

СИНДРОМ ГЕМИКОНВУЛЬСИВНЫХ ПРИСТУПОВ, ГЕМИПЛЕГИИ И ЭПИЛЕПСИИ (СИНДРОМ ННЕ) (ЛЕКЦИЯ)

К.Ю. Мухин¹, М.Ю. Бобылова¹, А.Ф. Долинина², О.А. Пылаева¹

HEMICONVULSION-HEMIPLEGIA-EPILEPSY SYNDROME (HNE SYNDROME) (A LECTURE)

K.Yu. Mukhin¹, M.Yu. Bobylova¹, A.F. Dolinina², O.A. Pylaeva¹

¹ — Институт детской неврологии и эпилепсии имени Святого Луки (Москва)

² — Челябинская областная детская клиническая больница

Синдром гемиконвульсивных приступов, гемиплегии и эпилепсии (синдром ННЕ) представляет собой полиэтиологическое заболевание, дебютирующее в детском возрасте и характеризующееся триадой признаков: 1) продолжительными судорожными приступами (обычно на фоне температуры), захватывающими половину тела (гемиконвульсии); 2) остро возникающим сразу после приступов гемипарезом (на стороне судорог); 3) последующим развитием симптоматической фокальной эпилепсии. Авторы подробно рассматривают различные аспекты заболевания, включая этиологию и патогенез, диагностические критерии и дифференциальный диагноз, а также подходы к терапии (профилактика и лечение заболевания) и прогноз.

Ключевые слова: эпилепсия, синдром гемиконвульсивных приступов, гемиплегии и эпилепсии (синдром ННЕ), этиология, патогенез, диагноз, лечение.

Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome (HNE syndrome) — polyetiologic disease, with onset in childhood, characterized by the triad of symptoms: 1) prolonged convulsive seizures (usually on background of fever), involving one half of the body (hemiconvulsions); 2) acute hemiparesis occurring immediately after seizures (on the side of convulsions); 3) symptomatic focal epilepsy, occurring in the sequel. The authors discuss in detail different aspects of the disease, including etiology, pathogenesis, diagnostic approaches, differential diagnosis, and approaches to treatment (including prevention and therapy of the disease) and outcome.

Key words: epilepsy, hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome (HNE syndrome), etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment.

Определение. Синдром гемиконвульсивных приступов, гемиплегии и эпилепсии (синдром ННЕ) представляет собой полиэтиологическое заболевание, дебютирующее в детском возрасте и характеризующееся триадой признаков:

- 1) продолжительными судорожными приступами (возникающими обычно на фоне температуры), захватывающими половину тела (гемиконвульсии);
- 2) гемипарезом (на стороне судорог), остро возникающим сразу после приступов;
- 3) последующим развитием симптоматической фокальной эпилепсии.

Синонимы: «syndrome of hemiconvulsions, hemiplegia and epilepsy» — «ННЕ синдром».

История. Современное клиническое описание данного заболевания было дано руководителем Марсельской эпилептологической клиники Н. Gastaut и соавторами в 1957

году, которые и предложили название — синдром ННЕ.

Этиология и патогенез. Этиология синдрома ННЕ до конца неясна. По-видимому, состояние имеет полиэтиологическое происхождение.

- *гипотеза нейроинфекции* (Pierre Marie, 1885): вирусный энцефалит, в частности, герпетический (Panayiotopoulos C.P., 2002). Японские исследователи описывали развитие ННЕ синдрома у девочки на фоне двойной инфекции (*varicellazoster* и вирус *Epstein-Barr*). Отмечено повышение в плазме крови уровней интерлейкинов-2 и 6, ФНО α-типа и фактора воспалительной эндотелиальной активации Е-селектина (Wakamoto H. и соавт., 2002). Однако чаще лихорадка развивается на фоне банальной ОРВИ, изменения в спинномозговой жидкости, характерные для

нейроинфекций, отсутствуют (Chauvel P, Dravet Ch., 2005).

- В единичных случаях синдром ННЕ развивается после *черепно-мозговой травмы* или *острых нарушений мозгового кровообращения* (у детей это обычно артерио-венозные мальформации) (Arzimanoglou A. и соавт., 2004).
- Индийские специалисты описывают случай ННЕ синдрома у непальской девочки 9 лет с *наследственным дефицитом протеина S* и развитием инфаркта в бассейне левой средней мозговой артерии. На фоне лихорадки, вызванной острым гастроэнтеритом, возник статус правосторонних гемиконвульсивных эпилептических приступов с формированием перманентного гемипареза, а затем — резистентной эпилепсии (Mondal R.K. и соавт., 2006).
- *Генетическая теория.* S. Yamazaki и соавт. (2011) описали случай ННЕ у 5-летней японской девочки после инфекции, вызванной парвовирусом B19. МРТ через 2 дня после эпилептического статуса выявила атрофию мозжечка и гиперинтенсивность в левой гемисфере в T2-режиме. На МР-ангиографии через 7 дней обнаружена облитерация проксимальной части левой средней мозговой артерии в острой фазе. Однако эти данные не подтвердились при церебральной ангиографии, проведенной через 25 ч после МР-ангиографии. Генетический анализ показал гетерозиготное состояние по мутации S218L в гене CACNA1A. Эта мутация отвечает за развитие семейной гемиплегической мигрени. По мнению авторов, вазоспазм мышц церебральных сосудов с возможным снижением функциональной активности коры может вызывать гемиконвульсивные приступы и гемиплегию. Lee C. (2006) приводит описание случая ННЕ у ребенка с глютаровой ацидурией.
- S. Auvin, V. Bellavoine (2012) проанализировали данные о случаях ННЕ за 20 лет. Авторы выявили у большинства пациен-

тов аномалии мозолистого тела, которые, вероятно, предшествовали эпилептическому статусу. Авторы выдвигают гипотезу, согласно которой к поражению одной гемисферы при эпилептическом статусе предрасполагают *аномалии мозолистого тела*.

- В большинстве «*идиопатических*» случаев ННЕ этиологический фактор установить не удастся. Такие случаи расцениваются как имеющие вероятно «генетическую предрасположенность» (Chauvel P, Dravet Ch., 2005).

