

КОГНИТИВНАЯ ЭПИЛЕПТИФОРМНАЯ ДЕЗИНТЕГРАЦИЯ: ДЕФИНИЦИЯ, ДИАГНОСТИКА, ТЕРАПИЯ

К.Ю. Мухин

COGNITIVE EPILEPTIFORM DISINTEGRATION: DEFINITION, DIAGNOSIS, THERAPY

K.Yu. Mukhin

Институт детской неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки, Москва

Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция — симптомокомплекс приобретенных нарушений высших психических функций у детей, ассоциированный с выраженной эпилептиформной активностью на ЭЭГ при отсутствии у них эпилептических приступов (при этом допускается возможность наличия единичных эпилептических приступов в анамнезе). На основании данных современной научной литературы и собственных наблюдений автор представляет фундаментальную статью, посвященную когнитивной эпилептиформной дезинтеграции. Подробно рассматриваются вопросы определения данной нозологической формы, этиологии и патогенеза, критерии диагностики и дифференциального диагноза, и подходы к терапии. В качестве основных факторов этиологии и патогенеза автор описывает роль процессов врожденного нарушения созревания мозга и патологического воздействия продолженной эпилептиформной активности на высшие психические функции, а также морфологических изменений в мозге, обусловленных патологией пренатального периода. Обсуждаются клинические проявления когнитивной эпилептиформной дезинтеграции в зависимости от преобладающей локализации эпилептиформной активности в различных областях мозга. Особое внимание уделено принципам лечения когнитивной эпилептиформной дезинтеграции (отдельно рассмотрены подходы к лечению эпилептических приступов и когнитивных нарушений). Оценивается эффективность препаратов вальпроевой кислоты, кортикостероидных гормонов и антиэпилептических препаратов других групп.

Ключевые слова: когнитивная эпилептиформная дезинтеграция, этиология, патогенез, диагностика, лечение.

Cognitive epileptiform disintegration — symptom complex of acquired disorders of cognitive functions in children, associated with marked epileptiform activity on EEG in the absence of epileptic seizures (isolated epileptic seizures in the medical history are possible). On background of review and discussion of current scientific literature and own data the author represents the fundamental article, devoted to cognitive epileptiform disintegration. The author describes in detail the aspects of definition, aetiology and pathogenesis, diagnostic criteria and differential diagnostics of this disorder, and approaches to the treatment. As the main factors of aetiology and pathogenesis the author describes the role of hereditary impairment of brain maturation and pathologic effects of continuous prolonged epileptiform activity on cognitive functions, as well as morphologic alterations (lesion) of the brain, caused by pathology of prenatal period. The clinical features of cognitive epileptiform disintegration depending on predominance localization of epileptiform activity in different areas of brain cortex are discussed. The especial attention is given to approaches to the treatment of cognitive epileptiform disintegration (approaches to the treatment of seizures and cognitive disorders are discussed separately). Efficacy of valproates, corticosteroid hormones and antiepileptic drugs of other groups is considered and assessed.

Key words: cognitive epileptiform disintegration, aetiology, pathogenesis, diagnosis, treatment.

В настоящее время не существует точной дефиниции когнитивной эпилептиформной дезинтеграции (КЭД), а сам термин подвергается серьезной, и во многом обоснованной, критике со стороны неврологов и психиатров [3]. Тем не менее, мы считаем необходимым введение данного понятия в клиническую практику детских неврологов и психиатров. Сначала некоторые определения. *Дезинтеграция* (от лат. *de* — приставка, означающая отсутствие, отмену, устране-

ние чего-либо, и *integer* — целый) — распад, расчленение целого на части. *Когнитивные функции* включают все аспекты восприятия, мышления, умозаключения и запоминания. *Когнитивная дезинтеграция* — нарушение интегративных функций личности при психических заболеваниях, дезорганизация психических и поведенческих процессов (*Mosby's Medical Dictionary*, 8th ed., 2009). Следует отметить, однако, что когнитивная дезинтеграция, вопреки дефиниции одного

из самых престижных медицинских изданий — словаря Mosby — результат не только и не сколько психических, а именно неврологических заболеваний. Наиболее яркие примеры — болезни Альцгеймера и Гентингтона: тяжелые неврологические заболевания, приводящие к органическому поражению головного мозга, но проявляющиеся преимущественно нарушением когнитивных функций. Таким образом, с нашей точки зрения, когнитивная дезинтеграция чаще возникает именно при неврологических, а не при психических заболеваниях.

Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция — симптомокомплекс приобретенных нарушений высших психических функций у детей, ассоциированный с выраженной эпилептиформной активностью на ЭЭГ при отсутствии у них эпилептических приступов. При этом допускается возможность наличия единичных эпилептических приступов в анамнезе [10, 41]. R. Tuchman и I. Rapin в 1997 году представили спектр различных вариантов «когнитивной дезинтеграции» в педиатрической практике и обратили внимание на частое сочетание дезинтегративных расстройств с эпилептиформной активностью на ЭЭГ. Позже G. Gobbi и соавт. (2002) на международном конгрессе в Лиссабоне ввели термин «*когнитивная эпилептиформная дезинтеграция*» — приобретенное нарушение когнитивных функций в результате постоянной продолженной эпилептиформной активности на ЭЭГ [41]. При этом подразумевается отсутствие у пациентов эпилептических приступов или наличие единичных приступов в анамнезе. В русскоязычной литературе этот термин был впервые предложен нами [9].

Термин КЭД отнюдь не идентичен понятию «эпилептическая энцефалопатия», так как в последнем случае когнитивные нарушения могут быть обусловлены частыми эпилептическими приступами, как например, при синдромах Веста, Драве, Леннокса—Гасто и многих других. В 2007 году Л.Р. Зенков предлагает термин «*эпилептическая дисфункция головного мозга*» (рис. 1). С нашей точки зрения, термин когнитивная эпилептиформная дез-

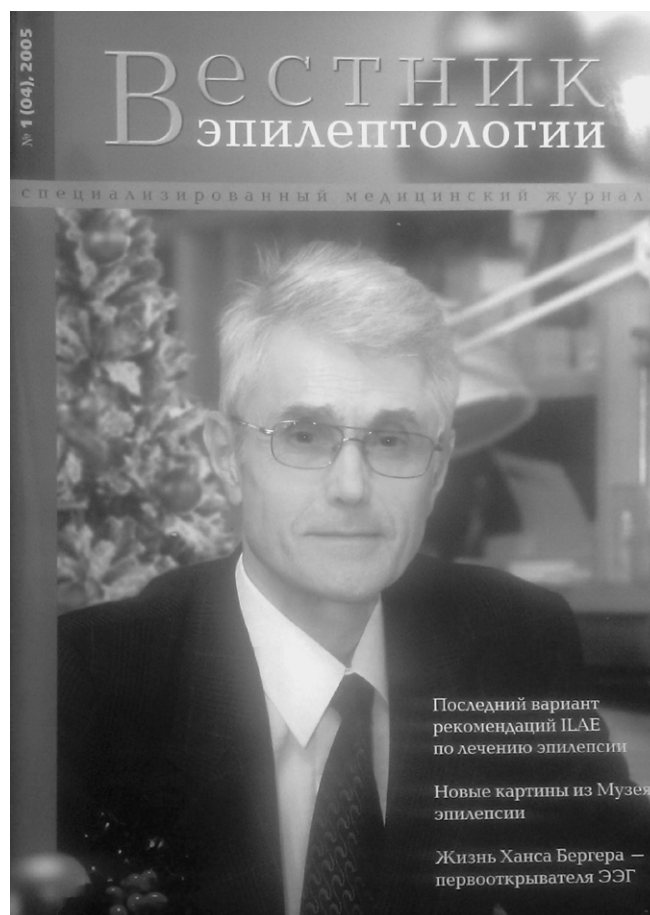


Рис. 1. Леонид Ростиславович Зенков, невролог, эпилептолог, специалист по клинической электроэнцефалографии. Фото на обложке журнала «Вестник эпилептологии» за 2005 год.

интеграция более точно отражает суть данного симптомокомплекса. Во-первых, мы имеем в виду нарушение именно когнитивных функций, что отражено в названии. Во-вторых, «эпилептиформная» отражает взаимосвязь синдрома, прежде всего, с эпилептиформной активностью на ЭЭГ, а не с эпилептическими приступами. И, в-третьих, понятие «дезинтеграция», по нашему мнению, более точное, чем общий термин «дисфункция». Другой термин, «*приобретенный эпилептический нейропсихологический синдром*», означает, по определению Л.Р. Зенкова (2007), нарушение нейропсихологических функций, связанное с постоянными разрядами эпилептиформной активности на ЭЭГ. Однако, с нашей точки зрения, этот термин более точно отражает не текущий клинический диагноз, а, скорее, исход заболевания, например, приобретенный эпилептический лобный синдром как результат эпилепсии с электри-

ческим статусом медленного сна. Кроме того, как будет сказано ниже, в патогенезе когнитивной эпилептиформной дезинтеграции постоянная эпилептиформная активность на ЭЭГ играет не единственную роль. В ее основе лежат и дезинтегративные механизмы (патология развития) — «врожденное нарушение процессов созревания мозга» по определению Н. Doose [32].

Этиология и патогенез. По нашему мнению, существуют три основные причины развития КЭД, которые суммированы ниже.

