

РЕЗИСТЕНТНЫЕ ФОРМЫ ЭПИЛЕПСИИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ФЕБРИЛЬНО-ПРОВОЦИРУЕМЫМИ ПРИСТУПАМИ (СИНДРОМЫ ДРАВЕ, DESC, ННЕ) (ЛЕКЦИЯ)

М.Ю. Бобылова

RESISTANT EPILEPSY FORMS, ASSOCIATED WITH FEVER-PROVOKED (FEBRILE) EPILEPTIC SEIZURES (DRAVET SYNDROME, DESC, HNE) (A LECTURE)

M.Yu. Bobylova

Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святого Луки

Представлены основные характеристики резистентных форм эпилепсии, ассоциированных с фебрильно-провоцируемыми приступами (синдромы Драве, DESC, ННЕ). Для каждого из синдромов подробно рассматриваются все основные аспекты заболевания: этиология и патогенез, клиническая картина, включая характеристику эпилептических приступов, изменения на ЭЭГ, данные нейровизуализации, терапевтические подходы и прогноз.

Ключевые слова: синдром Драве, синдром DESC, синдром ННЕ, этиология, патогенез, клиническая картина, ЭЭГ, нейровизуализация, терапия, прогноз.

The most important characteristics of resistant epilepsy forms, associated with fever-provoked (febrile) epileptic seizures (Dravet syndrome, DESC — Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children, HNE — hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome) are proposed. For every syndrome all the main aspects of disease are considered in detail: aetiology and pathogenesis, clinical picture, including of characteristics of seizures, EEG, neuroimaging, therapeutic approaches and prognosis.

Key words: Dravet syndrome, DESC-syndrome, HNE-syndrome, aetiology, pathogenesis, clinical picture, EEG, neuroimaging, therapy, prognosis.

Синдром Драве, тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества (ТМЭМ)

Определение. ТМЭМ — эпилептическая энцефалопатия с дебютом на 1-ом году жизни, проявляющаяся фебрильными и афебрильными генерализованными и фокальными приступами с наличием миоклонических пароксизмов в типичных случаях, отставанием в психическом развитии и резистентностью к антиэпилептической терапии [1].

По классификации ИАЕ (1989 г.) ТМЭМ отнесена к формам эпилепсии, имеющим клинические проявления как генерализованных, так и парциальных эпилепсий.

История. ТМЭМ описана Ch. Dravet в 1978 г., до этого времени данную форму эпилепсии относили к частным случаям синдрома Леннокса—Гасто.

Синонимы. В связи с тем, что миоклонические приступы обычно присоединяются через несколько лет после дебюта, а в

некоторых случаях могут отсутствовать, многие авторы считают название неудачным и предлагают свои варианты:

- Doose, 1998, Германия: тяжелая идиопатическая эпилепсия с приступами *grand mal* в младенчестве [6]
- Oguni, 2001, Япония: геми-*grand mal* младенчества [22]
- Arzimanoglou, 2004, Франция: полиморфная эпилепсия младенчества.

Однако чаще всего ТМЭМ обозначают эпонимическим термином — синдром Драве.

Этиология. ТМЭМ является натриевой каналопатией. Функция натриевых каналов — поддержание постоянной величины ионов натрия внутри клетки, что в конечном итоге отражается на электрической активности головного мозга. ТМЭМ развивается у лиц с дефектом в гене натриевых каналов. Этот факт установил L.R. Claes (2001), который при выделении гена у пациентов с идиопатической эпилепсией с фебрильными судорогами плюс (ИЭФП+), обнаружил, что

в обоих случаях имеет место одна и та же мутация в гене SCN1A (альфа1-субъединицы натриевых каналов) [4]. Лocus гена SCN1A находится на хромосоме 2q24. С 2001 года исследования генетических мутаций продолжаются. К 2009 году было описано 90 мутаций в разных участках гена SCN1A [12], а к августу 2012г — уже 100 мутаций. Следует отметить, что мутации различны, а их результаты разнообразны, они повышают возбудимость нейронов, снижают ее, или не влияют на возбудимость [32]. ТМЭМ развивается только при тех мутациях, которые повышают возбудимость нейронов. Мозаицизм половых и соматических клеток по SCN1A является важной причиной рецидива ТМЭМ у братьев и сестер и внутрисемейной клинической неоднородности [7]. На сегодняшний день ТМЭМ — единственный эпилептический синдром, диагностика которого основана на ДНК-анализе.