В настоящее время **выделяют два варианта ННЕ.**

1 вариант: симптоматический — возникает в результате поражения мозга разной этиологии — в результате менингита, субдуральной гематомы, перинатальной и пренатальной патологии, травмы, наследственного дефицита S-белка и глютаровой ацидурии.

2 вариант: идиопатический, при нем не выявляют специфических причин.

Патогенез синдрома ННЕ включает последовательно следующие стадии:

- длительные (более 30 мин) гемиконвульсивные приступы (фокальный эпилептический статус) на фоне лихорадки;
- ингибирование ГАМК-эргических рецепторов, высвобождение возбудимых нейромедиаторов (прежде всего, глутамата);
- активация N-метил-D-аспартатных рецепторов (NMDA);
- внутриклеточный приток ионизированного кальция;
- активация липаз и протеаз;
- повреждения митохондрий (Young G.B., 2006);
- развитие отека мозга, который может быть как диффузным, так и затрагивать лишь одну гемисферу (Panayiotopoulos C.P., 2002);
- купирование приступов и разрешение отека;
- остаточные явления в виде выраженной атрофии («церебральная гемиатрофия»

по терминологии Tan N., Urich H., 1984);

- перманентный контралатеральный гемипарез, симптоматическая фокальная эпилепсия.

У пациентов с ННЕ семейный анамнез по эпилепсии и фебрильным судорогам отягощен в 22% случаев. В анамнезе встречаются фебрильные судороги, синдром генерализованной эпилепсии с фебрильными судорогами плюс, синдром Драве (Chauvel P., Dravet Ch., 2005).

Патоморфология. Фокальная эпилепсия после перенесенного фебрильного эпилептического статуса развивается в результате локальной церебральной атрофии. В большинстве случаев развивается мезиальный височный склероз, точнее — склероз гиппокампа (С.Х. Гатаулина и соавт., 2008; Baram T.Z., Schinnar Sh., 2002). Морфологические изменения в острой стадии (в период эпилептического статуса) включают отек мозга, участки геморрагического некроза и нейрональной дегенерации (Auvin S., 2007). Хроническая стадия характеризуется атрофией, формированием кист и очагов демиелинизации (van Toorn R., 2012).

Гистологические исследования выявляют множественные микротромбозы и атрофические изменения («кортикальный ламинарный склероз») в 3-м и 5-м слоях коры больших полушарий головного мозга, преимущественно, поля H1 гиппокампа (Young G.B., 2006).

При синдроме ННЕ атрофические изменения могут захватывать не только височный палеокортекс, но и новую кору, распространяясь на всю гемисферу, а также мозжечок, таламус и другие подкорковые структуры (Chauvel P., Dravet Ch., 2005).

Распространенность. За последние 20 лет в развитых странах заболеваемость синдромом ННЕ снизилась (Arzimanoglou A. соавт., 2004). Это связано с разработкой мероприятий по оказанию помощи детям с длительными эпилептическими приступами и эпилептическим статусом (Карлов В.А.,

2003). В развивающихся странах, где отсутствуют медикаменты для купирования эпилептического статуса и не налажена служба неотложной помощи, синдром ННЕ не является раритетом. R Van Toorn и соавт. (2012) сообщают о 8 случаях ННЕ, зарегистрированных за 2 года в Южной-Африканской Республике, указывая на важность ранних скорпомощных мероприятий при фокальном эпилептическом статусе для предотвращения ННЕ.

Распространенность синдрома ННЕ по данным разных авторов:

- Gastaut H. и соавт. (1959): 150 случаев
- Vivaldi J. (1976): 45 новых случаев
- Chauvel P., Dravet Ch. (2002): 37 случаев
- Chauvel P., Dravet Ch. (2005), обзорные данные разных авторов по распространенности синдрома ННЕ в Европе (на 10000 детей):
в 1967 г. — 7,77
в 1969 г. — 3,82
в 1978 г. — 1,64

Клиническая картина. Возраст дебюта заболевания (возникновение первого судорожного эпизода): от 5 мес. до 4 лет, 85% случаев — до 2-х лет (Arzimanoglou A. и соавт., 2004). Соотношение полов одинаковое, с незначительным преобладанием мальчиков. Заболевание возникает у неврологически здоровых детей, на фоне лихорадки неспецифической этиологии. Появляются гемиклонические судороги, причем нередко именно судороги являются первым проявлением гипертермии. Так, до приступа ребенок чувствует себя нормально, а после судорог температура тела оказывается повышенной. Приступы чаще развиваются во время сна (дневного или ночного), носят клонический характер, затрагивая, в основном, одну половину тела (гемиклонические). Перед приступом может отмечаться девиация глаз и головы или клонические компоненты происходят синхронно в виде подергивания головы и конечностей.

Chauvel P., Dravet Ch. (2005) выделяют 5

основных клинических признаков данных приступов:

1. Высокая продолжительность. Приступы обычно длятся более 30 мин, нередко — несколько часов и даже дней. Интенсивность клонических подергиваний может меняться, ослабевая и нарастая вновь.
2. Вариабельность топографии приступов. Гемиклонии могут превалировать в какой-либо одной конечности, лицевой мускулатуре, распространяться на другую сторону или даже менять сторону (альтернирующие гемиконвульсии).
3. Сознание при приступах может флуктуировать, но в большинстве случаев оно остается сохранным.
4. Вариабельность начала приступов. Приступы могут начинаться с поворота глаз и головы, клонических судорог в какой-либо одной конечности, с обеих сторон, и лишь по мере развития судорог они все более приобретают гемиклонический характер, нередко в виде асинхронных подергиваний.
5. Выраженность вегетативных проявлений при длительных приступах: гипервентиляция, диспноэ, сердечная аритмия, цианоз.

Часть приступов не проходит самостоятельно, требуются мероприятия по их купированию. Немедленно после ликвидации приступов у ребенка становится заметным гемипарез. По данным обследования большого количества детей, перенесших фебрильные судороги, Vivaldi J. (1976) установил, что при продолжительности приступов более 24 ч гемипарез развивается почти в 100% случаев; при продолжительности 5 ч и более — в 75%, а при длительности приступов менее 5 ч — лишь у 9% больных.

