

Оглавление

Введение	9
Глава 1. Патопфизиология и факторы фармакорезистентности эпилепсии (Зенков Л.Р.) ..	11
1.1. Нейрональные механизмы эпилептогенеза	11
1.2. Патопфизиологические механизмы эпилептогенеза	13
1.2.1. Избыточная синхронизация	14
1.2.2. Структурные нарушения	14
1.2.3. Эпилептическая готовность мозговых структур	17
1.2.4. Генетические факторы резистентности	19
1.2.5. Фармакорезистентность и возрастной фактор	20
1.2.6. Нарушения транспорта нейроактивных субстанций	22
1.2.7. Носерогенные и ятрогенные факторы фармакорезистентности	23
Глава 2. Общие принципы лечения фармакорезистентных эпилепсий (Зенков Л.Р.) ..	25
2.1. Клинические факторы фармакорезистентности (Зенков Л.Р., Коротких М.Ю.) ..	25
2.1.1. Факторы и причины относительной фармакорезистентности	26
2.1.2. Биологические факторы фармакорезистентности	34
2.1.2.1. Факторы, зависящие от формы эпилепсии	35
2.1.2.2. Лекарственная непереносимость (Зенков Л.Р., Кириллов Н.В., Мясников В.Н., Сиразитдинова Э.Б.)	35
2.2. Основные принципы и методы лечения фармакорезистентных эпилепсий	42
2.2.1. Последовательность лечения фармакорезистентных эпилепсий	42
2.2.1.1. Шаг первый: выяснение причины некурабельности	42
2.2.1.2. Шаг второй: анализ возможных нарушений в лечении основными противосудорожными препаратами и их устранение	44
2.2.1.3. Шаг третий: применение противосудорожных препаратов третьего поколения	47
Основные препараты в лечении фармакорезистентных эпилепсий (Зенков Л.Р., Айвазян С.А., Харламов Д.А.)	48
Препараты стандартного использования	48
Адренотропный гормон (АКТГ)	48
Ацетазоламид (АЗМ)	49
Вальпроат (ВПА)	50
Карбамазепин (КБЗ)	54
Клобазам (КЛБ)	56
Клоназепам (КЗП)	57
Мидазолам (МДЗ)	58
Нитразепам (НЗП)	60
Этосуксимид (ЭСМ)	61

Препараты последнего поколения	62
Ламотриджин (ЛТГ)	62
Вигабатрин (ВГБ)	64
Тиагабин (ТГБ)	65
Топирамат (ТПМ)	66
Оскарбазепин (ОКБЗ)	67
Рациональная политерапия (Л.Р. Зенков)	69
2.2.1.4. Шаг четвертый: консервативные нелекарственные методы (Зенков Л.Р.)	71
2.2.1.4.1. Психофизиологические методы регуляции функциональной активности мозга	71
2.2.1.4.2. Кетогенная диета (Зенков Л.Р., Айвазян С.А., Притыко А.Г., Усачева Е.Л., Харламов Д.А., Сорвачева Т.Н., Пырьева Е.А.)	76
2.2.1.5. Шаг пятый: отмена всей текущей противосудорожной терапии, полный пересмотр стратегии лечения, нейрохирургические и стимуляционные методы	81
2.2.1.5.1. Отмена противосудорожной терапии	81
2.2.1.5.2. Хирургическое лечение (Притыко А.Г., Зенков Л.Р., Степаненко А.Ю.)	82
2.2.1.5.2.1. Показания, цели и сроки хирургического лечения	83
2.2.1.5.2.2. Форма эпилепсии и варианты хирургического лечения ..	84
2.2.1.5.2.2.1. Фокальные с нарушением сознания и вторично генерализованные припадки при симптоматической эпилепсии	84
2.2.1.5.2.2.1.1. Предоперационное и интраоперационное обследование	84
2.2.1.5.2.2.1.2. Объем и топика хирургического вмешательства ..	89
2.2.1.5.2.2.1.3. Первично генерализованные и неясные в отношении локализации эпилепсии и синдрома	90
2.2.1.5.2.2.1.4. Оценка эффективности нейрохирургического лечения	91
2.2.1.5.2.2.2. Стимуляционные методы	95
Глава 3. Формы и синдромы фармакорезистентных эпилепсий (Зенков Л.Р., Айвазян С.А., Притыко А.Г., Усачева Е.Л., Харламов Д.А.)	97
3.1. Идиопатические фокальные эпилепсии (Зенков Л.Р.)	99
3.1.1. Доброкачественная эпилепсия детского возраста с центро-темпоральными спайками (доброкачественная роландическая эпилепсия) ..	99
3.1.2. Доброкачественная затылочная эпилепсия детского возраста с ранним началом	101
3.1.3. Затылочная эпилепсия детского возраста с поздним началом	101
3.1.4. Аутосомно-доминантная ночная лобно-долевая эпилепсия клинических проявлений	102