Однако не все случаи ТМЭМ вызваны мутацией гена SCN1A. В разных странах мутацию гена SCN1A выявляют в 40-80%: в Японии — у 77%-82% пациентов, во Франции, Италии, Австралии, Канаде — в 35% случаев. Поскольку заболевание с равной частотой встречается во всех странах, статистический разброс связан с критериями диагноза, принятыми в данной стране [34]. У 25% SCN1A-негативных пациентов женского пола мутация выявляется в гене протокодрина-19 (PCDH19) на X-хромосоме [17]. В 20% случаях причина ТМЭМ остается неизвестной.

Патогенез. Генетически детерминированная нестабильность мембран вызывает возбудимость нейронов (чаще лобных долей), которая распространяется на всю кору.

Эпидемиология. ТМЭМ встречается у 1 ребенка на 40.000 детей до 7 лет. Мальчики болеют в 2 раза чаще [8].

Клиническая картина (описание Ch. Dravet [9]). На 1 году жизни (пик заболеваемости — 5 мес.) у нормально развивающегося ребенка возникают клонико-тонические приступы, как правило, фебрильно-провоцируемые (65% случаев). ТМЭМ в дебюте выглядит как фебрильные судороги. Обычно они более продолжительные, возникают при невысокой температуре, имеют фокальный компонент, нередко альтернирующие гемиконвульсии. Фебрильные судороги

могут трансформироваться в эпилептический статус. В период от 1 до 4 лет персистируют фебрильные приступы, к ним присоединяются афебрильные приступы. Афебрильные приступы чаще унилатеральные, тонико-клонические или вторично-генерализованные. В этом периоде характерны миоклонические и атонические приступы, атипичные абсансы, альтернирующие фокальные приступы. Приступы склонны к серийному течению, нередко возникает эпилептический статус, который почти всегда провоцируется лихорадкой. В большинстве случаев судороги имеют фокальное начало. Семиология приступов и их общие черты представлены в таблице 1. Медикаментозная ремиссия достигается редко и на непродолжительное время. Затем эпилепсия стабилизируется, приступы становятся реже, но формируется тяжелый когнитивный и неврологический дефицит.

Таким образом, в течение заболевания выделяют 3 стадии:

1. До 1 года, *стадия дебюта*: период относительно легких клонических приступов, обычно фебрильных;

2. «*Катастрофическая*» стадия, в возрасте 1-4 года: персистируют резистентные к антиэпилептическим препаратам фебрильные и афебрильные приступы (миоклонические, атипичные абсансы, фокальные приступы), нередко развивается эпилептический статус.

3. После 4-5 лет, *стадия стабилизации*: количество приступов уменьшается, на первый план выступают грубые когнитивные нарушения и неврологический дефицит.

Неврологический статус. До дебюта приступов дети полностью здоровы и развиваются по возрастным нормативам. После дебюта появляется диффузная мышечная гипотония, повышаются сухожильные рефлексy, постепенно формируется пирамидная недостаточность. После 1-го года характерна атактическая походка, моторная неловкость. К школьному возрасту возникают экстрапиримидные расстройства по типу акинетикоригидного синдрома, который на первых порах включает тремор, повышение мышечного тонуса по пластическому типу и олигокинезию. В пубертате клиническую картину дополняют неэпилептический миоклонус и интенционный тремор. Заболевание осложняется деформациями скелета (кифосколи-

Таблица 1. Типы и характеристика приступов

Семиология приступов	Общие характеристики приступов
● Фебрильные судороги ● Фокальные моторные (гемиклонические, ВГСП) ● Альтернирующие гемиконвульсии ● Миоклонические ● Атипичные абсансы ● Фокальные диалептические ● Эпилептический статус	● Высокая частота и продолжительность ● Серийное и статусное течение ● Циклолептическое течение ● Фебрильные и афебрильные приступы ● Учащение фебрильных судорог до пубертатного периода ● Учащение фокальных моторных приступов и гемиконвульсий, которые возникают во время ночного сна, многократно за ночь ● ГСП возникают при засыпании и пробуждении

оз, плоскостопие). Неврологические симптомы прогрессируют максимально до 8 лет, после чего состояние стабилизируется.

Когнитивное развитие. После дебюта приступов психоречевое развитие сначала замедляется, а позже происходит его полный регресс, к которому присоединяются поведенческие расстройства (гиперактивность, аутизм). К 5 годам формируется умственная отсталость. Иногда после уменьшения частоты эпилептических приступов когнитивные возможности несколько улучшаются.

Характеристики приступов. *Атипичные абсансы* при ТМЭМ встречаются у 40-95% пациентов. Возникают в возрасте от 4 мес. до 6 лет. Во время приступа деятельность продолжается, но в более замедленном темпе, сознание флюктуирует. Начало приступа постепенное. Приступ сопровождается атоническим (пассивный кивок, опущение плеч, наклон туловища, падение) или миоклоническим компонентом (миоклонус век, плечевого пояса, шеи — активные ритмичные кивки). Пик-волновой ступор выявляется в 40% случаев. Атипичные абсансы имеют ярко выраженную вегетативную окраску (гиперсаливация, гипергидроз, изменение кожных покровов). Во время абсансов нарушается походка (псевдоатаксия). Атипичные абсансы могут продолжаться от нескольких часов до нескольких суток. Максимально выражены после пробуждения.