Перманентный гемипарез после гемиклонических судорог следует констатировать, если его клинические признаки сохраняются через 7 дней после окончания приступа. До этого срока речь может идти о парезе Тодда. Гемипарез носит центральный

характер. В первые дни мышечный тонус на стороне пареза может быть низким, а позже появляется отчетливая спастическая гипертония, сопровождающаяся пирамидными симптомами (анизорефлексия, патологические рефлексии, синкинезии, клонусы). Гемипарез обычно неравномерный, в большей степени страдают мышцы проксимальной части руки и лица. Примерно в 20% случаев гемипарез может постепенно исчезать в течение 1-12 мес. после приступа, однако, всегда сохраняются отчетливые признаки пирамидной недостаточности на этой стороне (Arzimanoglou A. и соавт., 2004).

Развитие эпилепсии (повторных непровоцируемых приступов) спустя определенное время после острого эпизода. По данным Roger G. и соавт. (1982), эпилепсия развивается у 75% пациентов, перенесших длительные гемиклонические судороги с последующим гемипарезом. Повторные приступы могут возникать через 1-20 лет после эпизода гемиконвульсий, но в 85% случаев этот интервал не превышает 3 лет (Arzimanoglou A. и соавт., 2004; Vivaldi J., 1976). Средний интервал между дебютом гемиклонических приступов и началом эпилепсии составляет 5,6 лет (Chauvel P., Dravet Ch., 2005).

Типы эпилептических приступов при ННЕ синдроме: фокальные моторные и аутомоторные, вторично-генерализованные, реже — псевдогенерализованные.

В клинической картине у детей преобладают фокальные моторные и псевдогенерализованные приступы, а у подростков и взрослых — сложные фокальные (главным образом, аутомоторные).

Фокальные моторные клонические приступы локализованы в паретичных конечностях. Они могут распространяться по типу «джексоновского марша» с «восходящим» или «нисходящим» течением; при этом судорогам нередко предшествует соматосенсорная аура. У 11% больных в наблюдении

Chauvel P., Dravet Ch. (2005), был отмечен симптомокомплекс кожевниковской эпилепсии (фокальные моторные, вторично-генерализованные приступы и постоянный эпилептический миоклонус). В некоторых случаях фокальные моторные приступы провоцируются внезапным звуковым раздражителем, дотрагиванием, движением рукой. Такого рода провокация фокальных приступов наблюдается обычно при «симптоматическом варианте» ННЕ.

Сложные фокальные приступы, обычно аутомоторные, характерные для старшей возрастной категории детей, а также для подростков и молодых взрослых. Они характеризуются внезапным застыванием пациентов с широко раскрытыми глазами («staring») и появлением автоматизмов (чаще оро-алиментарных или жестовых). Данным приступам может предшествовать аура. Характерна аура страха: внезапный немотивированный страх, сопровождающийся психомоторным возбуждением (дети подбегают к родителям, обхватывают их, утыкаются лицом в грудь), ознобоподобным тремором, криком. При этом возникают покраснение лица, мидриаз, гипергидроз.

Вторично-генерализованные приступы при синдроме ННЕ возникают из фокальных моторных пароксизмов, после различных типов ауры, а также абсолютно внезапно. Нередко предшествуют фокальные версивные приступы: поворот глаз и головы контралатерально очагу.

У дошкольников чаще встречаются псевдогенерализованные приступы: атипичные абсансы, эпилептический миоклонус, атонические приступы.

По данным Chauvel P., Dravet Ch. (2005), у пациентов с синдромом ННЕ отмечалось сочетание эпилептических приступов: 2х типов — у 49% пациентов, 3х типов — у 24%, 4 типов — у 3%. Таким образом, преобладали полиморфные приступы. По данным Gastaut H. и соавт. (1959), Roger J. и соавт. (1982), у пациентов старшего возраста и при «позднем дебюте» эпилепсии (через 10-20

лет после острого эпизода) преобладает клиника височной эпилепсии, а среди эпилептических приступов — сложные фокальные. Случаи с «поздним дебютом» также отличаются злокачественным течением и резистентностью к терапии.

Для синдрома ННЕ характерна высокая частота приступов, нередко до многократных в течение суток. Возможно и циклолептическое течение заболевания: период серийных приступов в течение нескольких дней или недель сменяется периодом урежения или полного отсутствия приступов, продолжающегося также несколько дней или недель. Эпилептический статус (чаще фокальных моторных приступов) констатируется в 10% случаев (Roger J. и соавт., 1982).

Исследование неврологического статуса при синдроме ННЕ. Наиболее «ярким» симптомом является *центральный гемипарез*, обычно не достигающий степени полной плегии. Парез максимально выражен в проксимальных отделах руки, а также в лицевой мускулатуре, что отличает его от гемипареza при детском церебральном параличе (Arzimanoglou A. и соавт., 2004). Характерна сухожильная гиперрефлексия с анзорефлексией, появление патологических рефлексов на стороне пареза; вместе с тем, выраженного повышения мышечного тонуса обычно не наблюдается. Степень гемипареza может несколько уменьшаться в течение 12 мес. после острого эпизода, затем выраженность моторного дефицита остается практически постоянной (Arzimanoglou A. и соавт., 2004). В исследовании Chauvel P., Dravet Ch. (2005) при синдроме ННЕ легкий гемипарез диагностирован в 18% случаев, умеренный — 56%, тяжелый — 24%; у остальных пациентов отмечалась пирамидная недостаточность без явлений пареза. У 54% пациентов гемипарез сочетался с легкой мышечной гемигипотрофией.

При поражении доминантной гемисферы одновременно с появлением гемипареza описано развитие *моторной афазии*

(Panayiotopoulos C.P., 2002). Проводниковые *расстройства чувствительности* возникают в 24% случаев, *нарушение координации* — 10%, *гемианопсия* — 16%, *атрофия зрительных нервов* — 8% (Chauvel P., Dravet Ch., 2005).

Когнитивные нарушения той или иной степени выраженности констатируются в подавляющем большинстве случаев. Отчетливый интеллектуальный дефицит формируется примерно у 1/3 больных (35% — по данным Chauvel P., Dravet Ch., 2005), преимущественно, при симптоматическом варианте синдрома ННЕ. Высокая частота эпилептических приступов и постоянная продолженная эпилептиформная активность на ЭЭГ могут приводить к «углублению» гемипареза и значительному нарастанию когнитивных нарушений. Данная закономерность сближает синдром ННЕ с «классическими» эпилептическими энцефалопатиями детского возраста.