3.2. Симптоматические или вероятно симптоматические фокальные эпилепсии (Зенков Л.Р., Айвазян С.О., Притыко А.Г., Усачева Е.Л., Харламов Д.А.)	103
3.2.1. Височно-долевые эпилепсии	105
3.2.2. Лобно-долевые эпилепсии (Зенков Л.Р., Усачева Е.Л.)	105
3.2.2.1. Префронтальные эпилепсии	106
3.2.2.2. Оперкулярные эпилепсии	106
3.2.2.3. Моторно-кортикальные эпилепсии	106
3.2.3. Теменно-долевые эпилепсии	107
3.2.4. Затылочно-долевые эпилепсии	107
3.2.5. Эпилепсия Кожевникова (epilepsia partialis continua) (Зенков Л.Р., Притыко А.Г.)	108
3.2.6. Мигрирующие парциальные припадки раннего младенческого возраста (Айвазян С.О.)	109
3.3. Генерализованные эпилепсии и синдромы	109
3.3.1. Идиопатические генерализованные эпилепсии (Зенков Л.Р.)	109
3.3.1.1. Идиопатические эпилепсии с типичными абсансами Детского возраста	111
Юношеского возраста	111
3.3.1.2. Идиопатическая генерализованная эпилепсия с миоклонией век и абсансами	114
3.3.1.3. Эпилепсия с миоклоническими абсансами (Усачева Е.Л., Зенков Л.Р.)	114
3.3.1.4. Юношеская миоклоническая эпилепсия	119
3.3.1.5. Эпилепсия с миоклонико-астатическими припадками	120
3.3.1.6. Эпилепсия с генерализованными тонико-клоническими припадками	122
3.4. Рефлекторные эпилепсии	124
3.4.1. Фотогенные эпилепсии	124
3.4.2. Гаптогенная эпилепсия	125
3.4.3. Аудиогенные эпилепсии	125
3.4.4. Стартл-эпилепсии (Усачева Е.Л., Зенков Л.Р.)	126
3.5. Эпилептические энцефалопатии (при которых эпилептиформная активность ведет к прогрессирующей неврологической или психиатрической дисфункции) (Зенков Л.Р., Харламов Д.А., Айвазян С.О.)	128
3.5.1. Ранняя миоклоническая энцефалопатия и ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия с паттерном «выскачка-подавление» в ЭЭГ (синдром Отахара) (Айвазян С.О.)	128
3.5.2. Инфантильные спазмы и синдром Уэста (симптоматическая или предположительно симптоматическая генерализованная эпилепсия с инфантильными спазмами) (Харламов Д.А., Айвазян С.О., Зенков Л.Р.)	130

3.5.2.1. Синдром Уэста (симптоматическая или предположительно симптоматическая генерализованная эпилепсия с инфантильными спазмами)	131
3.5.2.2. Парциальная симптоматическая эпилепсия с инфантильными спазмами	135
3.5.2.3. Симптоматическая эпилепсия с инфантильными спазмами и генерализованными и фокальными припадками	137
3.5.2.4. Идиопатическая генерализованная эпилепсия с инфантильными спазмами («идиопатический синдром Уэста»)	138
3.5.3. Тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества (синдром Драве) (Айвазян С.О.)	139
3.5.4. Синдром Леннокса-Гасто (Айвазян С.О., Зенков Л.Р., Харламов Д.А.)	140
3.5.5. Синдром эпилептической афазии (синдром Ландау-Клеффнера) (Зенков Л.Р., Притыка А.Г., Усачева Е.Л.)	143
3.5.6. Эпилепсия с непрерывными комплексами спайк-волна в медленно-волновом сне	145
3.5.7. Бессудорожные эпилептические энцефалопатии (Зенков Л.Р., Константинов П.А., Кириллов Н.В., Морозов А.А., Мясников В.Н., Петренко М.В.)	147
3.6. Наследственные болезни с фармакорезистентной эпилепсией (Руденская Г.Е.)	162
3.6.1. Хромосомные болезни	163
3.6.2. Наследственные синдромы (Руденская Г.Е., Зенков Л.Р., Айвазян С.О., Усачева Е.Л., Харламов Д.А.)	165
3.6.3. Факоматозы (Руденская Г.Е., Зенков Л.Р.)	174
3.6.4. Дисгенезии мозга (Руденская Г.Е., Усачева Е.Л.)	178
3.6.5. Наследственно-дегенеративные болезни ЦНС	183
3.6.6. Наследственные болезни обмена (Руденская Г.Е., Зенков Л.Р.)	184
Литература	197

2.2. Основные принципы и методы лечения фармакорезистентных эпилепсий

2.2.1. Последовательность лечения фармакорезистентных эпилепсий

Как уже указывалось в начале главы, понятие некурабельности является частично субъективным, поскольку включает компонент оценки своего состояния больным. В этом плане семейная, социальная психотерапия может оказать определенную помощь. Медицинский психолог может обеспечить смену установки больного и его близких по отношению к заболеванию, изменить его социальную ориентацию и рационально скорректировать уровень притязаний, переведа ситуацию в разряд «переносимой». Это, в свою очередь, через механизм изменения уровня функциональной активности мозга может способствовать уменьшению числа и тяжести припадков. В некоторых случаях могут оказаться эффективными методы нелекарственной терапии, включая аутогенную тренировку, методы биологической обратной связи и др. (см. ниже 2.2.1.4). Однако главная роль в подавляющем большинстве случаев принадлежит фармакотерапии. Ведение больного, поступившего по поводу фармакорезистентности, должно следовать четкому плану.

2.2.1.1. Шаг первый: выяснение причины некурабельности

Пациенту, обратившемуся по поводу фармакорезистентной эпилепсии, следует провести повторное тщательное обследование (клиника, интенсивная ЭЭГ, ЯМР, ЭЭГ-видеомониторинг, ЭКГ, лабораторные исследования). В результате возможны три исхода: 1) неэпилептические приступы (10-30%), 2) прогрессирующее макроструктурное поражение или метаболическое заболевание (2-10%), 3) фармакорезистентная хроническая эпилепсия (70-80%) (рис. 7).