Массивный эпилептический миоклонус — основной клинический симптом ТМЭМ, который возникает в возрасте 1,5-4 лет (в среднем, в 2 года 2 мес.), через год и более после дебюта. В течение заболевания миоклонус нарастает по интенсивности и частоте, максимально выражен в аксиальной мускулатуре. Внешне миоклонические при-

ступы выглядят как кивки, вздрагивания плеч с подбрасыванием рук, падения, ритмичные запрокидывания головы назад, выгибание туловища. Для миоклонуса характерна серийность, нарастание после пробуждения и при засыпании, высокая фотосенситивность. Миоклонические приступы провоцируются ритмичной фотостимуляцией, в 25% случаев аутоиндуцируются.

От миоклонических приступов при ТМЭМ следует отличать *неэпилептический миоклонус*, развивающийся после 4-5 лет. Он представляет собой низкоамплитудные асинхронные подергивания, преимущественно в дистальных отделах конечностей, которые по образному выражению Arzimanoglou A. (2004), «лучше пальпируется, чем определяется визуально». Неэпилептический миоклонус провоцируется движениями, хорошо заметен при еде, питье, нарастает при ухудшении состояния пациента, не сопровождается изменениями на ЭЭГ, но хорошо выявляется при полисомнографии.

Альтернирующие гемиконвульсии: фокальные гемиклонические пароксизмы, возникают то на одной, то на другой стороне тела в течение одного приступа или во время разных приступов.

Фокальные приступы (моторные, аутомоторные, ВГСП) встречаются в 43–79%. Преобладают сложные парциальные (моторные), аутомоторные, версивные пароксизмы. Даже при генерализованных клонико-тонических приступах при одновременной регистрации видео-ЭЭГ мониторинга отмечается региональное начало (псевдогенерализованные приступы).

Изменения ЭЭГ. *Интериктальная ЭЭГ.* Основная активность замедлена, доминирует тета-ритм частотой 4-5 Гц, отмечают-ся единичные дельта-волны.

Эпилептиформная активность. Характерно сочетание региональной и диффузной эпилептиформной активности (70% случаев). Реже встречается только диффузная или только региональная (мультирегиональная пик-волновая) активность. Диффузная активность представлена единичными или короткими разрядами пик или полипик-волн, нарастающими после пробуждения. Может отмечаться последующее региональное замедление. Региональная активность представлена острыми волнами, комплексами острая-медленная волна, чаще в височных отведениях, с преобладанием при засыпании. Со временем нарастает мультирегиональный характер изменений.

Иctalная ЭЭГ характеризуется: фотосенситивностью (50%), генерализованной пик-волновой активностью при ритмической фотостимуляции, начиная с 3-6 мес. Эпилептиформная активность может провоцироваться закрыванием глаз, фотосенситивным паттерном, просмотром телевизора. Ритмическая фотостимуляция провоцирует миоклонические приступы, реже абсансы, фокальные приступы, ВГСП. Влияние гипервентиляции на ЭЭГ вариабельно (провокация диффузной эпилептиформной активности, атипичных абсансов). Соотношение клинических событий и изменений на ЭЭГ представлено в таблице 2.

Динамика ЭЭГ-паттернов. По мере те-

чения заболевания замедление основной активности нарастает, при купировании приступов — может возвращаться к норме. Для дебюта заболевания характерны устойчивые региональные паттерны (острые волны, периодическое ритмическое или продолженное замедление), которые у детей старшего возраста и взрослых полностью вытесняются генерализованными формами. Во сне нарастает диффузная эпилептиформная активность.

Нейровизуализация. На МРТ, как правило, выявляется, неспецифическая диффузная атрофия коры головного мозга, максимально выраженная в лобных, височных отделах; атрофия мозжечка; умеренная вентрикуломегалия [10]. В единичных случаях описаны локальные изменения: арахноидальные и ретроцереbellарные кисты, мезиальный височный склероз, объемное уменьшение височной доли, дисмиелинизация, возможно вызванные длительными атипичными фебрильными судорогами [26, 27].