Электроэнцефалографическое исследование. ЭЭГ в *остром икctalном периоде*: во время длительных гемиконвульсий регистрируется высокоамплитудная медленно-волновая активность частотой около 3 Гц, чередующаяся со спайками, острыми волнами; периодически образуя пик-волновые комплексы. Амплитуда патологических ЭЭГ-паттернов выше, а спайковый компонент более выражен на стороне пораженной гемисферы (Panayiotopoulos C.P., 2002). Данные паттерны могут чередоваться с эпизодами быстрой активности и уплощения записи («electro-decremental event»).

ЭЭГ в *интерикctalном периоде повторных непровоцируемых приступов*. Основная активность фона, как правило, сохранна. Может наблюдаться снижение амплитуды и некоторое замедление альфа ритма на стороне пораженной гемисферы. Эпилептиформная активность представлена, преимущественно, мультирегиональными изменениями — 70% случаев; причем у 11% больных в исследовании Chauvel P., Dravet Ch. (2005) наблюдалось 5 независимых очагов! Авторы отмечают преобладание эпилепти-

формной активности в височных и теменно-затылочных отведениях от пораженной гемисферы. При наличии псевдогенерализованных приступов, доминируют диффузные разряды пик-волновой активности. Билатеральные ЭЭГ-паттерны, как правило, асимметричны с более высокой амплитудой со стороны «здоровой» гемисферы (ипсилатерально парезу) (Arzimanoglou A. и соавт., 2004). Этот феномен обусловлен общим снижением биоэлектрической активности от пораженной гемисферы (Salih M.A., 1998). При неблагоприятном течении заболевания формируется ЭЭГ-паттерн постоянной продолженной региональной эпилептиформной активности.

Патологическая медленно-волновая активность обычно представлена продолженным региональным замедлением над пораженной гемисферой (контралатерально парезу) с преобладанием в задних или височных отведениях (Chauvel P. и соавт., 1991). Нередко в структуре высокоамплитудного тета- или дельта-замедления регистрируются низкоамплитудные спайки или острые волны.

Методы нейровизуализации. Изменения при нейровизуализации констатируются в большинстве случаев синдрома ННЕ. По данным Chauvel P., Dravet Ch. (2005), у 8% больных результаты МР-исследования нормальные, главным образом, при идиопатическом варианте.

Tanaka Y. и соавт. (1994) выявили при СPECT-исследовании больных синдромом ННЕ гиперперфузию в остром периоде, которая в последующем сменялась гипоперфузией.

Основной нейровизуализационный признак синдрома ННЕ — церебральная *гемиатрофия* (Tan N., Urich H., 1984; Soffer D. и соавт., 1986; Osborn A.G. и соавт., 2004). Локальная атрофия захватывает, преимущественно, височный палеокортекс (мезиальный височный склероз) (Baram T.Z., Schinnar Sh., 2002), а также мозжечок, таламус и подкорковые ядра (Salih M.A., 1997). У 27% больных наблюдается унилатеральная

вентрикуломегалия на стороне атрофии (Chauvel P., Dravet Ch., 2005). При симптоматическом варианте (например, MELAS синдром), когда синдром ННЕ возникает в результате ишемического инсульта, атрофический процесс развивается в зоне кровоснабжения определенного сосудистого бассейна (Osborn A.G. и соавт., 2004).

В единичных случаях возможны атипичные варианты — «dual pathology» (двойная патология). Bahi-Buisson N. и соавт. (2005) описывают случай ННЕ синдрома у 13-летнего мальчика с левосторонними фебрильными гемиконвульсиями и развитием цитотоксического отека с последующей правополушарной церебральной гемиатрофией на МРТ. Спустя 6 мес. от дебюта заболевания у мальчика стали отмечаться правосторонние (!) гемиклонические приступы, а повторное высокоразрешающее МРТ выявило фокальную кортикальную дисплазию в левой лобной области.

Auvin S. и соавт. (2007) провели анализ изменений на МРТ и патоморфологических изменений в мозге у больных синдромом ННТ. Freeman J.L. (2002), суммировали ранние изменения на МРТ у детей с ННЕ. Toldo I. и соавт. (2007) описали случай синдрома ННЕ у мальчика 2 лет 9 мес. с длительными гемиконвульсиями и правосторонним гемипарезом, развившимся после эпилептического статуса. На 7 сутки заболевания при проведении высокоразрешающего МРТ в T2-режиме были выявлены изменения в белом веществе левого полушария. Через 1 мес. возникли выраженные глиозные изменения и кортикальная атрофия. Таким образом, на ранней стадии заболевания при МРТ следует принимать во внимание изменения в T2-режиме для установления точного диагноза. R. Hiremath и соавт. (2012) также подчеркивают важность МРТ-изменений в T2-режиме в первые дни заболевания.

Диагноз. При установлении диагноза синдрома ННЕ необходимо иметь в виду два момента. Во-первых, диагноз может быть установлен только после присоединения повторных непровоцируемых приступов. Острый эпизод с длительными фебрильными

гемиклоническими судорогами и развитием гемипареза — это еще не синдром ННЕ. Только при возникновении повторных приступов диагностируется ННЕ. Таким образом, с момента перенесенного острого эпизода до установления диагноза синдрома гемиконвульсивных приступов, гемиплегии и эпилепсии, проходит несколько лет.

Во-вторых, во всех случаях возникновения острой гемиплегии после эпилептического статуса с последующим присоединением повторных приступов следует исключать «симптоматический характер» заболевания, то есть наличие органического церебрального субстрата. Как было указано выше, симптоматический вариант ННЕ может быть вызван опухолью головного мозга, нейроинфекцией, патологией мозговых сосудов, митохондриальными заболеваниями (MELAS синдром) и др. В этом случае в диагнозе должно быть отражено основное заболевание, которое привело к развитию синдрома гемиконвульсивных приступов, гемиплегии и эпилепсии.