Как уже указывалось, не только в России, но и в странах с хорошо поставленной эпилептологической помощью *не менее 20-30% больных, проходящих систематическое противосудорожное лечение, страдают на самом деле неэпилептическими припадками. Особенно велика вероятность неправильного диагноза при резистентных к противосудорожному лечению припадках* [21, 188]. Больного необходимо тщательно обследовать клинически с подробным анамнезом, особенно включая данные, полученные от близких, наблюдавших припадки. В сложных случаях в дифференциации эпилептических и неэпилептических расстройств имеет значение оценка клинико-электроэнцефалографических данных по экспертной системе «Эпидавр» [15]. Если диагноз остается сомнительным, необходимо провести видео-ЭЭГ-мониторинг (синхронная запись ЭЭГ и картины припадка). При неэпилептическом характере припадков больной подвергается дообследованию на уточнение типа приступов (соматические, психогенные, неврогенные) и соответствующему лечению.

При подтверждении эпилептического характера приступов проводится дополнительное исследование МРТ для уточнения морфологического субстрата болезни

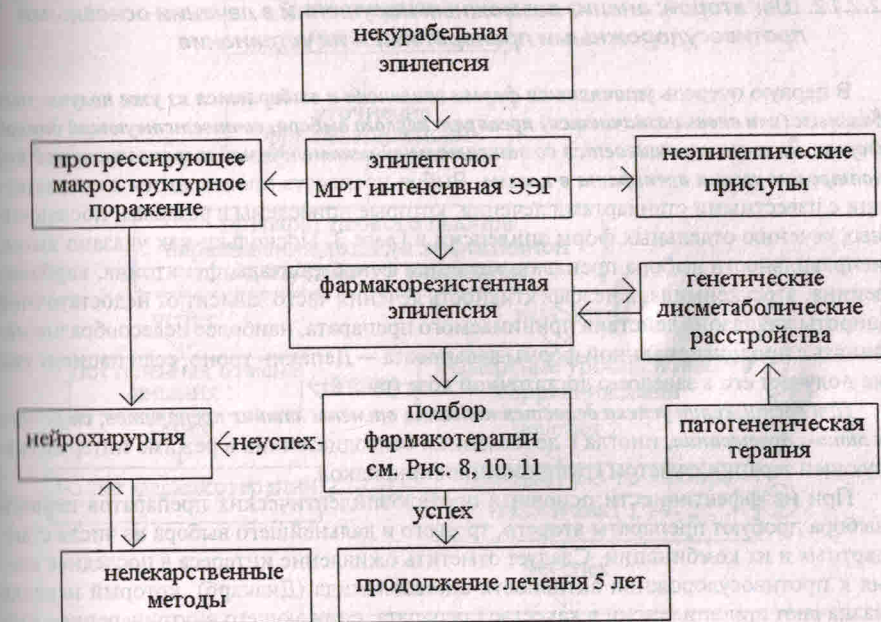


Рис. 7. Схема лечения «некурабельной» эпилепсии.

и исключения прогрессирующего мозгового заболевания (неоплазма, энцефалит и др.). Повторно исследуется возможность генетического, метаболического заболевания и при его выявлении соответственно корректируется прогноз и делается попытка его патогенетического лечения. Это относится главным образом к заболеваниям младенческого и детского возраста. Следует отметить, что в большинстве рецессивно наследуемых метаболических и дисгенетических заболеваний патогенетическое лечение отсутствует, о чем следует достаточно определенно уведомить родителей больного. Эта правдивая констатация избавит их от непродуктивных поисков несуществующего лечения, часто сопряженного со значительными расходами. Тем не менее, эти больные остаются в группе симптоматических фармакорезистентных эпилепсий и требуют подбора соответствующей симптоматической противосудорожной терапии.

Наконец, третью группу составляют хронические симптоматические, связанные с резидуальными мозговыми нарушениями, корковым дисгенезом или неясной (при данном уровне диагностических возможностей) этиологии эпилепсии, к которым относится подавляющее большинство фармакорезистентных случаев, требующих лечения собственно эпилептических проявлений заболевания. Следующие шаги в их лечении связаны с подбором фармакотерапии.

2.2.1.2. Шаг второй: анализ возможных нарушений в лечении основными противосудорожными препаратами и их устранение

В первую очередь уточняется форма эпилепсии и выбирается из уже получаемых больным (или вновь назначается) препарат первого выбора, соответствующий данной форме. Доза его наращивается до максимальной рекомендуемой терапевтической под контролем уровня препарата в плазме. Выбор препарата производится в соответствии с известными стандартами лечения, которые приведены в разделах, посвященных лечению отдельных форм эпилепсии в Главе 3. Поскольку, как указано выше, неправильности выбора препарата касаются фенобарбитала, фенитоина, карбамазепина, этосуксимида, а неэффективность лечения часто зависит от недостаточной широты диапазона действия принимаемого препарата, наиболее целесообразно начинать с пролонгированной формы вальпроата — Депакин хроно, если пациент уже не получает его в заведомо достаточной дозе (рис. 8).

При достижении успеха делается попытка отмены лишних препаратов, стремясь к моно-, дуотерапии, иногда с добавлением бензодиаземина в режиме интермиттирующей терапии с учетом группирования припадков.

При неэффективности основных противоэпилептических препаратов первого выбора пробуют препараты второго, третьего и дальнейшего выбора из числа стандартных и их комбинации. Следует отметить оживление интереса в последнее время к противосудорожной активности ацетазоламида (Диакарб), который нередко назначают при эпилепсии в качестве препарата, снижающего внутричерепное давление по поводу в большинстве случаев несуществующей ликворной гипертензии — по 1 т. через 1-3 дня и соответственно в ничтожной среднесуточной дозе. С целью лечения эпилепсии ацетазоламид следует применять в дозе 10-15 мг/кг/день. Его действие объясняется аддитивным (по отношению к действию других препаратов на рецепторы и каналы мембраны эффектом) влиянием ацетазоламида через накопление CO_2 в мозге, что повышает порог судорожной готовности [173].