1. Генетически детерминированное нарушение процессов созревания мозга.
2. Нарушение нейрональных связей, обусловленное постоянной продолженной эпилептиформной активностью на ЭЭГ.
3. Морфологические изменения в мозге, обусловленные патологией пренатального развития.

При этом два первых механизма, действуя в совокупности, являются обязательными, а третий может и отсутствовать. Он более характерен для синдрома ФЭДСИМ-ДЭПД: фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами на ЭЭГ [13]. Таким образом, КЭД, обусловленная постоянной продолженной эпилептиформной активностью, может носить как идиопатический, так и симптоматический характер, в зависимости от наличия или отсутствия структурных изменений в головном мозге.

Термин «*hereditary impairment of brain maturation*» — врожденное нарушение созревания мозга — был впервые представлен знаменитым немецким детским неврологом и эпилептологом Hermann Doose [32] (рис. 2). Гипотеза Doose, которую мы всецело поддерживаем, заключается в существовании у ряда пациентов генетически детерминированного нарушения созревания мозга (табл. 1). По нашему мнению, можно выделить 4 основных диагностических критерия состояния, обозначенного как «врожденное нарушение созревания мозга».

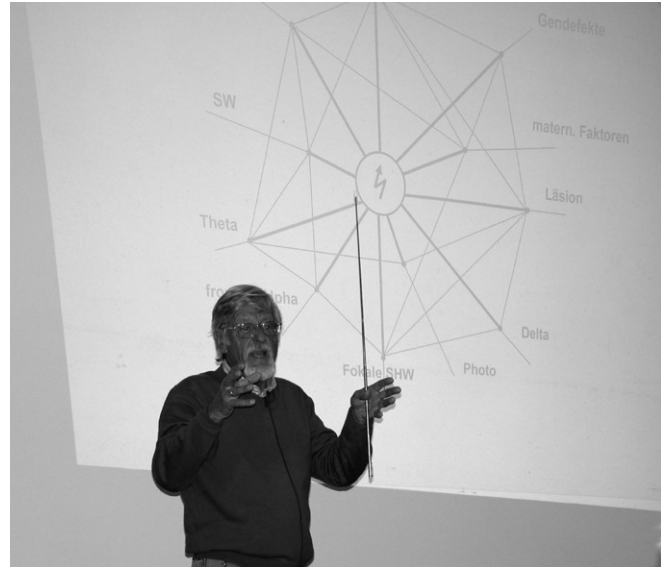


Рис. 2. Hermann Doose, детский невролог, эпилептолог. Лекция о «врожденном нарушении процессов созревания мозга». Зееон, Бавария, ноябрь 2005 года (фото К.Ю. Мухина).

1. Наличие у больных «патологии нервно-психического развития»: глобальное нарушение когнитивных функций, задержка психического развития, дисфазия, дислексия, дискалькулия, синдром гиперактивности с дефицитом внимания, аутистическое поведение и пр.
2. Сочетание данных нарушений с интериктальной эпилептиформной активностью, соответствующей по морфологии доброкачественным эпилептиформным паттернам детства (ДЭПД).

Таблица 1. Симптоматика врожденного нарушения созревания мозга (Н. Doose, W.K. Baier, 1989).

● Первичное глобальное нарушение развития.
● Парциальный дефицит развития: дисфазия, дислексия, так называемая минимальная мозговая дисфункция.
● Неонатальные судороги.
● Фебрильные приступы.
● Различные формы эпилепсии: роландическая, синдром псевдо-Леннокса, доброкачественная психомоторная эпилепсия, доброкачественная затылочная эпилепсия.
● Синдром Ландау—Клеффнера (возможно отсутствие эпилептических приступов).
● Эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом медленного сна (возможно отсутствие эпилептических приступов).
● Асимптоматические случаи.

3. Отсутствие при нейровизуализации выраженных структурных нарушений головного мозга (возможны проявления легкой гипоксии — диффузные субатрофические изменения, лейкопатия и задержка миелинизации).
4. Улучшение течения заболевания и полное исчезновение эпилептиформной активности при достижении пациентами пубертатного периода.

Различные эндогенные и экзогенные факторы, действующие во внутриутробном периоде, способны вызвать врожденное нарушение процессов созревания головного мозга [32]. При этом, возможно, «генетическая предрасположенность» играет ведущую роль. Н. Doose (1989), Н. Doose и соавт. (2000) показали, что доброкачественные эпилептиформные паттерны детства на ЭЭГ (изолированно, в сочетании с эпилепсией или иной «патологией развития») генетически детерминированы, наследуются по аутосомно-доминантному типу с низкой пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью. Косвенно концепцию генетического происхождения данной патологии подтверждает факт отсутствия морфологических изменений в мозге по данным нейровизуализации в большинстве случаев КЭД.

Врожденное нарушение созревания мозга проявляется различной «патологией развития» (табл. 1). Данные патологические состояния возникают, главным образом, с рождения. Однако появление эпилептиформной активности происходит, как правило, в определенный «критический» период развития ребенка — в возрасте от 3 до 6 лет [30]. Сочетание врожденной «патологии развития» с появлением ДЭПД на ЭЭГ и нормальными результатами нейровизуализации определяет клинический симптомокомплекс КЭД, вызванной нарушением созревания мозга. При этом важно отметить, что по мере роста ребенка и созревания мозга наблюдается постепенное улучшение психического развития и полное блокирование ДЭПД с наступлением пубертатного периода. Важнейшую роль в развитии мозга играют половые гормоны [4, 8]. А.С. Петрухин (2004) считает, что нару-

шения при воздействии гормонов во внутриутробном периоде могут индуцировать механизмы, ведущие к извращенной дифференциации мозга. С другой стороны, начало функционирования половых гормонов в пубертатном периоде приводит к «сглаживанию» симптоматики КЭД и, во многих случаях, к полной нормализации электроэнцефалограммы [11]. Мы считаем, что механизм врожденного нарушения процессов созревания мозга является основным в развитии симптомокомплекса когнитивной эпилептиформной дезинтеграции. При этом доброкачественные эпилептиформные паттерны детства правильнее считать не маркерами эпилепсии, а признаком незрелости мозга [10].

Второй механизм формирования когнитивной эпилептиформной дезинтеграции — *патологическое воздействие продолженной эпилептиформной активности на высшие психические функции*. Ухудшение когнитивных функций, то есть появление синдрома КЭД, в этом случае не возникает с рождения, а носит приобретенный характер. Определение содержит важнейший постулат эпилептических энцефалопатий: выраженные нарушения высших психических функций при эпилепсии могут быть обусловлены не только приступами, но и постоянной продолженной эпилептиформной активностью на ЭЭГ [2, 16, 23, 47].

Причины повреждающего воздействия продолженной эпилептиформной активности на функциональное состояние детского мозга точно не определены. В настоящее время предполагается несколько механизмов такого воздействия [16, 21, 23].

- Постоянная электрическая «бомбардировка» эпилептиформной активностью корковых центров праксиса, гнозиса, речи и движений приводит к их «перевозбуждению», а затем — к функциональному «блокированию» данных центров.
- Функциональный разрыв нейрональных связей за счет длительно существующей эпилептиформной активности.
- Дисбаланс нейромедиаторных систем.

Патогенетической основой нарушений когнитивных, коммуникативных, речевых функций и поведения при эпилептических энцефалопатиях является «разрушение» продолженной эпилептиформной активностью связей между нейронами в клеточных ансамблях развивающегося головного мозга, которые служат материальной основой высших психических функций [3]. Разумеется, это «разрушение» не является структурным, а носит функциональный характер по типу «блокирования».

Достоверно установлено, что эпилептиформная активность на ЭЭГ, не сопровождающаяся эпилептическими приступами, может вызывать транзиторные когнитивные нарушения, которые выявляются при тщательном нейропсихологическом тестировании [21, 24]. Постоянная продолженная диффузная эпилептиформная активность, регистрирующаяся на ЭЭГ в течение нескольких месяцев и лет, может приводить к стойкому перманентному расстройству когнитивных функций [16, 37, 54].

Е. Morrell и соавт. (1995) подчеркивают значение продолженной эпилептиформной активности, возникающей в определенном возрасте (в критическом периоде развития ребенка), для формирования когнитивных нарушений [52]. По мнению авторов, эпилептиформные разряды влияют на формирование нейронных сетей, определяющих коммуникативные и речевые функции, аномально активируют элементы этих сетей, создают и поддерживают аномальные функционально непригодные синаптические связи. Аномальные синаптические связи становятся постоянными. Прекращение эпилептиформных разрядов по прошествии критического периода (обычно к началу пубертатного периода) не позволяет полностью восстановиться функционально соответствующим нейрональным связям, так как генетически детерминированное «временное окно» для формирования нормальных соединений уже закончилось.

Постоянная продолженная эпилептиформная активность, как диффузная, так и региональная, наиболее опасна в отношении негативного влияния на когнитивные функции именно в детском возрасте.

Функциональные нарушения и «разрыв» нейрональных связей особенно легко возникают в развивающемся мозге. Работа J.H.P. Aarts и соавт. (1984), а также исследования Е.Л. Усачевой и соавт. (2000) и Л.Р. Зенкова (2007) свидетельствуют о том, что когнитивные расстройства, обусловленные эпилептиформной активностью, далеко не всегда являются результатом общего нарушения внимания. Во многих случаях селективное нарушение высших психических функций возникает вследствие региональной эпилептиформной активности, локализованной в определенных отделах коры головного мозга. Более частое возникновение когнитивных нарушений у детей больных эпилепсией при наличии диффузной эпилептиформной активности на ЭЭГ может быть объяснено высокой степенью пластичности детского мозга: при региональной эпилептиформной активности другие, неповрежденные отделы коры головного мозга частично берут на себя функции нейронов [60].