Диагностика. Диагностика осложняется постепенным разворачиванием клинической картины и дебютом с фебрильных судорог. В развернутой стадии заболевания и при типичном течении диагноз не вызывает сомнений. Но, как правило, от дебюта заболевания до установления диагноза проходит не менее 1-2 лет. Клинически ТМЭМ можно за-

Таблица 2. Соотношение клинических событий и изменений на ЭЭГ

Событие	Паттерны
Миоклонии	Единичные или короткие (длительностью 1-3 с) высокоамплитудные разряды генерализованной эпилептиформной активности. Бифронтальный или вертексный акцент. Не все миоклонии отражаются на ЭЭГ (неэпилептический миоклонус) — требуется проведение ВЭМ!
Атипичные абсансы	Диффузная пик-волновая активность различной степени синхронизации (2-3, 5 Гц), продолжительностью 3-10 с.
Тонические приступы	Уплотнение биоэлектрической активности с последующим низкоамплитудным быстрым ритмом «lafa».
Медленно-волновая активность	Периодическая ритмическая тета-активность 4-5 Гц с акцентом в центрально-теменных или вертексных отведениях. Может уменьшаться при записи с открытыми глазами.
Продолженное региональное замедление	В течение нескольких дней или недель после тяжелых серийных приступов, особенно гемиконвульсивных.
Стойкое региональное замедление	Обычно сочетается с региональной эпилептиформной активностью, характерно при структурном дефекте.

подозритель у любого нормально развивающегося ребенка с длительными фебрильными судорогами, начавшимися на 1-м году жизни, и присоединившимися позже афебрильными приступами любого типа и нарушением развития. Диагноз основан на анализе приступов, клиническом осмотре, ЭЭГ-паттернах и длительном наблюдении.

Критерии диагноза [9]:

- 1. Дебют на 1 году жизни
- 2. Фебрильные приступы, альтернирующие гемиконвульсии
- 3. Миоклонические приступы, появляющиеся после 2 лет
- 4. Атипичные абсансы, генерализованные тонико-клонические приступы (фебрильно-провоцируемые) фокальные, гемиконвульсивные и альтернирующие гемиконвульсии
- 5. Высокая частота приступов, эпилептический статус
- 6. Выраженные когнитивные нарушения
- 7. ЭЭГ: замедление основной активности, сочетание региональной и диффузной эпилептиформной активности, ранние проявления фотосенситивности
- 8. МРТ: легкие диффузные изменения
- 9. В большинстве случаев диагноз подтверждает ДНК анализ, но отсутствие мутации в гене SCN1A не исключает ТМЭМ [13].

Дифференциальный диагноз проводят с фебрильными судорогами, ИЭФП+, наследственными болезнями обмена, доброкачественной миоклонической эпилепсией младенчества, симптоматической фокальной (лобной) эпилепсией, синдром Леннокса—Гастро, синдром Доозе.

Лечение [9]. ТМЭМ — один из самых резистентных к терапии синдромов. Основное действие АЭП представлено в таблице 3.

Другие виды терапии (кортикостероиды, иммуноглобулины, кетогенная диета, стимуляция блуждающего нерва) не пока-

зали высокой эффективности.

Очень важно не допускать подъемов температуры. Sh. Dravet в своей монографии рекомендует ежедневную термометрию (утром и вечером), немедленное применение жаропонижающих средств при гипертермии [9]. Также следует исключить перегревание и горячие ванны. Родители должны знать о вероятности фотостимуляции приступов и аутоиндукции и по возможности избегать этих факторов.

Прогноз. Ремиссия достигается на время в единичных случаях, поэтому целью лечения является снижение частоты приступов, профилактика серийного и статусного течения, улучшение когнитивных функций. В возрасте 12-14 лет приступы становятся реже, и на первый план выступают акинетико-ригидный синдром, атаксия, выраженные психические нарушения. Прогноз лучше при ГСП, чем при миоклонических и атипичных абсансах. Смертность в младенчестве достигает 20% [9]. У взрослых высокая частота синдрома внезапной смерти.

Разрушительная эпилептическая энцефалопатия у детей школьного возраста (DESC-синдром)

Синонимы:

- Разрушительная эпилептическая энцефалопатия у детей школьного возраста (*devastating epileptic encephalopathy in school-aged children — DESC*)
- FIRERS-синдром (*febrile infection responsive encephalopathy of school-aged children*)

Определение. DESC-синдром — резистентная фокальная эпилепсия с тяжелыми когнитивными нарушениями, возникающая у детей школьного возраста после длительного эпилептического статуса на фоне гипертермии неясного генеза [1].

Таблица 3. Основные АЭП в лечении ТМЭМ

АЭП с положительным действием	АЭП с вероятной аггравацией приступов
Препарат выбора — вальпроат Бензодиазепины / Стирипентол Барбитураты Этосуксимид Топирамат Леветирацетам Зонисамид	Ламотриджин Фенитоин Карбамазепин Окскарбамазепин Вигабатрин

DESC-синдром выделен в отдельную нозологическую форму несколько лет назад. Самое полное описание принадлежит французским исследователям, Mikaeloff и соавт. (2006). Авторы подчеркнули тяжесть и остроту процесса названием «псевдоэнцефалит» [19].