Неправильность выбора препарата, даже если он, по принятым стандартам, соответствует форме эпилепсии, может быть заранее оценена по ЭЭГ. Так, при лечении финлепсином обнаружение в ЭЭГ билатерально-синхронных разрядов спайк-волновой активности свидетельствует о выраженном побочном действии карбамазепина, говорит о связи резистентности именно с применением этого препарата и требует его отмены (см. 2.1.1.) [3, 14, 27, 28].

Общее правило смены препаратов — назначение и наращивание дозы нового препарата без отмены предыдущего неэффективного (если только он не дается в токсической дозе). Только по достижении клинического эффекта предпринимается попытка медленного устранения предшествующего неэффективного препарата. Это общее правило при возможности постоянного наблюдения за пациентом, особенно при наличии ЭЭГ контроля, корректируется по индивидуальным обстоятельствам. При введении вальпроата на фоне фенобарбитала их аддитивный фармакодинамический эффект может приводить к глубокой сомноленции, поэтому при отсутствии ухудшения припадков отмену фенобарбитала можно проводить параллельно (жела-

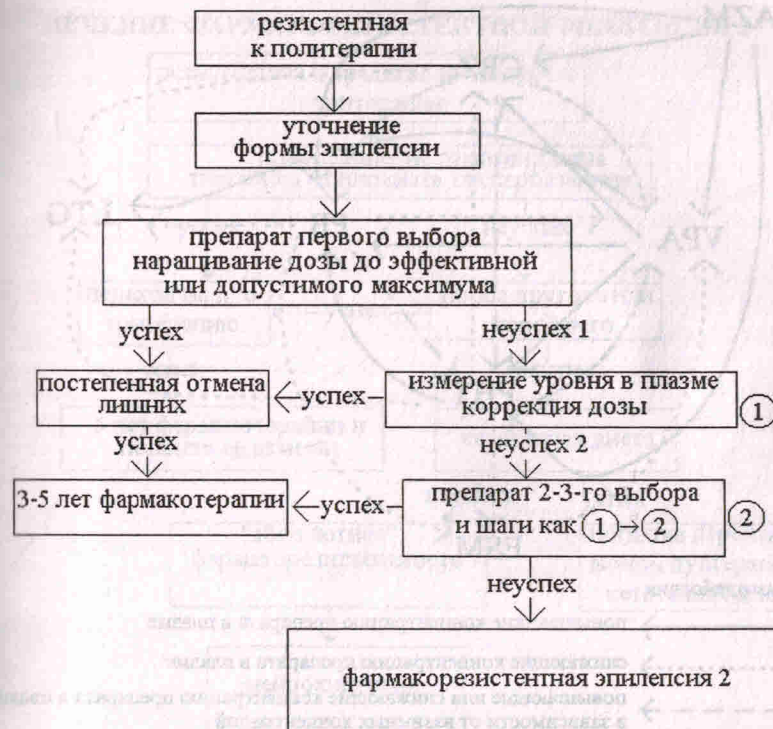


Рис. 8. Схема первого этапа лечения фармакорезистентной эпилепсии.

тельно с небольшим отставанием) с наращиванием дозы вальпроата, но не ранее достижения суточной дозы последнего в 10-15 мг/кг веса тела.

При приеме двух (и более) препаратов обязательно следует учитывать их фармакокинетическое взаимодействие, т.е. влияние их друг на друга в отношении концентрации в крови. Основным фактором здесь является активация (индукция) или блокирование (ингибирование) ферментов печени, разрушающих противосудорожный препарат. Индукторами ферментов печени, вызывающими снижение фармакологически активной концентрации противосудорожного препарата, являются карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин. Поэтому их наличие в плазме крови в достаточной концентрации ведет к снижению концентрации препарата-партнера, к примеру вальпроевой кислоты. Поэтому отмена карбамазепина при его неэффективности может привести к значительному улучшению при лечении вальпроевой кислотой. Ингибитором ферментов печени является вальпроевая кислота и, соответственно, присоединение ее к терапии ведет к повышению концентрации другого препарата. Это может вызывать благоприятный эффект, к примеру, при взаимодействии с ламотриджином (ламинталом), позволяя добиться улучшения на дозах в 2-4 раза меньших, чем при мо-

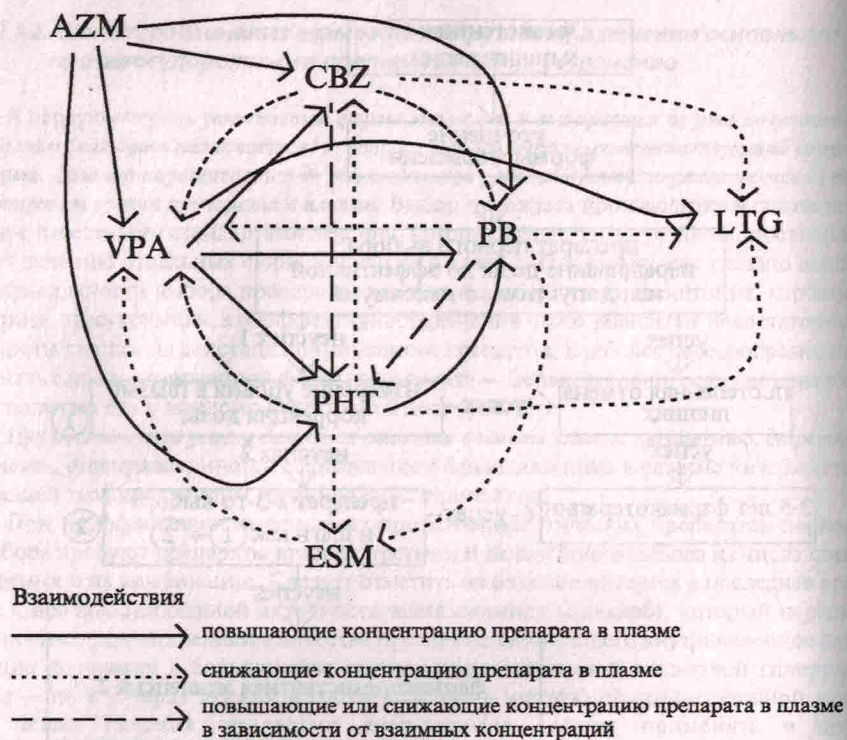


Рис. 9. «Интерактограмма» (схема множественных взаимодействий) наиболее употребительных противоэpileптических препаратов. AZM — ацетазоламид (диакарб), CBZ — карбамазепин, ESM — этосуксимид, LGT — ламотриджин, PB — фенobarбитал, PHT — фенитоин, VPA — вальпроат.