Диагноз синдрома ННЕ устанавливается на основании анамнестических и клинических данных, а верифицируется при проведении нейровизуализации. Результаты ЭЭГ мало специфичны и лишь подтверждают эпилептический характер присоединившихся приступов.

Опорные диагностические критерии заболевания:

- 1) внезапное развитие в младенческом возрасте эпилептического статуса гемиконвульсивных приступов (или единичного длительного приступа), чаще на фоне температуры с последующим появлением стойкого центрального гемипареза;
- 2) присоединение, обычно спустя несколько лет после острого эпизода, повторных непровоцируемых эпилептических приступов, частых, полиморфных, резистентных к терапии;
- 3) наличие при нейровизуализации проявлений «церебральной гемиатрофии» (Tan N., Urich H., 1984).

Таблица 1. Дифференциальный диагноз синдрома ННЕ и синдрома Кожевникова—Расмуссена (прогрессирующий очаговый энцефалит) (Panayiotopoulos C.P, 2005).

Клиника / Синдром	Синдром ННЕ	Синдром Кожевникова—Расмуссена (прогрессирующий очаговый энцефалит)
Типы приступов	фокальные, вторично—генерализованные, псевдогенерализованные	фокальные моторные клонические, вторично—генерализованные, эпилептический миоклонус
Полиморфизм приступов, ЭС	+	+
Острое начало с фокального ЭС	+	+
Гемипарез	+	+
Приступы резистентны к терапии	+	+
Стадийность течения	- Гемипарез постоянный сразу после острой фазы	+
Течение	Стационарное	Неуклонно прогрессирующее
Когнитивные нарушения	Разной степени выраженности	Тяжелые, нарастающие
Возникновение приступов с момента дебюта	«светлый промежуток» обязателен, несколько лет	«светлый промежуток» отсутствует
Частота приступов	Различная	Стабильно высокая
MPT	Непрогрессирующая гемиатрофия	Прогрессирующая атрофия при динамическом исследовании

Дифференцировать синдром ННЕ следует, прежде всего, с *детским церебральным параличом* (ДЦП), а также энцефалитом Кожевникова-Расмуссена (табл. 1). Основное отличие ДЦП от синдрома ННЕ — врожденный характер гемипареза, его преобладание в дистальных отделах конечностей, больше в кисти. Сложности дифференцировки могут возникнуть в редких случаях раннего дебюта гемипареза при синдроме ННЕ (в возрасте до 1 года) и недостаточных анамнестических данных (указание на эпилептический статус и острое развитие пареза). МРТ-исследование в большинстве случаев способно дифференцировать перинатальный характер поражения при ДЦП и специфическую церебральную гемиатрофию при синдроме ННЕ.

Профилактика и лечение. При синдро-

ме ННЕ возможно избежать формирования гемипареза и в дальнейшем — развития эпилепсии. Профилактика заключается в проведении мероприятий, препятствующих развитию длительных эпилептических приступов и эпилептического статуса.

Основные этапы предотвращения развития синдрома ННЕ при эпилептическом статусе (В.А. Карлов, 2003):

- Оказание доврачебной помощи в домашних условиях при повышении температуры и возникновении судорог,
- быстрый приезд скорой медицинской помощи,
- наличие медикаментов для моментального купирования приступов,
- правильная тактика ургентной помощи в стационаре.

Развитие высококвалифицированной медицинской помощи и применение современных лекарственных средств позволило в большинстве развитых стран свести к минимуму возникновение данного заболевания.

1 этап терапии синдрома ННЕ: купирование эпилептического статуса

Необходимо обучать родителей детей с ФС профилактике и купированию длительных приступов. Проблема заключается в том, что в подавляющем большинстве случаев длительные гемиконвульсии с развитием гемипареза возникают в качестве дебютного приступа у ребенка (Auvin S., 2012).

На доврачебном этапе необходимо физическое охлаждение пациента (понижение температуры воздуха в комнате, растирание тела водкой, уксусом и др.); применение антипиретиков (нурофен в суспензии в дозе 5–10 мг/кг каждые 6–8 ч, максимально до 300 мг/сутки, эфералган в ректальных свечах, растворимый аспирин, введение литических смесей внутримышечно: антипиретик + но-шпа + антигистаминный препарат).

Раннее и по возможности внутримышечное введение диазепама (реланиум, седуксен, валиум) в разовой дозе 0,25 мг/кг. Основным препаратом для купирования эпилептических приступов в домашних условиях является диазепам в ректальных тубах (Chauvel P., Dravet Ch., 2005), в РФ данная лекарственная форма до сих пор не зарегистрирована.

Врачебные мероприятия по купированию эпилептического статуса, проводимые бригадой скорой медицинской помощи. Их этапы отражены в таблице 2.

Симптоматическое лечение:

1. коррекция жизненно важных функций,
2. коррекция электролитных нарушений,
3. лечение отека мозга (дексаметазон 4 мг внутривенно каждые 6 ч или маннитол 1,0–1,5 г/кг внутривенно капельно со скоростью 60–80 капель в минуту).

Цель терапии: скорейшее купирование приступов, избежание отека мозга и последующей гемиатрофии.

Осложнения судорожного эпилептического статуса представлены в таблице 3.

С огромным сожалением и болью приходится констатировать, что большинство базовых препаратов для купирования эпилептического статуса в нашей стране недоступно, что, безусловно, снижает качество помощи данной категории пациентов.

Если все-таки эпилептический статус не был быстро купирован и развился гемипарез, что делать с данными пациентами дальше? В мировой литературе однозначного мнения по этому вопросу нет. С одной стороны, существует риск возникновения повторного эпилептического статуса и дальнейшего развития эпилепсии — синдрома ННЕ. С другой стороны, синдром ННЕ развивается не у 100% больных, перенесших судорожный эпилептический статус, и интервал с момента острого эпизода до присоединения повторных приступов, может составлять 5–10 и даже 20 лет (Chauvel P. и соавт., 1991). В связи с этим, существует точка зрения, что нет необходимости в длительном назначении АЭП, и рекомендуется лишь парентеральное введение бензодиазепинов (диазепам в ректальных тубах, реланиум, лоразепам) в случае возникновения повторного приступа (Baram T.Z., Schinnar Sh., 2002). Однако, с нашей точки зрения, риск развития эпилепсии после длительных судорожных приступов с гемипарезом достаточно высок, что само по себе оправдывает необходимость длительной терапии АЭП. Продолжительность терапии может составлять около 3 лет с последующей отменой в случае отсутствия повторения приступов и эпилептиформной активности на ЭЭГ. Длительное применение АЭП существенно снижает риск развития повторных длительных тяжелых приступов. Выбор препарата в данном случае остается за лечащим врачом.