Для развития КЭД важную роль играет ряд характеристик эпилептиформной активности. Это, прежде всего, индекс эпилептиформной активности, ее распространенность (наиболее неблагоприятен диффузный характер и бифронтальное распространение), а также возраст, в котором данная активность проявляется (рис. 3). По мнению J.H.P. Aarts и соавт. (1984),



Рис. 3. Пациентка Д.Г., 12 лет. Диагноз: приобретенный эпилептический лобный синдром. ЭЭГ, бодрствование: постоянная продолженная высокоамплитудная различной степени синхронизации пик-волновая активность, возникающая бифронтально в фоне.

морфология пароксизмальной активности — определяющий фактор возникновения преходящего когнитивного дефицита. Когнитивные нарушения не характерны для пациентов с пароксизмальными разрядами тета- и дельта волн без спайков и нередко обнаруживаются при генерализованных пик-волновых разрядах на ЭЭГ. Вместе с тем, не существует публикаций, основанных на достоверных данных, которые бы свидетельствовали о прямой зависимости интеллектуально-мнестических нарушений от индекса эпилептиформной активности на ЭЭГ. Это доказано только в отношении постоянной продолженной диффузной эпилептиформной активности на ЭЭГ, то есть картины «электрического эпилептического статуса» [23] (рис. 4).

Третий механизм развития когнитивной эпилептиформной дезинтеграции — наличие *морфологических изменений в мозге, обусловленных патологией пренатального периода*. Н. Holthausen (2006, персональное общение) для обозначения подобных случаев предложил термин «двойная патология». Речь идет о пациентах с двумя патологическими состояниями: морфологическими изменениями в мозге и наличием ДЭПД на ЭЭГ и/или эпилептических приступов. Структурные изменения, по данным МРТ, имеют всегда врожденный характер, обусловленный патологией пренатального периода. С другой стороны, эпилептиче-

ские приступы у пациентов с «двойной патологией» и эпилептиформная активность типа ДЭПД не имеет четкой локализационной взаимосвязи с морфологическими субстратами в мозге. Эпилепсия, возникающая у данных пациентов, носит все черты идиопатической фокальной (чаще — роландической, реже — затылочной), а ДЭПД активность обычно наблюдается мультирегионально. Наиболее типично появление фаринго-оральных, гемифациальных, фацио-брахиальных, версивных и вторично-генерализованных приступов. Приступы возникают почти исключительно при пробуждении и засыпании, частота их невысокая, и они обязательно (!) исчезают к пубертатному периоду. Таким образом, несмотря на наличие морфологических изменений в мозге, клиническая картина (характер приступов, данные ЭЭГ) и течение эпилепсии идентичны таковым при идиопатической фокальной эпилепсии. Однако проблема заключается в том, что, несмотря на абсолютно благоприятное течение эпилепсии (имеется в виду обильное купирование приступов), прогноз в отношении двигательных и когнитивных функций у данной категории больных может быть очень тяжелым. Данный синдром изучен и описан нами в 2010 году (К.Ю. Мухин, М.Б. Миронов, К.С. Боровиков) под названием ФЭДСИМ-ДЭПД.

Наиболее частыми врожденными морфологическими субстратами у паци-

ентов с синдромом ФЭДСИМ-ДЭПД являются: арахноидальные и порэнцефалические кисты, перивентрикулярная лейкомаляция, полимикрогирия, врожденная окклюзионная гидроцефалия [12, 33, 43, 44]. Рис. 5А и Б демонстрируют наше наблюдение ФЭДСИМ-ДЭПД: сочетание морфологических изменений в мозге по данным МРТ с наличием доброкачественных эпилептиформных паттернов детства на ЭЭГ. При визуализации на МРТ перивентрикулярной лей-

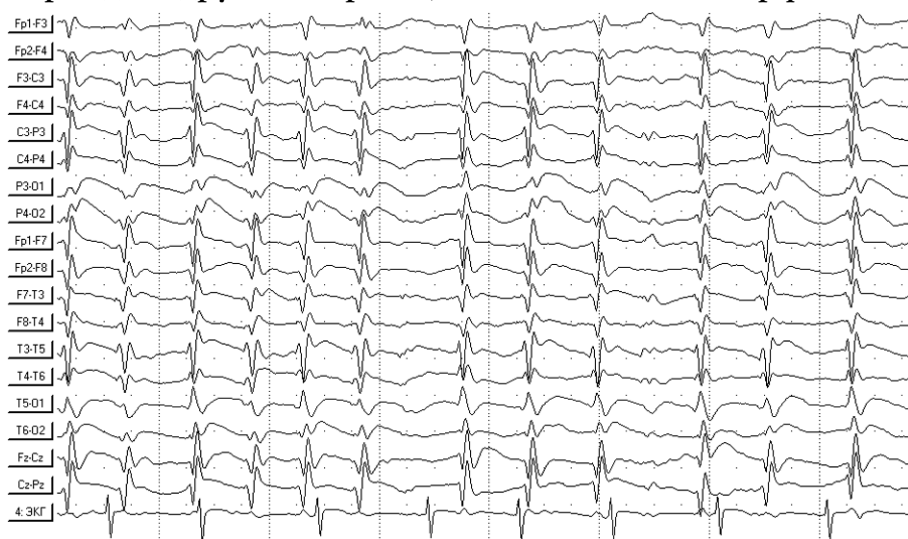


Рис. 4. Пациент Б.Д., 7 лет. Диагноз: эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом медленного сна. ЭЭГ: постоянная продолженная пик-волновая активность в фазу медленного сна, приближающаяся по индексу к 100%.

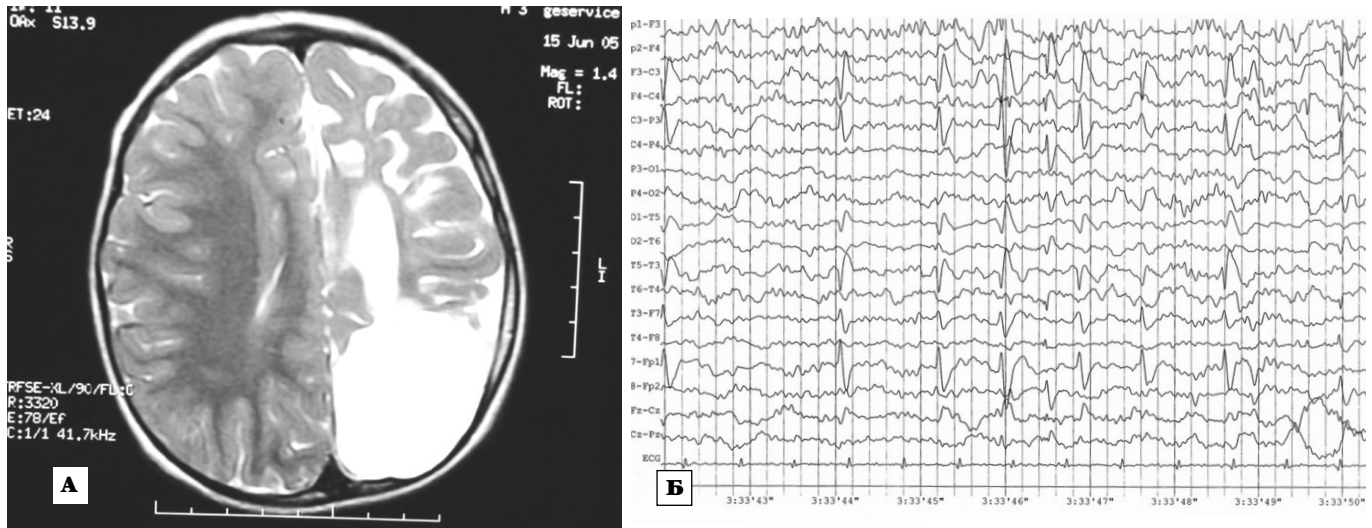


Рис. 5 А и Б. Пациент А.Н., 10 лет. Диагноз: последствие перинатальной энцефалопатии (интравентрикулярно-паренхиматозное кровоизлияние). Детский церебральный паралич (тетрапаретическая форма, преимущественно справа). Фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и ДЭПД на ЭЭГ.

А. МРТ: последствие перинатального интравентрикулярно-паренхиматозного кровоизлияния в левую гемисферу.

Б. ЭЭГ, сон: мультирегиональная эпилептиформная активность ДЭПД. Ведущий фокус — продолженная региональная активность в лобно-центральных отведениях слева.

комаляции (недоношенные дети с гипоксически-ишемической перинатальной энцефалопатией) и окклюзионной (в том числе, шунтированной) гидроцефалии типично развитие детского церебрального паралича (атонически-астатическая форма или двойная диплегия) с эпилепсией и/или мультирегиональными ДЭПД на ЭЭГ. Еще раз следует обратить внимание, что прогноз эпилептических приступов у пациентов данной группы благоприятен. Вместе с тем, двигательные нарушения и интеллектуально-мнестические расстройства могут быть очень серьезными, приводящими к тяжелой инвалидизации.