нотерапии этим дорогостоящим препаратом. С другой стороны, недоучет такого взаимодействия при близких к предельным концентрациям базового препарата вызовет превышение терапевтического уровня и соответственно токсические эффекты. Наиболее типичным проявлением этого является развитие тяжелого седативного эффекта при присоединении к фенobarбиталу вальпроата, в связи с чем такие комбинации считаются неблагоприятными. В большинстве случаев для быстрой оценки взаимодействия удобна «интерактограмма» (рис. 9), на которой в наглядной форме приведены множественные взаимодействия главных из применяемых в настоящее время противоэpileптических препаратов. Выделив из общей интерактограммы препараты, которые принимает больной, можно ориентировочно оценить конечный эффект их фармакокинетических взаимодействий для конкретного случая, а, исходя из этого, при недостаточной успешности корректировки схемы лечения выбрать те препараты, уровни которых в плазме целесообразно определить.

ЛЕЧЕНИЕ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ 2

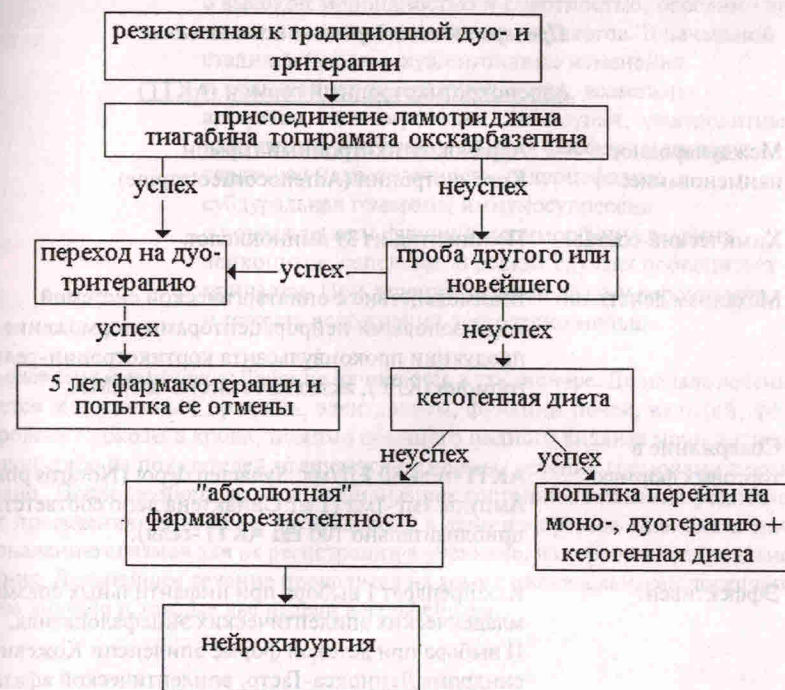


Рис. 10. Схема последующих этапов лечения фармакорезистентной эпилепсии.

Как уже говорилось, ценным методом предсказания клинической эффективности вальпроата является улучшение показателей ЭЭГ уже на начальных этапах приема, даже если не достигнута рекомендуемая доза из расчета на вес тела (см. 2.1.1.). ЭЭГ также может использоваться при отмене какого-либо препарата. Так, отмена неправильно назначенного карбамазепина сопровождается улучшением параметров ЭЭГ и прекращением эпилептиформной активности [13, 14].

2.2.1.3. Шаг третий: применение противосудорожных препаратов третьего поколения

При неуспехе традиционных препаратов, прежде всего карбамазепина и вальпроата, добавляют новейшие препараты (рис. 10). На рубеже XX-XXI веков разработано около полутора десятков препаратов с принципиально отличным сравнительно с принятыми ВОЗ основными противоэpileптическими препаратами действием. Четыре из них разрешены к применению в России: вигабатрин, ламотриджин, тиагабин, топамакс, как будто готовится разрешение в отношении окскарбазепина.

3.6. Наследственные болезни с фармакорезистентной эпилепсией

Многообразие наследственных болезней (более 600 только моногенных форм), сопровождающихся эпилепсией, и их, по счастью, редкость затрудняют диагностику, особенно если эпилепсия является первым симптомом. Диагностически важна не только идентичная семейная отягощенность: при митохондриальных болезнях, например, в материнской ветви семьи можно выявить накопление самых разных болезней (эндокринных, сердечно-сосудистых, психических, глухоты и пр.), при болезнях с менделевским наследованием необходимо учитывать внутрисемейное разнообразие: у одних членов семьи наследственное заболевание может сопровождаться эпилепсией, у других — нет. Большую роль может сыграть осмотр родственников и выявление «стертых» форм болезни (например, только кожных проявлений факоматозов). На мысль о наследственной болезни может навести родственный брак родителей. Надо иметь в виду этническую «приуроченность» некоторых наследственных болезней: болезнь Тея-Сакса (младенческая форма ганглиозидоза GM2), болезнь Канавана (спонгиозоформная дегенерация мозга) и ювенильная болезнь Гоше чаще или преимущественно встречаются у евреев-ашкенази; миоклонус-эпилепсия Унферрихта-Лундборга, цероид-липофусциноз типов I (болезнь Сантавуори) и VIII («северная эпилепсия») относятся к «финским болезням».