Распространенность: 1-9 / 100 000.

Этиология. Не изучена. Фактором развития эпилепсии является двустороннее поражение гиппокампа в результате тяжелого и продолжительного эпилептического статуса, спровоцированного лихорадкой.

Гипотезы:

- **Нейроинфекция:** вирусный энцефалит неясной этиологии, тяжелый эпилептический статус у детей, двустороннее поражение височных долей. **Но:** возбудитель не выявлен, ЦСЖ не изменена, гистология при аутопсии выявляет глиоз, а не воспаление [19].
- **Аутоиммунный процесс:** острый рассеянный энцефаломиелит. **Но:** отсутствует демиелинизация. Поражено серое вещество, а не белое. Отсутствие антител. Нет реакции на иммунотерапию [14].
- **Генетическое заболевание** (наподобие ТМЭМ). **Но:** ген не найден [19].
- **Болезнь обмена** (митохондриальное заболевание?). **Но:** нет подтверждения [19].

Патогенез. На фоне длительной гипертермии развивается отек и гипоксия нейронов, приводящая к их гибели, а в дальнейшем — к развитию глиоза с избирательным поражением височного палеокортекса.

Клинические проявления. Заболевание начинается внезапно, у нормально развивающихся детей от 3 до 15 лет (средний возраст — 7,5 лет), с развития эпилептического статуса на фоне лихорадки неспецифической этиологии. Общемозговые симптомы (вялость, сонливость, загруженность или психомоторное возбуждение, зрительные галлюцинации) сменяются фебрильными судорогами, которые могут быть фокальными моторными или генерализованными тонико-клоническими. Сознание между приступами отсутствует. Частота приступов катастрофически нарастает до эпилептического статуса, во время которого могут отмечаться десятки и даже сотни приступов в сутки. Эпилептический статус (ЭС) продолжается от 4 до 90 дней

(в среднем 30 дней), он абсолютно резистентен к АЭП, купируется только барбитуровым наркозом. Смертность во время ЭС достигает 50%, у 50% выживших формируется вегетативное состояние. У остальных по окончании статуса происходит постепенное, но, как правило, неполное восстановление психических и двигательных функций [1].

Окончание ЭС и формирование эпилепсии. Постепенно приступы становятся реже, восстанавливается сознание между ними. Затем у 2/3 пациентов наступает период короткой ремиссии (около 20 дней), у 1/3 пациентов ремиссии не бывает. Появляются непровоцируемые приступы, формируется эпилепсия. Частота приступов — от 1 раза в месяц до нескольких раз в день. Для эпилепсии характерно циклолептическое течение. Семиология приступов соответствует височной эпилепсии. Отмечается полиморфизм приступов — у одного пациента бывает 3 и более типов приступов. Преобладают диалептические, аутомоторные и генерализованные судорожные приступы, реже — фокальные моторные приступы и альтернирующие гемиконвульсии [1].

ЭЭГ-изменения во время эпилептического статуса не специфичны, отмечается высокоамплитудная дельта-активность 1-2 Гц. Медленно-волновая активность периодически преобладает то с одной то с другой стороны или в лобных отведениях, возникают билатеральные спайки. У 1/3 больных при записи ЭЭГ во время приступа невозможно обнаружить региональное начало, но в большинстве случаев приступы начинаются с региональной активности из височных отделов [1].

ЭЭГ после эпилептического статуса регистрирует замедление основной активности фона, продолженное региональное замедление (реже периодическое ритмическое замедление) в одном из височных или лобно-височных отделов, а также битемпорально. Изолированные острые волны или комплексы острая-медленная волна возникают регионально, чаще в височных отведениях, реже диффузно. Korff С.М. (2009) описал особый ЭЭГ-феномен — периодические латерализованные эпилептиформные паттерны (PLEDs).

Нейровизуализация

МРТ в остром периоде: отек головного мозга, повышение сигнала в режиме T2 от медиобазальных отделов височных долей.

В 50% случаев изменения отсутствуют.

MPT после ЭС: изменения выявляются во всех случаях. Отмечаются диффузная церебральная атрофия, атрофия гиппокампа (билатеральный гиппокампальный склероз). Белое вещество не поражается. Атрофия может распространяться на червь мозжечка.

ПЭТ с 18F-FDG между приступами выявляет снижение метаболизма в височно-теменных и орбитофронтальных отделах билатерально [18].