С нашей точки зрения, важнейшим фактором в развитии когнитивного дефицита у больных КЭВ является именно «врожденное нарушение процессов созревания мозга». Этиология данного процесса неизвестна. По-видимому, он определяется совокупностью двух причин: генетической предрасположенностью и наличием различных стресс-

факторов, воздействующих на внутриутробное развитие ребенка. Специфическим маркером незрелости мозга служит появление на ЭЭГ «доброкачественных эпилептиформных паттернов детства» — ДЭПД (рис. 5Б, рис. 6). Речь идет именно о «паттернах», то есть специфических графоэлементах, состоящих из пятиточечного электрического диполя [9, 30, 50]. Согласно Терминологическому словарю

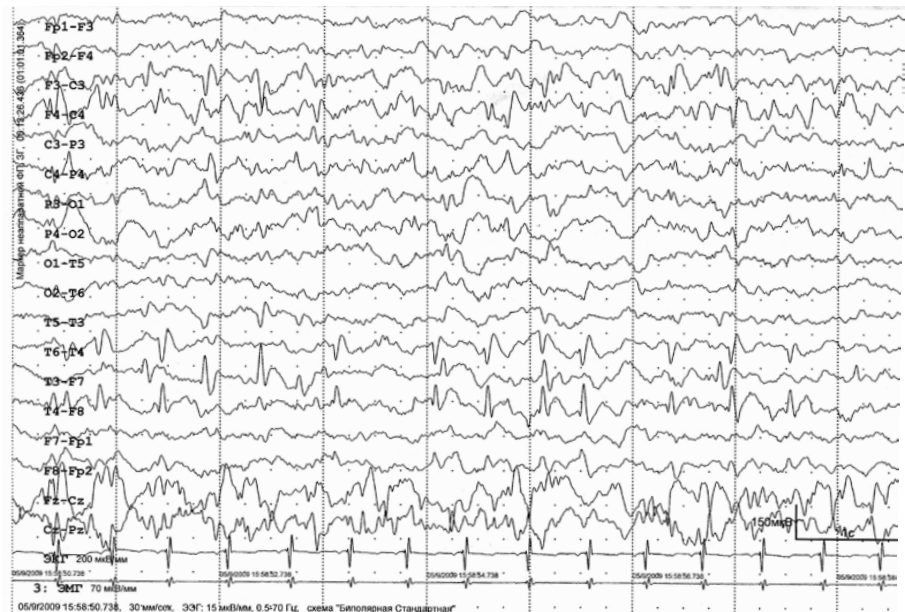


Рис. 6. Пациентка М.К., 4 года. Диагноз: когнитивная эпилептиформная дезинтеграция с общим недоразвитием психических функций (эпилептических приступов никогда не было). ЭЭГ, сон: мультирегиональная эпилептиформная активность морфологии ДЭПД, преимущественно в лобных, центральных и височных отведениях, билатерально-асинхронно, независимо. Индекс эпилептиформной активности на эпохе записи — высокий.

Н. Gastaut (1975), «разряд межприступный электроэнцефалографический эпилептический — электроэнцефалографический пароксизм, наступающий у больных эпилепсией в промежутках между припадками. При генерализованной эпилепсии распределение их билатерально, синхронно и симметрично по всей поверхности скальпа; при фокальной эпилепсии они локализованы в какой-либо части одной половины скальпа». Таким образом, термин «разряд» не точно отражает определение ДЭПД, так как разряд — это совокупность *паттернов* (например, пик-волновой паттерн и диффузный *разряд* пик-волновой активности).

В 2007 году на III Конференции Центра детской неврологии и эпилепсии нами была представлена классификация ДЭПД-ассоциированных состояний (табл. 2). Это именно «состояния», а не «синдромы», ассоциированные с паттерном ДЭПД на ЭЭГ, так как в некоторых случаях речь идет о клинически здоровых индивидуумах. Данная категория как раз включает детей с врожденным нарушением процессов созревания мозга.

Согласно обобщенным данным литературы, частота обнаружения ДЭПД у sibсов пробандов больных роландической эпилепсией, составляет около 25%, а в общей популяции детей — 1,4-5%

Таблица 2. Состояния, ассоциированные с доброкачественными эпилептиформными паттернами детства на ЭЭГ (К.Ю. Мухин, 2007).

1. Неврологически здоровые дети.
2. Пациенты с эпилептическими приступами.
■ А — при различных формах идиопатической фокальной эпилепсии; ■ В — при эпилептических энцефалопатиях; ■ С — при «двойной патологии» (синдром ФЭДСИМ-ДЭПД).
3. Пациенты с неврологическими нарушениями, но с отсутствием эпилептических приступов.
■ А — при когнитивной эпилептиформной дезинтеграции; ■ В — при неврологических заболеваниях, не связанных с эпилепсией (например, тики, энурез, заикание, синдром гиперактивности с дефицитом внимания и др.).

(Cavazzuti и соавт., 1980; Doose, 1989; Doose и соавт., 1996). Однако лишь у малой части из них при наблюдении в катамнезе развиваются эпилептические приступы; остальные — клинически здоровы или дети с «минимальными неврологическими нарушениями» [30]. Doose Н., Baier W.K. (1989) предположили, что ЭЭГ-паттерн ДЭПД контролируется аутосомно-доминантным геном с возраст-зависимой пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью. В исследовании В.Ю. Ноговицына и соавт. (2004) ДЭПД на ЭЭГ были выявлены у 1,63% из 2320 здоровых (без эпилепсии) детей в возрасте от 2 до 16 лет. При катамнестическом наблюдении лишь в 8% случаев у детей с ДЭПД на ЭЭГ развивались эпилептические приступы. Интересно отметить, как распределялся спектр нарушений у детей, имевших ДЭПД на ЭЭГ при отсутствии эпилептических приступов (группы 1 и 3В по нашей классификации). Среди детей с наличием ДЭПД на ЭЭГ синдром гиперактивности с дефицитом внимания констатировался в 25% случаев, головные боли напряжения — 23%, задержка речевого развития — 18%, энурез — 5%, тики — 3% и в единичных случаях — другие нарушения. У 18% детей данной группы при тщательном неврологическом осмотре и нейропсихологическом тестировании никаких нарушений обнаружено не было (группа 1 по нашей классификации).

В единичных публикациях ДЭПД на ЭЭГ обнаруживаются у больных с генетически детерминированными заболеваниями, в частности, при синдромах Ретта, Ангельмана, трисомии X, ломкой X хромосомы и некоторых других [19, 30]. Все эти данные, по нашему мнению, свидетельствуют о неспецифичности паттерна ДЭПД для эпилепсии, и о том, что этот ЭЭГ феномен является маркером незрелости мозга, выраженной у каждого пациента в различной степени: от крайне тяжелых больных когнитивной дезинтеграцией до случаев с минимальными клиническими симптомами или их полным отсутствием [10].

Симптоматика. Распространенность КЭД в общей популяции детей, а также среди больных эпилепсией неизвестна.

Согласно наблюдениям Л.Р. Зенкова (2007), частота ее составляет от 3 до 5% «всех эпилептических расстройств» и примерно 5% — от «контингента всех психиатрических больных». Среди пациентов детского возраста до 14 лет, обследованных в нашем Институте детской неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки, больные КЭД составили 5,7%.

Понятие «когнитивная эпилептиформная дезинтеграция» достаточно широкое и включает в себя случаи когнитивных нарушений у пациентов, которые вызваны постоянно присутствующей эпилептиформной активностью на ЭЭГ, а эпилептические приступы отсутствуют или единичны в анамнезе. Данный термин подразумевает «глобальное» нарушение когнитивных функций. Если у больного возникают «парциальные» расстройства высших психических функций, например, нарушения речи, поведения по аутистическому типу, зрительная агнозия и т.д., то диагноз устанавливается более конкретный: синдром Ландау—Клеффнера, приобретенный эпилептический аутистический регресс и пр. При КЭД всегда страдают 3 составляющих высших психических функций: собственно когнитивные функции (память, внимание, скорость реакции и выполнения команд, способность к усвоению нового материала и пр.), речевая функция (сенсорная и моторная афазия) и поведение. Возможно появление таких специфических нарушений, как дислексия, дискалькулия, синдром Герстмана и др. [53, 48]. Двигательные нарушения (перманентный парез, атаксия, оро-букко-лингво-моторная диспраксия), безусловно, не относятся к когнитивным функциям [56]. Мы отнесли их в группу «схожих синдромов», так как они также обусловлены наличием постоянной продолженной эпилептиформной активности на ЭЭГ. Основываясь на международных публикациях и собственном опыте, мы предлагаем более полную систематизацию основных вариантов когнитивной эпилептиформной дезинтеграции и схожих синдромов (табл. 3).

Согласно критериям DSM-IV, когнитивная дезинтеграция у детей дебютирует

Таблица 3. Варианты когнитивной эпилептиформной дезинтеграции и схожих синдромов.