В настоящее время принципиально расширились возможности ДНК-диагностики, повысилась разрешающая способность цитогенетических методов. Однако клиническая диагностика при ряде наследственных синдромов остается единственной. Для диагноза наследственных нервных болезней важны не только основные симптомы, которые часто неспецифичны (эпилепсия, олигофрения, деменция, микроцефалия, атрофия зрительных нервов), но и менее значимые или нейтральные признаки и их сочетания. Помимо внешних аномалий и микроаномалий развития это, например, отклонения роста-весовых показателей (при многих синдромах, ряде хромосомных болезней и наследственных болезнях обмена), изменения кожи и волос (факоматозы, ряд наследственных болезней обмена и наследственных синдромов), необычный запах мочи и пота (некоторые наследственные болезни обмена), костно-суставные изменения, расстройства зрения и слуха и т.д. При поиске диагностически важных симптомов надо учитывать время их появления: например, при туберозном склерозе депигментированные пятна («заплатки») бывают врожденными, а ангиофибромы лица («бабочка») возникают после 4-5 лет; при нейрофиброматозе типа I пятна цвета «кофе с молоком» появляются значительно раньше нейрофибром. Настораживающими в отношении диагноза могут быть особенности поведения, например, немотивированный смех и постоянная «веселость» при синдроме Энгельмана, стереотипные движения рук, особенно характерные для синдрома Ретта.

Отдельные симптомы высокоспецифичны (изменения кожи при факоматозах, «вишневое пятно» на глазном дне при некоторых наследственных болезнях обмена) или патогномоничны (кольцо Кайзера-Флейшера при гепато-лентиккулярной дегенерации), но чаще важнее их характерное сочетание. Например, именно сочетание поражения трех и более органов или систем, «атипичное» для других болезней, позволяет думать о митохондриальной патологии.

Диагноз наследственных болезней часто требует особых лабораторных методов, уточняется в медико-генетических специализированных учреждениях, однако первым звеном является врач, который может заподозрить наследственную болезнь и назначить нужные консультации и обследования.

3.6.1. Хромосомные болезни

Эпилепсия типична для ряда хромосомных болезней (синдромов Дауна, Вольфа-Хиршхорна, инверсионной дупликации хромосомы 15, кольцевых хромосом 14 и 20, удвоении короткого плеча хромосомы 20 и др.). Она чаще манифестирует в младенчестве или детстве, но может начинаться в юношеском и даже более позднем возрасте. Большинство случаев фармакорезистентны.

Общезвестная и самая частая хромосомная болезнь — *синдром Дауна*. Подавляющее большинство случаев представляет собой «простую» трисомию хромосомы 21. Признаки столь типичны, что клинический диагноз чаще ставится уже в роддоме (но при редких мозаичных формах внешние особенности, как и интеллектуальный дефект, не столь выражены). В детском возрасте эпилепсия относительно редка (5-6%); в младенчестве характерны инфантильные спазмы. С возрастом частота эпилепсии нарастает, причем ее риск связан со степенью умственной отсталости. Для старшего возраста типичны генерализованные тонико-клонические припадки, иногда также миоклонус. Со временем формируется фармакорезистентность. «Полная» эпилепсия часто является предвестником деменции Альцгеймеровского типа, характерной для синдрома Дауна (известна его генетическая связь с семейной формой болезни Альцгеймера типа I, ген которой находится в хромосоме 21).

При *синдроме Вольфа-Хиршхорна* (делеция короткого плеча хромосомы 4) ранняя эпилепсия на фоне тяжелого отставания психомоторного развития имеет место практически всегда. Фенотип больных весьма ярок: гипертелоризм, широкий или клювовидный нос, микроцефалия, асимметрия лица, низко расположенные деформированные ушные раковины с преаурикулярными складками, разнообразная патология глаз, часто — расщелины губы и неба, пороки развития внутренних органов, особенно сердца и почек.

Не всякая хромосомная патология, сопровождающаяся эпилепсией, «написана на лице». Это относится, в частности, к *кольцевым хромосомам 14 и 20*. Механизм их образования связан с утратой обоих концевых участков и последующим соединением открытых концов, т.е. с генетической точки зрения это частичные моносомии.

Приводим наблюдение синдрома кольцевой хромосомы 14 у девочки Н., 2 лет, из татарской семьи. Семейный анамнез не отягощен. Масса тела при рождении 3000 г, окружность головы 35 см. Нормально развивалась до 3 мес., когда начались генерализованные тонико-клонические и миоклонические припадки (часто связанные с гипертермией). Короткие «светлые» промежутки (до 1-1,5 мес.) спонтанно чередуются с учащением припадков до нескольких в сутки. Противосудорожные



Рис. 29. Синдром кольцевой хромосомы 14 у девочки 2 лет. Умеренная микроцефалия (окружность головы 46 см); микроаномалия развития — легкий эпикант, антимоноголоидный разрез глаз, гипоплазия медиальной части бровей, слегка оттопыренные уши.