Таблица 2. Врачебные мероприятия по купированию эпилептического статуса

Препарат	Разовая доза	Побочное действие	Примечания
Диазепам 2 мл = 10 мг	0,25 мг/кг, в/м или в/в ($V < 2$ мг/мин) Суточная доза: 20 мг для дошкольников	угнетение дыхания при передозировке	можно в домашних условиях
Депакин для инъекций	15 мг/кг 2000–2500 мг, 2 раза, интервал 12 ч	токсический гепатит (редко)	можно в домашних условиях
Лоразепам (лорафен) 1 мл = 4 мг	0,05-0,1 мг/кг, в/м медленно, 2 мг/мин, с интервалом 30 мин, не более 2 мг/сут у детей до 3 лет, не более 3-4 мг/сут после 3 лет	развитие толерантно- сти после 1–2 инъек- ций, редко: угнетение дыхания, артериаль- ная гипотензия	ПИТ
Мидазолам (дормикум)	0,15-0,2 мг/кг, в/в медленно, 2 мг/мин в/в капельно, 1 мг/кг/час, Не более 3 суток	угнетение дыхания, артериальная гипотензия	ПИТ
Фенитоин для инъек- ций (фосфенитоин) (5 мл = 250 мг)	+ физиологический р-р, 15-20 мг/кг, $V < 25$ мг/мин	остановка сердца, артериальная гипото- ния, флебосклероз	в РФ не зарегистрирован
Фенобарбитон (1 мл = 200 мг)	в/в до 1 года: 20 мг/кг, Старше 1 года: 15 мг/кг, $V =$ до 100 мг/мин	снижение сократи- тельной способности миокарда, угнетение дыхания, угнетение сознания, артериаль- ная гипотензия	в РФ не зарегистрирован
Оксибутират натрия (ГОМК) 1 мл 20% раствора = 200 мг	100–150 мг/кг $V = 400$ мг/мин	гипокалиемия	токсичен
Интубация, ИВЛ бар- битуровый наркоз — тиопентал (1 мл 2,5% р-ра = 25 мг)	в/в медленно, средняя доза: 100 мг, дополнительно + 25 мг в/в каждые 3 мин поддерживающая доза: 3 мг/кг в/в каждый час продолжительность не более 24 ч	снижение сократи- тельной способности миокарда, угнетение дыхания, артериаль- ная гипотензия, ток- сический гепатит и панкреатит, анафи- лактический шок	ОРИТ

Таблица 3. Осложнения судорожного эпилептического статуса
(по M.C. Walker, S. Shorvon (1996) с изменениями).

Кардиорестрикторные и вегетативные нарушения:

1. Артериальная гипотензия
2. Артериальная гипертензия
3. Сердечные аритмии и остановка сердца
4. Дыхательная обструкция
5. Отек легких
6. Аспирационная пневмония
7. Гипертермия

Метаболические нарушения:

1. Дегидратация
2. Гипогликемия
3. Острое нарушение функции почек
4. Острое нарушение функции печени
5. Острый панкреатит

Церебральные нарушения:

1. Гипоксически-метаболическое поражение мозга
2. Отек мозга и повышение внутричерепного давления
3. Атрофические изменения мозга, вызванные длительными судорогами
(преимущественно, поражение гиппокампа)
4. Геморрагический инсульт
5. Ишемический инсульт

Другие нарушения:

1. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови
2. Рабдомиолиз
3. Переломы конечностей
4. Присоединение инфекций

2 этап терапии синдрома ННЭ: лечение симптоматической фокальной эпилепсии. Препарат выбора — карбамазепин (тегретол) в дозе 15–30 мг/кг/сут и окскарбазепин (трилептал) в дозе 20–40 мг/кг/сутки 2 раза в сутки с 12-часовым интервалом. Эти препараты эффективны при изолированных аурах, фокальных моторных (включая гемиконвульсивные) и аутомоторных приступах.

Препараты второго выбора — вальпроаты (депакин, конвулекс). Применяется депакин хроносфера в дозе 900–2000 мг/сутки (30–70 мг/кг/сут). Препарат назначается 2 раза в сутки, в отдельных случаях — трижды в день с равными временными интервалами, но с меньшей промежуточной (дневной) дозой. Вальпроаты особенно эффективны при вторично-генерализованных и псевдогенерализованных приступах; при аутомоторных па-

роксизмах их эффект не высок. По мнению Bruni J. (1996), применение вальпроатов достоверно снижает риск возникновения эпилептического статуса у больных эпилепсией.

Препарат третьего выбора — топирамат (топамакс) — назначается с постепенным увеличением дозы до 100–400 мг/сутки (3–8 мг/кг/сутки) 2 раза в день. Особая эффективность топамакса отмечена при вторично-генерализованных судорожных приступах и фокальных моторных приступах (К.Ю. Мухин и соавт., 2008).

При неэффективности базовых препаратов применяется политерапия:

- 1) карбамазепин + вальпроаты,
- 2) вальпроаты + топирамат,
- 3) карбамазепин + топирамат.

Резервные препараты при политерапии: Лакосамид (вимпат) применяется у де-

тей, начиная с 16 лет, и у взрослых. Средние дозировки — 200-400 мг/сут в 2 приема. Необходима титрация дозы (как и при назначении топамакса и ламиктала). Вимпат высокоэффективен (особенно в комбинации с вальпроатами) в купировании фокальных сенсорных, моторных и вторично-генерализованных приступов.

Леветирацетам (кепра) назначается в дозе 30-60 мг/кг/сут в 2 приема. Средние дозировки — 1000-2500 мг/сут. Кепра эффективна при фокальных моторных и вторично-генерализованных приступах. Особая эффективность препарата отмечена нами при симптомокомплексе кожевниковской эпилепсии. Одно из главных достоинств кепры — хорошая переносимость препарата.