1. Нарушения речевой функции. А. Синдром Ландау—Клеффнера (Landau W.M., Kleffner F., 1957). В. Эпилептическая дисфазия с ранним дебютом (Echenne B. и соавт., 1992). С. Приобретенный эпилептический оперкулярный синдром (оро-букко-лингво-моторная диспраксия) (Fejerman N., Caraballo R.H., 1987; Roulet-Perez V. и соавт., 1989).
2. Нарушения поведения. А. Психопатоподобный синдром. В. Шизофреноподобный синдром. С. Детский эпилептиформный аутистический регресс (Nass R. и соавт., 1998; Mantovani J.F., 2000). Д. Приобретенный эпилептический лобный синдром (Roulet-Perez V. и соавт., 1993).
3. Редкие типы нарушений. А. Алексия. В. Акалькулия. С. Синдром Герстманна (Morris H. и соавт., 1984). Д. Слуховая агнозия (Fowler C.G. и соавт., 2001). Е. Приобретенная эпилептическая зрительная агнозия (Kylliainen A. и соавт., 2006).
4. Синдром электрического эпилептического статуса медленного сна (Tassinari group, 1971).
5. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция (Tuchman R.F., Rapin I., 1997; Gobbi G. и соавт., 2002).

после 2-летнего возраста [65]. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция — также возраст-зависимый синдром с началом в раннем детском возрасте [51]. Однако в клинической практике у некоторых пациентов когнитивные нарушения дебютируют настолько рано, что создается впечатление о врожденном характере этих расстройств. Ключевой критерий КЭД — выраженное нарушение высших психических функций у детей с констатацией постоянной продолженной эпилептиформной активности на ЭЭГ и отсутствием эпилептических приступов (допускается наличие единичных приступов в анамнезе). В большинстве случаев имеет место комбинированное нарушение высших психических функций

различной степени выраженности; по терминологии Л.Р. Зенкова (2007) — «общие расстройства психологического развития неуточненные». У больных КЭД наблюдается глобальное нарушение когнитивных функций в сочетании с расстройством речи, поведения, коммуникативных функций (табл. 3). Для детей с когнитивной эпилептиформной дезинтеграцией характерна импульсивность и гиперактивное поведение. Выраженные когнитивные нарушения в сочетании со слабостью мотивации и поведенческими расстройствами приводят к серьезным проблемам обучения. Подавляющее большинство больных КЭД не в состоянии обучаться в общеобразовательной школе [37, 65].

Клиническим «ядром» КЭД является появление и формирование префронтального синдрома, проявляющегося нарушениями мотивационной сферы, речевой регуляции произвольной деятельности, выработки планов и построения программ поведения. В англоязычной литературе существует понятие «функции выполнения» — «executive function», а нарушение данных функций обозначается как «dysexecutive syndrome» (дизэксекутивный синдром) [64]. *Дизэксекутивный синдром* возникает при поражении дорсолатеральных отделов лобной коры и проявляется нарушением функции планирования целенаправленной деятельности, согласованности действий, «гибкости» в поведении и общении, а также расстройством рабочей памяти.

Критерии нарушения когнитивных, поведенческих функций и настроения у больных КЭД можно разделить на высокоспецифичные и дополнительные [64].

1. *Высокоспецифичные:*

- нарушения планирования и регуляции целенаправленной деятельности;
- гиперактивность и дефицит внимания;
- апатия и абулия;
- аспонтанность поведения и импульсивность;
- поведенческая расторможенность;
- персеверации и стереотипное поведение;
- феномен имитационного поведения (синдром зависимости от окружения).

2. *Дополнительные:*

- конфабуляции;
- анозогнозия;
- расстройства эмоциональной сферы;
- социальная дезадаптация;
- бесконтрольное мочеиспускание;
- нарушение сексуальной функции (повышение или снижение либидо, усиление сексуальной активности, патологическая навязчивая мастурбация).

Выраженность отдельных симптомокомплексов характеризуется крайней вариабельностью. В одних случаях синдром проявляется тяжелыми расстройствами целенаправленной деятельности, в других — протекает почти бессимптомно и выявляется только при углубленном нейропсихологическом тестировании.

Одним из ярких клинических проявлений когнитивной эпилептиформной дезинтеграции, по нашим наблюдениям, является психический инфантилизм и феномен имитационного поведения. Психический инфантилизм («пуэрилизм») проявляется «дурашливостью», кривлянием, «детскостью» речи, повышенной стеснительностью, снижением чувства ответственности, отсутствием мотивации к трудовой деятельности (учеба, помощь по дому и пр.), гиперактивностью. Эти дети, как правило, очень добрые, не понимают ценности денег, готовы безвозмездно отдавать их и собственные вещи более «умным и опытным» сверстникам. Veggiotti и соавт. (2001) отмечали феномен «зависимости от окружения» как характерное проявление приобретенного эпилептического лобного синдрома. Нарушение мотивации в сочетании с инфантильным поведением, расстройством планирования действий и снижением объема слухоречевой памяти, создают большие проблемы с обучением и социальной адаптацией данной категории пациентов. На этом фоне феномен зависимости от окружения может сделать наших пациентов особенно уязвимыми к попаданию в компанию асоциальных подростков с формированием делинквентного поведения (бродяжничество, воровство, поджоги и пр.).

Клинические проявления КЭД, возникшей в результате постоянной продол-

женной эпилептиформной активности на ЭЭГ, имеют свои этапы развития. У детей дошкольного возраста формируются и преобладают когнитивные и речевые нарушения. Это становится особенно заметно у детей в возрасте 6-8 лет. Преобладает гиперактивность, импульсивность, дефицит внимания; сложности в усвоении школьных навыков. В последующем, уже после 9 лет, формируется клиника префронтального дизэxecутивного синдрома с нарушением планирования деятельности, слабостью мотивации, признаками психического инфантилизма. С началом пубертатного периода продолженная эпилептиформная активность начинает постепенно «распадаться»: снижается уровень билатеральной синхронизации, уменьшается индекс представленности эпилептиформной активности [16]. В это время когнитивные функции и «функции выполнения» несколько улучшаются, пациенты становятся «более зрелыми». Вместе с тем, с наступлением пубертатного периода нарастают поведенческие нарушения. Во взрослом возрасте у больных КЭД в большинстве случаев остаются когнитивные расстройства, значительные трудности в общении; нарушена социальная адаптация.

В большинстве случаев КЭД эпилептические приступы отсутствуют. У некоторых пациентов могут наблюдаться единичные приступы в анамнезе по типу фокальных и/или псевдогенерализованных (атипичные абсансы, эпилептический миоклонус) [16]. Обычно родители не акцентируют внимание на редких эпилептических приступах, которые наблюдались раньше, ставя «во главу угла» проблемы с учебой и поведением. Tuchman (2007) отмечает, что выраженность когнитивных нарушений у пациентов максимальна именно при отсутствии эпилептических приступов. В тех случаях, когда КЭД дебютирует с эпилептическими приступами, прогноз в отношении психического развития детей лучше.

Основными нарушениями на ЭЭГ у больных КЭД являются: выраженная мультирегиональная эпилептиформная активность типа ДЭПД с резким нарастанием в фазу медленного сна и/или час-

тые высокоамплитудные диффузные низкосинхронизированные пик-волновые разряды продолжительностью от долей секунды до нескольких секунд (рис. 6). Характерна постоянная продолженная эпилептиформная активность высоким индексом с нарастанием в фазу медленного сна. До известной степени, локализация эпилептиформных паттернов может определять клинику нейропсихологических нарушений. В зависимости от преимущественной локализации продолженной эпилептиформной активности в клинической картине могут преобладать те или иные виды нарушений высших психических функций. На основании данных литературы и собственных исследований, мы обобщили возможные нарушения, возникающие в случае преобладания эпилептиформной активности в различных областях мозга.

- **Фронтальное преобладание** — приобретенный эпилептический лобный синдром; психические нарушения в виде аутистического, психопатоподобного или шизофреноподобного поведения.
- **Темпоральное преобладание** — приобретенная афазия (синдром Ландау—Клеффнера); глобальное нарушение речевых функций (в случае раннего дебюта).
- **Центральное преобладание** — моторные нарушения (перманентный парез, атаксия); наличие приступов в виде негативного миоклонуса (вариант синдрома псевдо-Леннокса); глобальное нарушение когнитивных функций.
- **Парietoальное преобладание** — возникновение нарушений гнозиса и праксиса; дискалькулия, синдром Герстманна (Gerstmann, 1924; Morris и соавт., 1984).
- **Окципитальное преобладание** — аутистическое поведение; корковые нарушения зрения (нередкий исход синдрома Веста).

Результаты нейровизуализации у больных КЭД в типичных случаях демонстрируют отсутствие каких-либо структурных нарушений в головном мозге. Данный факт подтверждает, что именно

постоянная продолженная эпилептиформная активность лежит в основе приобретенных нарушений когнитивных функций. Вместе с тем, степень выраженности нейропсихологических расстройств не всегда напрямую зависит от индекса эпилептиформной активности. Не следует забывать, что эпилептиформная активность типа ДЭПД, как и расстройство когнитивных функций, во многом обусловлены врожденным нарушением процессов созревания мозга. В связи с этим, именно применение стероидных гормонов, а не АЭП, оказывает наиболее эффективное воздействие в отношении улучшения когнитивных функций [37]. С другой стороны, антиэпилептическая терапия, воздействуя на эпилептиформную активность, далеко не всегда оказывает отчетливое положительное воздействие по уменьшению нейропсихологических расстройств. По мере роста и созревания (прежде всего, полового созревания) наблюдается спонтанное постепенное улучшение когнитивных функций, способности к обучению и социализация пациентов. Однако практически у всех пациентов во взрослом возрасте остаются различной степени выраженности нарушения высших психических функций, существенно снижающие качество жизни, и во многих случаях определяющие их неспособность к самостоятельной жизни [11, 12, 33, 37].