препараты в моно- и политерапии неэффективны, при отмене терапии учащения припадков нет. Значительно отстает в статико-моторном и особенно психоречевом развитии: сидит с 1,5 лет, ходит с 2 лет, неустойчиво; не дифференцирует близких, не понимает речь, не говорит, нет адекватных эмоциональных реакций, навыков опрятности. Соматически здорова. Умеренная микроцефалия (окружность головы 46 см); есть ряд микроаномалий развития (легкий эпикант, антимоноголоидный разрез глаз, гипоплазия медиальной части бровей, высокое небо, слегка оттопыренные уши), но грубых дисплазий нет, и в целом внешность не производит впечатления необычной (рис. 29). В неврологическом статусе нет патологии кроме умеренной мышечной гипотонии (типичной для этого заболевания). На глазном дне множественные мелкие беловато-желтые очаги в макулярной области (такая макулодистрофия описана в половине случаев кольцевой хромосомы 14). ЭЭГ: на фоне умеренных признаков дисфункции мезодиэнцефальных структур — эпилептиформная активность в теменно-затылочной области слева. Кариотип: 46, XX, r (14) (p11q32).

Со времени первого наблюдения в 1971 г. описано около 40 случаев кольцевой хромосомы 14, хотя, разумеется, многие случаи не диагностируются. У всех боль-

ных (преобладают девочки) наблюдалась эпилепсия с ранним началом ($8,5 \pm 5,5$ мес.), с преимущественно моторными фармакорезистентными припадками. Вторым постоянным признаком — отставание (от умеренного до выраженного) в психоречевом и двигательном развитии, причем часто оно проявляется позже манифестации эпилепсии, что затрудняет диагностику. Внешние черты дисморфогенеза разнообразны (наиболее типичны микроцефалия и эпикант), но неспецифичны и умеренны, «большие» пороки развития головного мозга и внутренних органов нехарактерны.

При другой редкой хромосомной патологии — *кольцевой хромосоме 20* — также нет «больших» пороков развития, микроаномалии неспецифичны; припадки (височные) появляются только в 4-6 лет, а до этого психомоторное развитие может быть нормальным, и лишь позже формируется умственная отсталость, иногда с расстройствами поведения.

Таким образом, сочетание фармакорезистентной эпилепсии (с началом на первом году и позже, без видимых причин) и даже слабо выраженных дизэмбриогенетических черт является показанием к цитогенетическому обследованию.

3.6.2. Наследственные синдромы

Наследственными синдромами в генетике называют устойчивые сочетанные поражения двух и более органов и систем, чаще это врожденные аномалии со стационарным течением. Эпилепсия — более или менее частый признак значительного числа наследственных синдромов. К хромосомным болезням примыкают так называемые микроделеционные синдромы, из которых с фармакорезистентной эпилепсией связан *синдром Ангельмана* (Angelman). Его частота 1:10 000-15 000, подавляющее большинство случаев — спорадические. Болезнь характеризуется грубым отставанием в развитии, особенно психоречевом: отсутствуют речь, навыки самообслуживания. Обращают на себя внимание «механическая» походка с широким расставлением ног (астазия-абазия), судорожные движения рук, немотивированные улыбка и пароксизмы смеха, частое высовывание языка (из-за этих особенностей болезнь получила свое первое название — «синдром веселой марионетки»; из деонтологических соображений употребление термина не рекомендуется и следует пользоваться эпонимом — «синдром Ангельмана»). Характерные (хотя не обязательные) черты: светлые волосы и кожа, большой рот, массивная нижняя челюсть. Некоторые признаки формируются с возрастом, и на первом году жизни диагноз ставится редко. Эпилепсией страдает более 90% больных, она начинается в 1-2 года, припадки многообразны (вначале типичны инфантильные спазмы), фармакорезистентны. Причиной заболевания является делеция участка материнской хромосомы 15 (15q11-q13), в лаборатории цитогенетики МГНЦ РАМН проводится молекулярная диагностика синдрома Ангельмана. Приводим описание случая со своеобразным синдромом хронического бессудорожного эпилептического статуса.

Мальчик Г., 4 лет, поступил с жалобами матери на тяжелые нарушения поведения и психики ребенка и полиморфные припадки. Родители русские, матери при рождении пробанда 31 год, страдает хроническим гломерулонефритом, отцу 34 го-

да. У матери пробанда повторные невынашивания, дважды рождения нежизнеспособных плодов. Беременность пробандом восьмая до 20 недель с угрозой прерывания, роды кесаревым сечением в 38 недель, вес новорожденного 2800, по шкале Апгар 9/8 балла. В первые месяцы жизни повышенное беспокойство, плохой сон, частые срыгивания. Отставание моторного развития с раннего возраста: сидит с 9 месяцев, пошел в 2 г. 10 мес, ходит неустойчиво. С года были внезапные наклоны головы и падения, не привлекавшие специального внимания из-за общей неадекватности статик. В 2,5 года выявилось отсутствие психоречевого развития и припадки нескольких типов: 1) парциальные с поворотом глаз и головы влево, клониями в нижнелицевой мускулатуре слева, слюнотечением, тонической судорогой в левых конечностях; 2) замирания с остановкой активной деятельности, клониями век и глаз; 3) внезапные падения; 4) приближение к матери с пантомимикой просьбы взять на руки, при этом крепко прижимается и обмякает с потерей тонуса и кратковременной утратой сознания. Приступы были резистентны к политерапии фенобарбиталом, вальпроатом и какими-то другими лекарствами. Тогда же появились стереотипные движения общего вздрагивания с симметричным раскидыванием и сведением рук. Диагностирован синдром Энгельмана. Около трех лет присоединились генерализованные тонико-клонические припадки.

Соматический статус: Светлокожий, золотисто-желтые, депигментированные волосы и радужка, микро- и брахицефалия (окружность головы 44 см), уплощенный затылок, глубоко посаженные глаза, выступающая нижняя челюсть с расширенными межзубными промежутками, с заостренным подбородком, макростомия с открытым в широкой улыбке ртом, почти постоянная протрузия языка, гиперлордоз, плоскостопная деформация стоп, больше слева.

