические приступы, соответствовавшие клиническим проявлениям идиопатической фокальной эпилепсии с центрo-темпоральными пиками.

Неврологический статус на момент проведения первого ЭЭГ: контактен, медлителен, внимание ребенка неустойчиво, повышенная отвлекаемость на внешние раздражители. Речь по возрасту. Мышечный тонус дистоничный D>S. Сухожильные рефлексы вызываются D>S. Патологических рефлексов нет. Походка не нарушена.

МРТ без патологии.

Видео ЭЭГ мониторинг: в бодрствовании на фоне умеренных диффузных нарушений корковой ритмики регистрируется региональная эпилептиформная активность в правой лобно-центрально-передневисочной области мозга по типу доброкачественных эпилептиформных паттернов детства. Во сне отмечается резкое нарастание выраженности эпилептиформных нарушений с индексом на отдельных участках записи до 80-85% и выше (формирование ESES).



Проводилась терапия депакином-хроно из расчета 30мг/кг, на фоне лечения приступы купированы, сохранялись жалобы на снижение памяти, ухудшение концентрации внимания.

Через 6 месяцев был проведен повторный видео ЭЭГ мониторинг, на котором во сне сохранялся феномен ESES, к терапии был добавлен топирамат из расчета 3мг/кг, при динамическом проведении видео-ЭЭГ мониторинга отмечалась положительная динамика в виде купирования электрического статуса медленного сна, однако отмечалось выраженное снижение массы тела на фоне персистирования расстройств поведения.

Препарат был заменен на кеппру в дозе 25 мг/кг. На фоне терапии отмечалась положительная динамика когнитивных и поведенческих расстройств. У ребенка отмечалась хорошая успеваемость в школе. После 3-летнего курса терапии на фоне полной клинико-энцефалографической ремиссии проведена отмена антиэпилептической терапии.