Терапия. Своевременное назначение адекватной терапии антиэпилептическими препаратами (АЭП) или стероидными гормонами позволяет сократить период существования постоянной эпилептиформной активности и тем самым уменьшить выраженность когнитивного дефекта в исходе заболевания. Терапия необходима, несмотря на отсутствие приступов у большинства больных КЭД и схожими синдромами.

Показания к назначению лечения:

1. Наличие эпилептических приступов.
2. Выраженные нарушения когнитивных функций, речи или поведения в сочетании с постоянной продолженной эпилептиформной активностью на ЭЭГ.
3. Нарастание индекса эпилептиформной активности в сочетании с углублением когнитивных нарушений в динамике.

При наличии выраженных расстройств высших психических функций с единичными эпилептиформными паттернами, а также у больных с минимальными нарушениями когнитивных функций и высоким индексом эпилептиформной активности, как правило, рекомендуется воздержаться от назначения терапии АЭП. Во-первых, нарушения высших психических функций могут быть не связаны напрямую с эпилептиформной активностью, и в этом случае назначение АЭП бессмысленно. Во-вторых, встречаются пациенты, у которых констатируется высокий индекс эпилептиформной активности, как случайная находка, но нейропсихологическое тестирование нарушений не выявляет (например, у некоторых больных роландической эпилепсией). В этом случае также следует воздержаться от начала терапии. Однако при нарастании когнитивных нарушений в сочетании с увеличением индекса эпилептиформной активности при исследовании в динамике, рекомендовано начинать лечение.

Цель терапии АЭП при КЭД — блокирование постоянной продолженной эпилептиформной активности на ЭЭГ и тем самым, опосредованно, улучшение когнитивных функций [2, 16, 34]. Назначение кортикостероидов улучшает когнитивные функции не только за счет уменьшения выраженности эпилептиформной активности, то и в результате «ускорения процессов созревания мозга» [33].

Наиболее эффективными антиэпилептическими препаратами в лечении КЭД признаны вальпроаты, сукцинимиды, сультам, топирамат, леветирацетам и бензодиазепины. Препараты группы карбамазепина, окскарбазепин, прегабалин, барбитураты, фенитоин — противопоказаны в большинстве случаев ввиду высокого риска аггравации приступов и диффузных эпилептиформных паттернов на ЭЭГ [5, 32]. Рекомендуется воздержаться от назначения седативных препаратов, которые снижая уровень бодрствования и повышая сонливость, также могут способствовать аггравации эпилептиформных нарушений.

При отсутствии эпилептических приступов у больных КЭД лечение может начинаться с вальпроатов (депакин, конвулекс), сукцинимидов (петнидан¹, суксилеп^{*}) или сульиама (осполот^{*}). При наличии эпилептических приступов стартовая терапия осуществляется только с вальпроатов. Резервными препаратами в моно- и политерапии служат топирамат (топамакс) и леветирацетам (кепра). Бензодиазепины (клобазам^{*}) — резервные препараты, преимущественно, в комбинированной терапии [37]. Принципиально важно, что у всех больных КЭД, в конечном итоге, достигается клиническая ремиссия — полное купирование приступов. Однако с исчезновением приступов нейропсихологический дефицит уменьшается, но не исчезает. Необходимо добиться блокирования продолженной эпилептиформной активности на ЭЭГ, что у многих пациентов коррелирует с улучшением когнитивных функций.

Вальпроаты — препараты выбора в большинстве случаев КЭД, особенно при наличии эпилептических приступов в анамнезе. Назначаются препараты в сиропе, в каплях — для детей раннего возраста; и в капсулах, покрытых оболочкой — у пациентов с нарушением функции желудочно-кишечного тракта. Однако в настоящее время, с целью создания стабильной концентрации препарата в крови, предпочтение отдается пролонгированным формам (депакин хроно и конвулекс ретард). В последние годы мировым стандартом вальпроевой кислоты стал препарат депакин хроносфера [35]. При лечении хронических заболеваний в условиях длительного, порой постоянного, приема препаратов необходима хорошая комплаентность. Антиэпилептические препараты с замедленным высвобождением обеспечивают прием 1-2 раза в сутки; сводят к минимуму побочные эффекты, связанные с пиковыми концентрациями; улучшают переносимость и снижают частоту побочных эффектов; увеличивают комплаентность и улучшают качество жизни. Депакин хроносфера состоит на 1/3 из вальпроевой кислоты и на 2/3 из вальпроата натрия. Микросферы

¹ * препараты в России отсутствуют.

препарата являются одной из наиболее «продвинутых» лекарственных форм. Они повышают площадь контакта препарата со слизистой оболочкой, снижают концентрацию препарата на единицу поверхности, что достоверно приводит к улучшению переносимости со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с другими формами выпуска. Дополнительная эффективность и безопасность депакина хроносфера отмечена для детей от 6 мес. до 6 лет [35]. Отмечается лучший контроль приступов в сравнении с формами немедленного высвобождения; меньше желудочно-кишечных побочных явлений и аллергических реакций; препарат не имеет вкуса, цвета, запаха (из-за этого дети охотно принимают его с едой). Принципиально важно, что прием препарата безопасен для детей, имеющих трудности при глотании: отсутствует риск аспирации микросфер. У детей, больных КЭД, депакин хроносфера назначается в средней дозе 20-60 мг/кг/сут (250-2500 мг/сут), предпочтительнее в 2 приема, во время еды. Препарат выпускается в различных дозировках: 100, 250, 500, 750 и 1000 мг.

Одними из наиболее эффективных препаратов для блокирования диффузных эпилептиформных разрядов служат *сукцинимиды*. Применяется этосуксимид (петнидан, суксилеп) или метсуксимид (питинутин^{*}). Петнидан в виде капсул или суспензии назначается в дозе 20-35 мг/кг/сут (250-1000 мг/сут) в 2-3 приема. Препарат высокоэффективен в отношении блокирования диффузной и мультирегиональной эпилептиформной активности высокого индекса, в том числе, и ДЭПД (К.Ю. Мухин и соавт., 2003). Петнидан — препарат выбора при наличии у больных атипичных абсансов и негативного миоклонуса (атонические приступы) [11]. Негативный аспект применения данных препаратов у детей — относительно высокая частота побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (боли в эпигастрии, тошнота, рвота, изжога, икота, отвращение к еде, снижение аппетита). Сукцинимиды хорошо сочетаются с препаратами вальпроевой кислоты [15].

При КЭД также эффективны сультам (осполот) и бензодиазепины. Осполот применяется в монотерапии и в комбинации в дозе 10-15 мг/кг/сут (100-400 мг/сут) в 2 приема. Препарат избирательно воздействует на приступы в рамках идиопатической фокальной эпилепсии, а также на эпилептиформную активность типа ДЭПД [32]. Основным побочный эффект – возникновение одышки. Среди бензодиазепинов большинство авторов считают оптимальным препаратом в лечении КЭД клобазам (фризиум) [15, 37]. Фризиум применяется в дозе 0,5-1,0 мг/кг/сут (10-40 мг/сут) в 2 приема, главным образом, в качестве добавочного препарата. Фризиум высокоэффективен в отношении блокирования как диффузной, так и мультирегиональной эпилептиформной активности на ЭЭГ. Основная проблема – быстрое развитие потери эффективности к препарату («феномен ускользания»). В связи с этим, рекомендуется чередование фризиума с другими бензодиазепинами или с другими АЭП [44].

Резервные препараты в лечении больных КЭД – топирамат (топамакс) и леветирацетам (кеппра). Они особенно эффективны при наличии эпилептических приступов. *Топамакс* назначается в дозе 2-7 мг/кг/сут (50-200 мг/сут) в 2 приема. *Кеппра* применяется в дозе 30-60 мг/кг/сут (500-2500 мг/сут) в 2 приема. При назначении данных препаратов для того, чтобы избежать возможных побочных эффектов, рекомендована медленная титрация дозы: в среднем, выход на полную дозу за 4 недели.

Важно, что при назначении АЭП у больных КЭД не всегда отмечается четкая корреляция уменьшения индекса эпилептиформной активности на фоне лечения с улучшением когнитивных функций. В любом случае, уменьшение выраженности нейропсихологического дефицита при лечении происходит постепенно, и требуется время для получения отчетливого результата.

По мнению большинства исследователей, наибольшей эффективностью в отношении улучшения высших психических функций у больных КЭД обладают

кортикостероидные гормоны [23, 37, 61]. Кортикостероиды не только способствуют купированию эпилептических приступов, блокированию эпилептиформной активности на ЭЭГ, но и «ускоряют созревание головного мозга» у пациентов с «врожденным нарушением процессов созревания мозга» [33, 60, 45]. Предпочтение отдается именно кортикостероидам, а не синтетическим аналогам АКТГ (нативный АКТГ в настоящее время практически нигде не применяется). Все авторы однозначно рекомендуют длительные курсы кортикостероидов. Ограничивает назначение данных препаратов высокая частота побочных эффектов, в том числе, серьезных. Кортикостероиды назначаются вместе с препаратами калия. Начинать лечение необходимо в условиях стационара.