Диагностические критерии (Mikaeloff, 2006):

- Возраст-зависимый дебют заболевания (4–11 лет) у неврологически здоровых детей
- Развитие заболевания с гипертермией, но без признаков нейроинфекции
- Начало с длительного тяжелого ЭС, с последующим переходом в резистентную эпилепсию, практически без латентного периода
- Электро-клинические признаки фокальных эпилептических приступов как в остром периоде, так и при развитии эпилепсии, указывающие на вовлечение перисильвиарной области
- На МРТ у 70% пациентов — билатеральный гиппокампальный склероз
- Нейропсихологическое тестирование выявляет нарушение функции медиобазальных отделов височных и лобных долей с обеих сторон: нарушения памяти, речи, поведения.

Дифференциальный диагноз включает нейроинфекции, супратенториальные опухоли, особенно лобных долей, синдром Драве, синдром Альперса, эпилепсию с умственной отсталостью у женщин вследствие мутации PCDH19, лимбический энцефалит, наследственные болезни обмена (дефицит биотинидазы, цитруллинемия).

Лечение зависит от стадии заболевания. Важно учитывать резистентность ЭС ко всем АЭП, кортикостероидам и иммуноглобулинам, неэффективность кетогенной диеты и плазмафереза [25]. Единственный метод купирования — барбитуровый наркоз, для уменьшения токсичности которого при длительном применении рекомендуют применять сочетание бензодиазепинов и кортикостероидов.

Симптоматическая фокальная эпилепсия, развивающаяся в исходе ЭС при DESC-синдроме, резистентна к АЭП, кетогенной

диете. АЭП выбора — производные карбамазепина в максимально переносимых дозах (30 мг/кг/сут). В монотерапии и комбинации применяют вальпроаты (депакин), топирамат, леветирацетам.

Прогноз. DESC-синдром не случайно называют «разрушительной энцефалопатией». По данным Mikaeloff (2006), у всех больных с DESC-синдромом снижен IQ, причем у 58% — ниже 50%. В более легких случаях для детей характерен специфический нейропсихологический синдром, обусловленный двусторонним поражением височных долей (нарушение краткосрочной, слуховой и зрительной памяти, гиперактивное поведение). Характерно развитие лобного дизэкутивного синдрома (нарушение планирования и последовательности действий), снижение мотивации, апатико-абулический синдром, эмоциональная лабильность, расстройство речи [1]. Значительно реже отмечаются двигательные расстройства: спастический тетрапарез, лобная астазия-абазия, моторная неловкость и корковая атаксия.

Синдром гемиконвульсивных приступов, гемиплегии и эпилепсии (синдром ННЕ)

Определение. «*Syndrome of Hemiconvulsions, Hemiplegia and Epilepsy*» (H. Gastaut и соавт., 1957) — полиэтиологичное 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 [1].

Этиология неизвестна. Выделяют идиопатический и симптоматический варианты заболевания [28].

Гипотезы происхождения симптоматических вариантов:

- **Нейроинфекция:** Вирусный (герпетический?) энцефалит (Panayiotopoulos C.P., 2002) [23], varicella zoster, Epstein-Barr (Wakamoto H., 2002) [31]. По мнению Chauvel P. и Dravet Ch. (2005) [4] лихорадка развивается на фоне ОРВИ, воспали-

тельные изменения в ЦСЖ, отсутствуют.

- *Последствия ЧМТ:* (Arzimanoglou A., 2004) [2].
- *ОНМК (АВ-мальформации, наследственный дефицит протеина S)* (Mondal R.K., 2006) [26].
- *Глютаровая ацидурия* (Lee C., 2006) [15].
- *Генетическая теория* (Yamazaki S., 2011): мутация S218L в гене CACNA1A (мутация гемиплегической мигрени) [33].
- *Аномалии мозолистого тела* predispose к поражению одной гемисферы при эпилептическом статусе (Auvin S., Bellavoine V., 2012) [3].

Патогенез. Длительные (более 30 мин) гемиконвульсивные приступы (фокальный ЭС) на фоне лихорадки нарушают работу ионных каналов, приводят к внутриклеточному потоку ионизированного кальция, повреждению клетки, развитию отека мозга (диффузно или унилатерально). После купирования приступов и разрешения отека сохраняются остаточные явления — «церебральная гемиатрофия», перманентный контралатеральный гемипарез, симптоматическая фокальная эпилепсия.

Эпидемиология. За последние 20 лет в развитых странах заболеваемость синдромом ННЕ снизилась в связи с разработкой мероприятий по оказанию помощи детям с длительными эпилептическими приступами и эпилептическим статусом (Arzimanoglou A. и соавт., 2004) [2].

По данным Chauvel P. и Dravet Ch. (2005), частота встречаемости синдрома ННЕ в Европе (на 10000 детей): в 1967 г. — 7,77; в 1969 г. — 3,82, в 1978 г. — 1,64 [4].