Ламотриджин (ламиктал, ламитор ДТ) (3-7 мг/кг/сутки) применяется в комбинации с базовыми АЭП. Средние дозировки — 100-400 мг/сутки в комбинации с карбамазепином или топираматом и 50-150 мг/сутки — с вальпроатами. Ламиктал эффективен при псевдогенерализованных приступах.

«Старые» АЭП применяются в последнюю очередь, как в монотерапии, так и в комбинации. Это барбитураты (фенобарбитал, бензонал) и гидантоины (фенидан, фенитоин, дифантоин). Фенобарбитал применяется в дозировках 50-250 мг/сутки (2-5 мг/кг/сутки) в 2 приема; бензонал — 100-400 мг/сутки (5-8 мг/кг/сутки) в 2-3 приема. Дозировки фенитоина составляют 100-300 мг/сутки (4-7 мг/кг/сутки) 2 раза в сутки.

Хирургическое лечение. Показания: тяжелое течение синдрома ННЕ, резистентность приступов к терапии АЭП, наличие отчетливого патологического субстрата (церебральная атрофия). Цель: удаление патологического субстрата, купирование приступов, блокирование эпилептиформной активности на ЭЭГ и, в конечном итоге, улучшение

когнитивных функций пациентов с повышением качества жизни (Engel J. Jr, 1996).

Ход операции: фокальная кортикальная резекция, а при наличии церебральной гемиятрофии — функциональная гемисферотомия (Chauvel P., Dravet Ch., 2005). Результаты, по данным Chauvel P., Dravet Ch. (2005) на основании 20 собственных случаев: полное купирование приступов или существенное их урежение — 60%; отсутствие эффекта (или минимальная эффективность) — 35%; ухудшение — 1 пациент (5%).

Прогноз. По данным Roger J. и соавт. (1982), после острого эпизода длительных гемиклонических судорог с последующим гемипарезом, эпилепсия развивается у 75% пациентов. Эпилепсия при синдроме ННЕ характеризуется частыми полиморфными приступами, нередко исходящими из нескольких эпилептогенных очагов. Медикаментозная ремиссия достигается примерно у 1/3 больных. В остальных случаях задача терапии — снизить частоту приступов, избежать эпизодов эпилептического статуса и уменьшить выраженность эпилептиформных аномалий на ЭЭГ. В большинстве случаев у детей с ННЕ наблюдаются выраженные поведенческие расстройства и речевые нарушения, а также интеллектуальный дефицит (Mirsattari S., 2008). При абсолютной терапевтической резистентности показано хирургическое вмешательство.

Факторами неблагоприятного прогноза считаются: высокая частота и полиморфизм приступов; мультирегиональные и диффузные эпилептиформные ЭЭГ паттерны, а также формирование постоянной продолженной региональной эпилептиформной активности. Tenney J.R. и соавт. (2012) считают раннюю диагностику синдрома ННЕ, основанную на клинических и МР-данных, необходимой для улучшения прогноза.

Библиография

1. Гатауллина С.Х., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Мезиальный височный склероз и его роль в развитии палеокортикальной височной эпилепсии (обзор литературы) // Рус. жур. дет. невро. — 2008. — Т. 3. — № 2. — С. 31-40.
2. Карлов В.А. Судорожный эпилептический статус // М.: Медпресс-информ, 2003. — 168 с.
3. Мухин К.Ю., Тысячина М.Д., Мухина Л.Н., Петрухин А.С. Сравнительная эффективность и переносимость топирамата, вальпроатов и карбамазепина в монотерапии эпилепсии у детей и молодых взрослых // Рус. жур. дет. невро. — 2008. — Т. 3. — № 2. — С. 3-48.
4. Arzimanoglou A., Guerrini R., Aicardi J. Aicardi's epilepsy in children — 3-rd edition. — Lippincott, Philadelphia, 2004. — P. 176-187.
5. Auvin S., Bellavoine V., Merdarius D., Delanoe C., Elmaleh-Berges M., Gressens P., Boespflug-Tanguy O. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome: Current understandings // Eur J Paediatr Neurol. — 2012. — V. 16(5). — P. 413-21.
6. Auvin S., Devism L., Maurage C.A., Soto-Ares G., Cuisset J.M., Leclerc F., et al. Neuropathological and MRI findings in an presentation of HHE: a report with pathophysiological implications // Seizure. — 2007. — V. 16(4). — P. 371-6.
7. Bahi-Buisson N., Kossorotoff M., Barnerias C., Boddaert N., Bourgeois M., Dulac O., Plouin P., Chiron C., Hertz-Pannier L. Atypical case of hemiconvulsions-hemiplegia-epilepsy syndrome revealing contralateral focal cortical dysplasia // Dev. Med. Child Neurol. — 2005. — V. 47(12). — P. 830-834.
8. Baram T.Z., Schinnar Sh. Febrile seizures. — San Diego, Academic press, 2002. — 337 P.
9. Bernheim M., Girard P., Larbre F. Le role des phlebitis cerebrales dans les "encephalitis aigues de l'enfant" // Semaine Hop Paris. — 1955. — V. 31. — P. 1-14.
10. Bruni J. Valproate // In: The treatment of epilepsy / Eds.: S. Shorvon, F. Dreifuss, D. Fish, D. Thomas. — Oxford, 1996. — P. 482-490.
11. Chauvel P., Dravet Ch. The HHE syndrome // In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 4th edition / Eds. J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet, P. Genton, C.A. Tassinari, P. Wolf — John Libbey Eurotext, 2005. — P. 277-293.
12. Chauvel P., Dravet Ch., Di Leo M., Roger J., Bancaud J., Talairach J. The HHE syndrome // In: Epilepsy surgery / Eds. H. Luders — N.Y.: Raven Press, 1991. — P.183-196.
13. Dulac O., Aubourg P., Checoury A., Devictor D., Plouin P., Arthuis M. Etats de mal convulsifs du nourrisson: aspects etiology et pronostiques // Rev. EEG Neurophysiol. — 1984. — V. 14. — P. 255-262.
14. Engel J.Jr. Principles of epilepsy surgery // In: The treatment of epilepsy / Eds.: S. Shorvon, F. Dreifuss, D. Fish, D. Thomas. — Oxford, 1996. — P. 519-529.
15. Freeman J.L. Coleman L.T., Smith L.J., Shield L.K. HHE Syndrome; characteristic early magnetic resonance imaging findings // J Child Neurol. — 2002. — V. 17 (1). — P. 10-60.
16. Gastaut H., Poirier F., Payan H., Salamon G., Toga M., Vigouroux M. HHE syndrome: hemiconvulsions, hemiplegia, epilepsy // Epilepsia. — 1959. — V. 1. — P. 418-447.
17. Gastaut H., Vigouroux M., Trevisan C., Regis H. Le syndrome "Hemiconvulsion – Hemiplegie – Epilepsie" (Syndrome HHE) // Rev. Neurol. — 1957. — V. 97. — P. 37-52.
18. Hiremath R., Pattar R., Pol M., Anegundi T.J., Rudrappa K. Role of Diffusion Weighted Imaging in the Detection of the Initial Phase of the Hemiplegia Hemiconvulsion Epilepsy Syndrome: A Case Report // Journal of Clinical and Diagnostic Research. — 2012. — V. 6(1). — P. 101-102.
19. Kim D.W., Kim K.K., Chu K., Chung C.K., Lee S.K. Surgical treatment of delayed epilepsy in hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome // Neurology. — 2008. — V. 70 (22 Pt 2). — P. 2097-2098.
20. Lee C., Born M., Salomons G.S., Jakobs C., Woelfle J. HHE Syndrome as a presenting feature L-2-hydroxyglutaric aciduria // J Child Neurol. — 2006. — V. 21(6). — P. 538-40.
21. Marie P. Hemiplegie cerebrale infantile et maladies infectieuses // Prog. Med. — 1885. — V. 2. — P. 167.
22. Mirsattari S., Wilde N., Pigott S. Long-term cognitive outcome of hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome affecting the left cerebral hemisphere // Epilepsy Behav. — 2008. — V. 13. — P. 678-680.
23. Mondal R.K., Chakravorty D., Das S. Hemiconvulsion, hemiplegia, epilepsy syndrome and inherited protein S deficiency // Indian J. Pediatr. — 2006. — V. 73(2). — P. 157-159.
24. Osborn A.G., Blaser S.I., Salzman K.L. et al. Diagnostic imaging brain // Salt Lake City, Amirsys, 2004. — I-10. — P. 54-57.
25. Osler W. Cerebral palsies of children // Philadelphia: Blakiston, 1889.