Существуют различные схемы применения кортикостероидов, принятые в разных клиниках. Немецкая школа (Н. Holthausen, 2007, персональное общение) рекомендует применение дексаметазона. *Дексаметазон* назначается перорально по схеме: 2 мг/кг/сут в течение 1 нед., затем 1 мг/кг/сут еще 2 нед., затем переход на метод пульс-терапии – 1 поддерживающая доза (например, 0,5 мг/кг/сут) через день длительно, в течение 3-6 мес. Французская школа (О. Dulac, 2008, персональное общение) считает, что дексаметазон более эффективен при воспалительных процессах, рекомендуя применение при эпилептических синдромах гидрокортизона. *Гидрокортизон* назначается перорально по следующей схеме. У детей до 4-х лет: стартовая доза 10 мг/кг/сут в течение 2-х нед., далее 8 мг/кг/сут еще 2 нед., далее 6 мг/кг/сут – 2 нед., далее 4 мг/кг/сут – 2 нед., затем поддерживающая доза – примерно 2 мг/кг/сут в течение 3-6 мес. У детей старше 4-х лет стартовая доза 8 мг/кг/сут с последующим уменьшением на 2 мг/кг каждые 2 нед. с поддерживающей дозой около 2 мг/кг/сут в течение 3-6 мес. М. Mikati (2007, персональное общение) рекомендует применение преднизолона у детей с когнитивными нарушениями и паттерном продолженной пик-волновой активности в фазу медленного сна на ЭЭГ. *Преднизолон* назначается перорально в

стартовой дозе 2 мг/кг/сут (но не более 60 мг/сут) в течение 1 мес., затем 1,5 мг/кг/сут еще 1 мес., затем 1 мг/кг/сут — 1 мес., затем 0,75 мг/кг/сут — 1 мес., затем 0,5 мг/кг/сут — в течение 1-3 мес. М. Mikati особо подчеркивает, что в период проведения курса кортикостероидов не рекомендуется проводить вакцинацию, которую следует закончить до назначения гормонов. Следует иметь в виду, что АЭП — индукторы микросомальных ферментов печени, прежде всего — фенobarбитал и фенитоин, могут усиливать элиминацию кортикостероидов и снижать их эффективность.

С нашей точки зрения, кортикостероиды наиболее эффективны в отношении блокирования эпилептиформной активности и коррекции нарушений высших психических функций у больных КЭД. Эффективность их существенно выше АЭП, и по возможности (взвесив «пользу и вред» и согласовав с семьей пациента), следует начинать лечение тяжелых случаев КЭД с гормонов. Мы рекомендуем применение гидрокортизона* (Sanofi-Aventis) по указанной выше схеме.

Мы также рекомендуем, по возможности, назначать детям оригинальные АЭП и кортикостероиды. По данным П. Кроуфорд и соавт. (2011), при переходе с оригинального препарата на генерики существенные проблемы (рецидивы, учащение приступов или появление побочных эффектов) констатированы у 68% из 1343 больных эпилепсией.

Заключение. Таким образом, когнитивная эпилептиформная дезинтеграция проявляется глобальным приобретенным нарушением когнитивных, речевых функций и поведения у детей. Она обусловлена разрывом нейрональных связей в развивающемся мозге в результате постоянной продолженной эпилептиформной активности в условиях «врожденного нарушения процессов созревания мозга», которое, по-видимому, генетически детерминировано и нередко сочетается с внутриутробной гипоксией. КЭД объединяет группу различных синдромов, связанных общим патогенезом. При наличии у больных определенного сочетания эпилептических приступов, характер-

ных электроэнцефалографических паттернов или специфических нейропсихологических нарушений, диагностируется конкретная форма эпилептической энцефалопатии: например, синдромы Отахара, Веста, Леннокса—Гасто или синдром Ландау—Клеффнера (речевые нарушения), эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом медленного сна (характерный ЭЭГ паттерн), аутистический эпилептиформный регресс, приобретенный эпилептический лобный синдром (специфические нейропсихологические нарушения). При отсутствии эпилептических приступов и глобальном нарушении когнитивных функций в результате постоянной продолженной эпилептиформной активности, диагностируется «когнитивная эпилептиформная дезинтеграция». Мы понимаем, что этот термин вызывает большие споры, поскольку в некоторых случаях различие между КЭД и такими синдромами, как приобретенный эпилептический лобный синдром, аутистический эпилептиформный регресс, эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом медленного сна, весьма условно. Л.Р. Зенков (2007) отмечает, что «именно общий характер когнитивных и психических расстройств развития создает значительные трудности их точной идентификации и определения диагностических границ отдельных форм». Вместе с тем, у многих пациентов, при сочетании когнитивных расстройств с эпилептиформной активностью на ЭЭГ и при отсутствии эпилептических приступов иного диагноза, кроме КЭД, установлено быть не может.

С нарушениями у больных КЭД, кроме неврологов, могут столкнуться и другие специалисты: психиатры, психологи, логопеды, дефектологи, учителя. Основными методами диагностики КЭД являются тщательное нейропсихологическое тестирование пациентов и проведение продолженного видео-ЭЭГ мониторинга с обязательным включением сна. Своевременно назначенная терапия АЭП или кортикостероидными гормонами позволяет существенно уменьшить нейропсихологический дефицит, улучшить обучение и социальную адаптацию пациентов.

Библиография

1. Гасто Г. Терминологический словарь по эпилепсии. — 1975. — Часть 1. — С. 63.
2. Зенков Л.Р. Бессудорожные эпилептические энцефалопатии с психиатрическими, коммуникативными и поведенческими расстройствами // Вестник эпилептологии. — 2004. — №2. — С. 7-11.
3. Зенков Л.Р. Непароксизмальные эпилептические расстройства // М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 278 с.
4. Калинин А.П., Котов С.В., Рудакова И.Г. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях. — М.: МИА, 2009. — С. 410-454.
5. Карлов В.А. Эпилептическая энцефалопатия // Журн. неврол. психиатр. — 2006. — Т. 106(2). — С. 4-12.
6. Карлов В.А., Гнездицкий В.В. Бифокальная атипичная роландическая эпилепсия с апраксией языка // Журн. неврол. психиатр. — 2004. — Т. 104 (12). — С.4-9.
7. Кроуфорд П., Холл У., Чепел Б., Коллингс Д., Стюарт А. Аналоги оригинальных препаратов для лечения эпилепсии: безопасно ли их применение? // Журн. неврол. психиатр. — 2001. — Т. 101(10). — С. 29-31.
8. Крыжановский Г.Н. Пластичность в патологии нервной системы // Журн. неврол. психиатр. — 2001. — Т. 101(2). — С. 4-7.
9. Мухин К.Ю. Доброкачественные эпилептиформные нарушения детского возраста и их специфичность // К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин, Л.Ю. Глухова / Эпилепсия: атлас электро-клинической диагностики. — М.: Альварес Паблишинг, 2004. — С. 277-288.
10. Мухин К.Ю. Идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами — особая форма эпилепсии в детском возрасте // Рус. жур. дет. невро. — 2009. — Т. 4(2). — С. 3-19.
11. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Петрухин А.С., Юхалина Н.С., Гаман О.В. Диагностические критерии синдрома атипичной доброкачественной парциальной эпилепсии детского возраста // Журн. неврол. психиатр. — 2001. — Т. 101(1). — С. 13-21.
12. Мухин К.Ю., Головтеев А.Л. Приобретенный эпилептический лобный синдром // Рус. жур. дет. невро. — 2008. — Т. 3(1). — С. 21-29.
13. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Боровиков К.С., Петрухин А.С. Фокальная эпилепсия детского возраста со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами на ЭЭГ (ФЭДСИМ-ДЭПД) (предварительные результаты) // Рус. жур. дет. невро. — 2010. — Т. 5. — №1. — С. 3-18.
14. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Кваскова Н.Е., Какаулина В.С., Кузьмич Г.В., Глухова Л.Ю., Чадаев В.А., Боровиков К.С. Эпилептический негативный миоклонус // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. — 2011. — Т. 3. — №2. — С. 15-21.
15. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Тысячина М.Д., Алиханов А.А., Петрухин А.С. Электро-клиническая характеристика больных симптоматической фокальной эпилепсией с феноменом билатеральной синхронизации на ЭЭГ // Рус. жур. дет. невро. — 2006. — Т. 1(1). — С. 6-17.
16. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Миронов М.Б., Холин А.А., Глухова Л.Ю., Пилия С.В., Волкова Э.Ю., Головтеев А.Л., Пылаева О.А. Эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом медленного сна: диагностические критерии, дифференциальный диагноз и подходы к терапии. — Москва, 2005. — 32 с.
17. Ноговицын В.Ю., Нестеровский Ю.Е., Осипова Г.Н., Сандуковская С.И., Калинина Л.В., Мухин К.Ю. Полиморфизм электроэнцефалографического паттерна доброкачественных эпилептиформных нарушений в детстве // Журн. неврол. психиатр. — 2004. — Т. 104(10). — С. 48-56.
18. Петрухин А.С. Биологическое развитие нервной системы // В кн.: ред. А.С. Петрухин / Неврология детского возраста. — М.: Медицина, 2004. — С. 32-70.
19. Тысячина М.Д., Мухин К.Ю., Кузина Н.Ю., Барлетова Е.И., Морозов Д.В., Какаулина В.С., Петрухин А.С. Эпилептические приступы при синдроме трисомии X (описание случая) // Рус. жур. дет. невро. — 2009. — Т. 4. — Вып. 4. — С. 38-47.
20. Усачева Е.Л. Клинико-нейропсихологическое исследование психосоциальной дезадаптации детей при эпилепсии: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998.
21. Aarts J.H.P., Binnie C.D., Smit A.M., Wilkins A.J. Selective cognitive impairment during focal and generalized epileptiform EEG activity // Brain. — 1984. — V. 107. — P. 293-308.
22. Beaumanoir A., Andermann F., Chauvel P., Mira L., Zifkin B. Frontal seizures and epilepsies in children. — London, John Libbey Eurotext, 2003. — 231 p.
23. Beaumanoir A., Bureau M., Deonna T., Mira L., Tassinari C.A. Continuous spikes and waves during slow sleep. Electrical status epilepticus during slow sleep. Acquired epileptic aphasia and related conditions. — London, John Libbey, 1995. — 261 p.
24. Binnie C.D. Significance and management of transitory cognitive impairment due to subclinical EEG discharges in children // Brain Dev. — 1993. — V. 15/1. — P. 23-30.