В развивающихся странах, где отсутствуют препараты для купирования эпилептического статуса и не налажена служба неотложной помощи, синдром ННЕ не является редкостью. van Toorn R. (2012) описал 8 новых случаев, зарегистрированных в ЮАР за 2 года [30].

Эпилепсия возникает через 1-20 лет, 85% — в течение 3 лет.

Течение. Заболевание дебютирует в возрасте от 5 мес. до 4х лет, в 85% случаев — до 2х лет. Острый период характеризуется гемиклоническими судорогами с моментальным развитием стойкого гемипареза на фоне лихорадки у неврологически здо-

ровых детей. Затем фокальный эпилептический статус гемиклонических приступов купируется и наступает «светлый промежуток», после которого развивается картина *ННЕ-синдрома (гемиклонические приступы, гемипарез, когнитивные нарушения)*. Частые эпилептические приступы и постоянная продолженная эпилептиформная активность на ЭЭГ приводят к нарастанию гемипареза и когнитивных нарушений.

Клиническая картина. Включает следующие проявления:

1. Центральные (спастические) гемипарез, пирамидные симптомы (анизорефлексия, патологические рефлексы, синкинезии, клонусы). Преобладает в проксимальной части. 20% случаев: гемипарез исчезает в течение года после приступа; но сохраняется пирамидная недостаточность.
2. Когнитивные нарушения: в большинстве случаев.
3. Моторная афазия — при поражении доминантного полушария.
4. Иногда выявляются расстройства чувствительности и нарушение координации.
5. Центральные нарушения зрения: гемианопсия, атрофия зрительных нервов.

Характеристики приступов:

1. Высокая продолжительность, более 30 мин, нередко несколько часов и даже дней. Интенсивность клонических подергиваний может меняться (ослабевать и нарастать 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 флюктуировать, но в большинстве случаев сохранено.
4. Вариабельность начала приступов. Приступы могут начинаться с адверсии глаз и головы, клонических судорог в какой-либо одной конечности, с обеих сторон, и лишь по мере развития судорог они приобретают гемиклонический характер, нередко в виде асинхронных подергиваний.
5. Выраженность вегетативных проявлений при длительных приступах: гипервентиляция, диспноэ, сердечная аритмия, цианоз.

Типы эпилептических приступов

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

Нейровизуализация выявляет церебральную гемиатрофию, с преимущественным поражением височного палеокортекса (мезиальный височный склероз), а также мозжечка, таламуса и подкорковых ядер. Ранний МР-признак ННЕ: выявление в первые несколько суток в T2-режиме изменений в белом веществе [11, 29].

Диагностические критерии:

- Внезапное развитие в младенческом возрасте эпилептического статуса гемиконвульсивных приступов (или единичного длительного приступа), чаще на фоне температуры с последующим появлением стойкого центрального гемипареза;
- присоединение, обычно спустя несколько лет после острого эпизода, повторных непровоцируемых эпилептических приступов, частых, полиморфных, резистентных к терапии;
- «церебральная гемиатрофия» при нейровизуализации.

Дифференциальный диагноз проводят с ДЦП и синдромом Кожевникова—Расмуссена (прогрессирующий очаговый энцефалит) (Panayiotopoulos C.P., 2005) [24].

Профилактика и лечение. При синд-

роме ННЕ, как ни при одной другой форме эпилепсии, можно избежать формирования гемипареза и в дальнейшем — эпилепсии. Профилактика заключается в проведении мероприятий, препятствующих развитию длительных эпилептических приступов и ЭС [3].

При лечении симптоматической фокальной эпилепсии основной препарат выбора — карбамазепин (окскарбамазепин) 15–35 мг/кг/сутки. Также эффективны топирамат и вальпроаты (депакин).

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.

Ход операции: фокальная кортикальная резекция, а при наличии церебральной гемиатрофии — функциональная гемисферотомия.

Прогноз [20]. Медикаментозная ремиссия достигается у 1/3 больных.

Факторы неблагоприятного прогноза:

- высокая частота и полиморфизм приступов;
- мультирегиональные и диффузные эпилептиформные ЭЭГ-паттерны;
- формирование постоянной продолженной региональной эпилептиформной активности.

Библиография

1. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. — М.: Арт-Сервис Лтд, 2011. — С. 157–174.
2. Arzimanoglou A., Guerrini R., Aicardi J. Aicardi's epilepsy in children. — 3-rd edition. — Lippincott, Philadelphia, 2004. — P.176–187.
3. 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.
4. Chauvel P., Dravet Ch., Di Leo M., Roger J., Bancaud J., Talairach J. The HNE syndrome // In: Epilepsy surgery / Eds. H. Luders — N.Y.: Raven Press, 1991. — P.183–196.
5. Claes L.R., Deprez L., Suls A. et al. The SCN1A variant database: a novel research and diagnostic tool // Human Mutation. — 2009. — V. 30(10). — E904–E920.
6. Doose H., Lunau H., Castiglione E., Waltz S. Severe idiopathic generalized epilepsy of infancy with generalized tonic-clonic seizures // Neuropediatrics. — 1998. — V. 2. — P. 229–38.
7. Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype // Epilepsia. — 2011. — V. 52(suppl. 2). — P. 3–9.