26. Panayiotopoulos C.P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment // Bladon Medical Publishing, Oxford, 2002. — P. 36-49.
27. Panayiotopoulos C.P. Severe Neocortical Epileptic Syndromes in Infancy and Childhood // in The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management. — Bladon Medical Publishing, Oxford, 2005. — 541 p.
28. Roger J., Dravet Ch., Bureau M. Unilateral seizures: hemiconvulsions – hemiplegia syndrome (HH) and hemiconvulsions – hemiplegia epilepsy syndrome (HHE) // In: Henri Gastaut and the Marseilles school's contribution to the neurosciences / Eds.: R.J. Broughton — EEG Suppl. — 1982. — № 35. — P. 211-221.
29. Roger J., Lob H., Tassinari C.A. Status epilepticus // In: The epilepsies / Eds.: Vinken P.J., Bruyn C.W. — Handbook of neurology, 1974. — V. 15. — P. 145-188.
30. Sakakibara T., Nakagawa E., Saito Y., Sakuma H., Komaki H., Sugai K., Sasaki M., Kurahashi H., Hirose S. Hemiconvulsion-hemiplegia syndrome in a patient with severe myoclonic epilepsy in infancy // Epilepsia. — 2009. — V. 50(9). — P. 2158-2162.
31. Salih M.A., Kabiraj M., Al-Jarallah A.S., El Desouki M., Othman S., Palkar V.A. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome A clinical, electroencephalographic and neuroradiological study // Child's Nervous System. — 1997. — V. 13, № 5. — P. 257-263.
32. Soffer D., Melamed E., Assaf Y. et al. Hemispheric brain damage in unilateral status epilepticus // Ann. Neurol. — 1986. — V. 20. — P. 737-740.
33. Tan N., Urich H. Postictal cerebral hemiatrophy with a contribution to the problem of crossed cerebellar atrophy // Acta Neuropathol. (Berlin). — 1984. — V. 62. — P.332-339.
34. Tanaka Y., Nakanishi Y., Hamano S., Nara T., Aihara T. Brain perfusion in acute infantile hemiplegia studied with single photon emission computed tomography // No. To. Hattatsu. — 1994. — V. 26. — P. 68-73.
35. Tenney J.R., Schapiro M.B. Child neurology: hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome // Neurology. — 2012. — V. 79(1). — e1-4.
36. Toldo I., Calderone M., Boniver C., Dravet C.H., Guerrini R., Laverda A.M. HHE Syndrome: early MRI findings // Brain Dev — 2007. — V. 29 (2). — P. 109-111.
37. Toorn R., Janse van Rensburg P., Solomons R., Ndondo A.P., Schoeman J.F. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome in South African children: insights from a retrospective case series // Eur J Paediatr Neurol. — 2012. — V. 16(2). — P. 142-8.
38. Vivaldi J. J. Les crises hémicloniques de l'enfant: modalités évolutives // These, Marseille, 1976.
39. Wakamoto H., Ohta M., Nakano N. Hypercytokinemia in hemiconvulsions-hemiplegia syndrome associated with dual infection with varicella zoster and Epstein-Barr viruses // Neuropediatrics. — 2002. — V. 33(5). — P. 262-265.
40. Walker M.C., Shorvon S.D. Treatment of status epilepticus and serial seizures // In: The treatment of epilepsy / Eds.: S. Shorvon, F. Dreifuss, D. Fish, D. Thomas. — Oxford, 1996. — P. 269-285.
41. Yamazaki S., Ikeno K., Abe T., Tohyama J., Adachi Y. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome associated with CACNA1A S218L mutation // Pediatr Neurol. — 2011. — V. 45(3). — P. 193-6.
42. Young G.B. Status epilepticus and brain damage: pathology and pathophysiology // Advances in neurology. — 2006. — V. 97. — P. 217-220.