25. Bova S., Granocchio E., Termine C., Tebaldi C., Veggiotti P., Lannzi G. Continuous spike and wave activity during slow sleep and acquired epileptic frontal syndrome: long-term outcome in two patients // In: Eds: A. Beaumanoir, F. Andermann, P. Chauvel, L. Mira, B. Zifkin / Frontal seizures and epilepsies in children. — London, John Libbey, 2003. — P. 223-225.
26. Buzatu M., Bulteau C., Altuzarra C., Dulac O., Van Bogaert P. Corticosteroids as treatment of epileptic syndromes with continuous spike-waves during slow-wave sleep // *Epilepsia*. — 2009. — V. 50. — Suppl 7. — P. 68-72.
27. Cavazzuti G.B., Cappella L., Nalin A. Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children // *Epilepsia*. — 1980. — V. 21. — P. 43-55.
28. Chez M. Clinical spectrum of patients referred for Landau-Kleffner Syndrome previously diagnosed with PDD or autism // *Annals of Neurology*. — 1996. — V. 44. — P. 114.
29. De Negri M. The maturational development of the child: developmental disorders and epilepsy // In: Eds.: A. Beaumanoir, M. Bureau, T. Deonna, L. Mira, C.A. Tassinari / Continuous spikes and waves during slow sleep. Electrical status epilepticus during slow sleep. Acquired epileptic aphasia and related conditions — London, John Libbey. — 1995. — P. 3-8.
30. Doose H. EEG in childhood epilepsy. — Hamburg, John Libbey, 2003. — P. 191-243.
31. Doose H. Symptomatology in children with focal sharp waves of genetic origin // *Eur. J. Pediatr.* — 1989. — V. 149. — P. 210-215.
32. Doose H., Baier W.K. Benign partial epilepsy and related conditions: multifactorial pathogenesis with hereditary impairment of brain maturation // *Eur. J. Pediatr.* — 1989. — V. 149. — P. 152-158.
33. Doose H., Neubauer B.A., Petersen B. The concept of hereditary impairment of brain maturation // *Epileptic Disorders*. — 2000. — V. 2. — Suppl. 1. — P. 45-49.
34. Duarte S., Duarte A., Monteiro J.P. et al. Epilepsy and epileptiform abnormalities in a population of children with autism spectrum disorders // Fifty years of Landau-Kleffner Syndrome, Alden Biesen, Belgium. — November, 2-4. — 2007.
35. Dulac O., Alvarez J.C. Bioequivalence of a new sustained-release formulation of sodium valproate, valproate modified-release granules, compared with existing sustained-release formulations after once- or twice-daily administration // *Pharmacotherapy*. — 2005. — V. 25(1). — P. 35-41.
36. Echenne B., Cheminal R., River F. Epileptic electroencephalographic abnormalities and developmental dysphasias: a study of 32 patients // *Brain Dev.* — 1992. — V. 14. — P. 216-225.
37. Fejerman N., Caraballo R.H. Benign focal epilepsies in infancy, childhood and adolescence. — J.L., UK, 2007. — P. 185-187.
38. Fejerman N., Di Blasi A.M. Status epilepticus of benign partial epilepsies in children: report of two cases // *Epilepsia*. — 1987. — V. 28. — P. 351-355.
39. Fowler C.G., Kile J.E., Hecox K.E. Electrical status epilepticus in slow wave sleep: prospective case study of a cortical hearing impairment // *J. Am. Acad. Audiol.* — 2001. — V. 12(4). — P. 174-182.
40. Gerstmann J. Fingeragnosie: Eine umschriebene Störung der Orientierung am eigenen Körper // *Wiener Klinische Wochenschrift*. — 1924. — V. 37. — P. 1010-1012.
41. Gobbi G., Boni A., Filippini M. Rolandic epilepsy and related syndromes: a spectrum? // *Epilepsia*. — 2002. — V. 43. — Suppl. 8. — P. 32.
42. Guerrini R., Genton P., Bureau M. и соавт. Multilobar polymicrogria, intractable drop attack seizures, and sleep-related electrical status epilepticus // *Neurology*. — 1998. — V. 51. — P. 504-512.
43. Hadjipanayis A., Hadjichristoulou C., Youroukos S. Epilepsy in patients with cerebral palsy // *Dev. Med. Child Neurol.* — 1997. — V. 39. — P. 659-663.
44. Holthausen H., Teixeira V.A., Tuxhorn I. и соавт. Epilepsy surgery in children and adolescents with focal cortical dysplasia // In: I. Tuxhorn, H. Holthausen, H-E Boenigk / Pediatric epilepsy syndromes and their surgical treatment. — London, J.L., 1997. — P. 199-215.
45. Johnston M.V. Clinical disorders of brain plasticity // *Brain Dev.* — 2004. — V. 26(2). — P. 73-80.
46. Kagan-Kushnir T., Roberts S.W., Snead O.C. Screening electroencephalograms in autism spectrum disorders: evidence-based guideline // *J. Child Neurol.* — 2005. — V. 20(3). — P. 240.
47. Kim H.L., Donnelly J.H., Tournay A.E. et al. Absence of seizures despite high prevalence of epileptiform EEG abnormalities in children with autism monitored in a tertiary care center // *Epilepsia*. — 2006. — V. 47(2). — P. 394-398.
48. Kylliäinen A., Heinonen H., Nieminen P., Eriksson K. Occipital CSWS and visual agnosia // 7th European Congress on Epileptology. — Helsinki, 2006. — P. 123.
49. Landau W.M., Kleffner F. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children // *Neurology*. — 1957. — V. 7. — P. 523-530.
50. Luders H.-O., Noachtar S. Atlas and classification of electroencephalography. — 2000. — 208 p.

51. Mantovani J.F. Autistic regression and Landau-Kleffner syndrome: progress or confusion? // *Developmental Medicine & Child Neurology* — 2000. — V. 42. — P. 349-353.
52. Morrell F., Whisler W.W., Smith M.C. et al. Landau-Kleffner syndrome. Treatment with subpial intracortical transaction // *Brain*. — 1995. — V. 118. — P. 1529-1546.
53. Morris H.H., Luders H-O., Lesser R.P., Dinner D.S., Hahn J. Transient neuropsychological abnormalities (including Gerstmann's syndrome) during cortical stimulation // *Neurology (Cleveland)*. — 1984. — V. 34. — P. 877-883.
54. Nass R., Gross A., Devinsky O. Autism and autistic epileptiform regression with occipital spikes // *Developmental Medicine & Child Neurology*. — 1998. — V. 40. — P. 453-458.
55. Parkinson G.M. High incidence of language disorder in children with focal epilepsies // *Dev. Med. Child. Neurol.* — 2002. — V. 44. — P. 533-537.
56. Roulet E., Deonna T., Despland P.A. Prolonged intermittent drooling and oromotor dyspraxia in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes // *Epilepsia*. — 1989. — V. 30. — P. 564-568.
57. Roulet-Perez E., Davidoff V., Despland P.A., Deonna T. Mental and behavioral deterioration with epilepsy and CSWS: acquired epileptic frontal syndrome // *Dev. Med. Child. Neurol.* — 1993. — V. 8. — P. 661-674.
58. Scheffer I., Jones L., Pozzebon M. et al. Autosomal dominant rolandic epilepsy and speech dyspraxia: a new syndrome with anticipation // *Ann. Neurol.* — 1995. — V. 38/4. — P.633-642.
59. Schwab R.S. A method of measuring consciousness in petit mal epilepsy // *J. Nervous Mental Dis.* — 1939. — V.89. — P. 690-691.
60. Sutula T.P. Mechanisms of epilepsy progression: current theories and perspectives from neuroplasticity in adulthood and development // *Epilepsy Res.* — 2004. — V. 60(2-3). — P.161-171.
61. Tuchman R. Autistic regression and epilepsy // *Fifty years of Landau-Kleffner Syndrome*, Alden Biesen, Belgium. — November, 2-4. — 2007.
62. Tuchman R.F., Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates // *Pediatrics*. — 1997. — V. 99. — P. 560-566.
63. Van Hirtum-Das M., Licht E.A., Koh S. et al. Children with ESES: variability in the syndrome // *Epilepsy Research*. — 2006. — V.70. — Suppl. 1. — P. 248-258.
64. Veggiotti P., Bova S., Granocchio E. и соавт. Acquired epileptic frontal syndrome as long-term outcome in two children with CSWS // *Neurophysiol. Clin.* — 2001. — V. 31. — P. 387-397.
65. Volkmar F.R., Rutter M. Childhood disintegrative disorder: results of the DSM-IV autism field trial // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*. — 1995. — V. 34(8). — P. 1092-1095.