8. Dravet C., Bureau M., Oguni H., Fukuyama Y., Cokar O. Severe myoclonic epilepsy in infancy: Dravet Syndrome // *Adv Neurol.* — 2005. — V. 95. — P. 71-102.
9. Dravet C., Guerrini R. Dravet syndrome // *Topics on Epilepsy.* — 2011. — 120 p.
10. Guerrini R., Striano P., Catarino C., Sisodiya S.M. Neuroimaging and neuropathology of Dravet syndrome // *Epilepsia.* — 2011. — V. 52 (Suppl 2). — P. 30-4.
11. Hiremath R., Pattar R., Pol M., Anegundi T.J., Rudrappa K. 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.
12. Incorpora G. Dravet syndrome // *Italian Journal of Pediatrics.* — 2009. — V. 35(1). — P. 27.
13. Korff C.M., Nordli D.R. Epilepsy Syndromes in infancy // *Pediatr Neurol.* — 2006. — V. 34. — P. 253-263.
14. Kramer U., Chi C.S., Lin K.L., Specchio N., Sahin M., Olson H., Kluger G., van Baalen A. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): does duration of anesthesia affect outcome? // *Epilepsia.* — 2011. — V. 52 (Suppl 8). — P. 28-30.
15. 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.
16. Lossin C. A catalog of SCN1A variants // *Brain Development.* — 2009. — V. 31(2). — P. 114-130.
17. Marini C., Mei D., Parmeggiani L., Norci V., Calado E., Ferrari A., Moreira A., Pisano T., Specchio N., Vigeveno F., Battaglia D., Guerrini R. Protocadherin 19 mutations in girls with infantile-onset epilepsy // *Neurology.* — 2010. — V. 75(7). — P. 646-53.
18. Mazzuca M., Jambaque I., Hertz-Pannier L., Bouillere V., Archambaud F., Caviness V., Rodrigo S., Dulac O., Chiron C. 18F-FDG PET reveals frontotemporal dysfunction in children with fever-induced refractory epileptic encephalopathy // *J Nucl Med.* — 2011. — V. 52(1). — P. 40-7.
19. Mikaeloff Y., Jambaque I., Hertz-Pannier L., Zamfirescu A., Adamsbaum C., Plouin P., Dulac O., Chiron C. Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC): a pseudo encephalitis // *Epilepsy Res.* — 2006. — V. 69(1). — P. 67-79.
20. 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.
21. 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.
22. Oguni H., Hayashi K., Osawa M., et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy: clinical analysis and relation to SCN1A mutations in a Japanese cohort // *Adv. Neurol.* — 2005. — V. 95. — P. 103-17.
23. Panayiotopoulos C.P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment // Bladon Medical Publishing, Oxford, 2002. — P. 36-49.
24. 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.
25. Shoryon S., Ferlisi M. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy // *Brain.* — 2012. — V. 135 (8). — P. 2314-2328.
26. Siegler Z., Barsi P., Neuwirt M., Jerney J., Kassay M., Janszky J., Paraicz E., Fogarasi A. Hippocampal sclerosis in severe myoclonic epilepsy in infancy: a retrospective MRI study // *Epilepsia.* — 2005. — V. 46. — P. 704-708.
27. Striano P., Mancardi M.M., Biancheri R., Madia F., Gennaro E. Brain MRI findings in SMEI and genotype-phenotype correlations // *Epilepsia.* — 2007. — P. 1-5.
28. Tenney J.R., Schapiro M.B. Child neurology: hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome // *Neurology.* — 2012. — V 79 (1). — P. 1-4.
29. 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.
30. Toorn R., Janse van Rensburg P., Solomons R., Ndong 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.
31. 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.
32. Weckhuysen S., Suls A., Jonghe P. Molecular Genetics of Dravet Syndrome // Published Online: 15 MAR 2012 [http://onlinelibrary.wiley.com/ DOI: 10.1002/9780470015902.a0023846](http://onlinelibrary.wiley.com/DOI:10.1002/9780470015902.a0023846).
33. 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.
34. Zuberi S.M., Brunklaus A., Birch R. et al. Genotype-phenotype associations in SCN1A-related epilepsies // *Neurology.* — 2011. — V. 76(7). — P. 594-600.