Резкое отставание в психическом развитии, отсутствуют речь и ее понимание, нет имитации движений окружающих. Психоэмоционального контакта с близкими нет, за исключением примитивных мотиваций — страх, голод, боль. Случаен и неустойчив контакт глазами. Выражение индифферентного довольства с бессмысленной улыбкой и эпизодами немотивированного автоматического смеха. Не интересуется окружающим, нет активного взаимодействия со средой, целенаправленной игры, содержательного манипулирования игрушками и предметами. Часто отсутствует реакция на призыв, хотя слуховая функция сохранена. Нет гигиенических навыков. Крайняя неуклюжесть при манипулировании предметами, практически отсутствуют навыки самостоятельного питания. Постоянная двигательная гиперактивность с ритуальным хождением по кругу, стереотипии в виде покачивания из стороны в сторону, взмахивающих и (или) хлопающих движений рук, обсасывания и покусывания случайных предметов. Молчалив, помимо немотивированного смеха проявляет агрессивное поведение с неартикулированными звуками ярости при препятствовании нежелательному поведению.

Неврологический статус: Горизонтальный нистагм, симптом Хвостека с двух сторон, симптомы орального автоматизма: поисковый, хоботковый, сосательный. Протрузия языка, слюнотечение. Гипотония аксиальной мускулатуры и мышц правых конечностей. В левых конечностях небольшое повышение тонуса по пирамидному типу. Патологические стопные знаки с двух сторон. Походка атактическая

с широко расставленными стопами, с легкой паретичностью слева и с прижатыми к туловищу руками. Общая моторная неловкость. Туловищная атаксия и атаксия конечностей, интенционный тремор и гиперметрия в левой руке.

Помимо описанных выше стереотипий, во время осмотра со средней частотой не менее 1 раза в 3-5 мин наблюдаются приступы в виде замирания с остановкой взора, часто с миоклониями век и глаз, нередко с присоединением клоний мышц лица.

MPT патологических отклонений не выявляет.

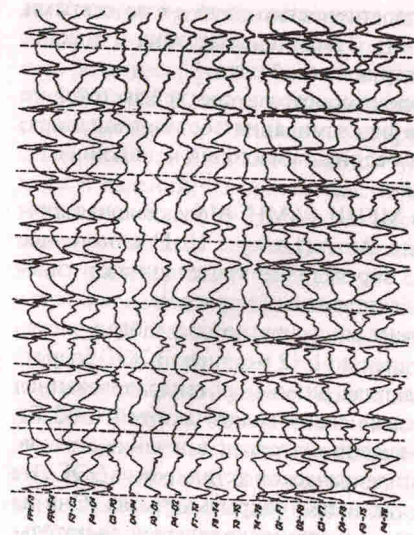
Генетические данные: Семья обследована в МГНЦ РАМН. Молекулярная диагностика выявила потерю материнского аллеля. Анализ локуса 15q11 с помощью микросателлитов d15s11, d15s113, d15GABR B3 определил микроделецию критического локуса хромосомы 15 по исследованным сателлитным маркерам.

Электроэнцефалографические данные: Пациент многократно обследован электроэнцефалографически с интервалами от 1-5 дней до 1-12 месяцев. В ЭЭГ бодрствования во всех записях — постоянная регулярная ритмичная генерализованная билатерально-синхронная активность комплексов спайк-волна частотой 1,7-2 Гц, амплитудой 400-700 мкВ (рис. 30 А-Б). ЭЭГ-видеомониторинг в течение 6 часов, включая глубокий сон, выявил постоянное эпилептической активности в ЭЭГ. Эта активность наблюдается как при закрытых, так и при открытых глазах. Она на 5-10 сек исчезает при спонтанной фиксации взора и остановке текущей двигательной активности. Поскольку и в фоновом состоянии возможность коммуникации с ребенком практически отсутствует, невозможно однозначно решить, являются ли эти остановки рудиментами поведенческого внимания или abortивными абсансами (судя по практической ареактивности пациента в эти эпизоды, последнее более вероятно). Поскольку видеомониторинг проводился на фоне интенсивной терапии вальпроатом и ламотриджином, зарегистрировать описанные выше припадки других типов уже не удалось.

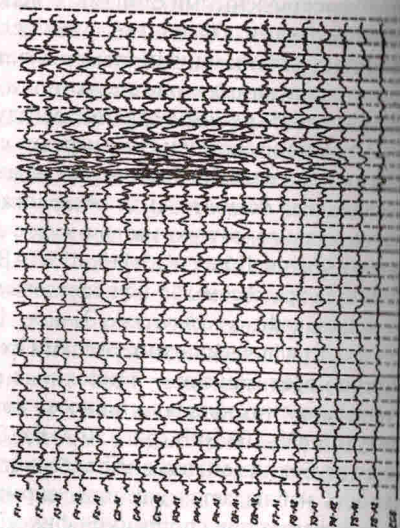
Во время сна эпилептическая активность становится менее организованной, нарушается ее строгая ритмичность, уменьшается билатеральная синхрония, средняя частота комплексов спайк-волна снижается до 0,7-1 Гц, продолжительность спайка возрастает с 50-80 мс до 100-200 мс, а амплитуда — до 1000 мкВ. Таким образом, ЭЭГ сна принимает характер «электроэнцефалографического статуса спайк-волна в медленно-волновом сне» (см. рис. 30).

Диагноз: Синдром Энгельмана, симптоматическая эпилепсия с генерализованными припадками: атипичными абсансами, абсансами с миоклониями век и глаз, миоклоническими припадками, атоническими припадками, парциальными комплексными припадками с моторными симптомами. Хронический статус атипичных абсансов, электроэнцефалографический статус спайк-волна в медленно-волновом сне.

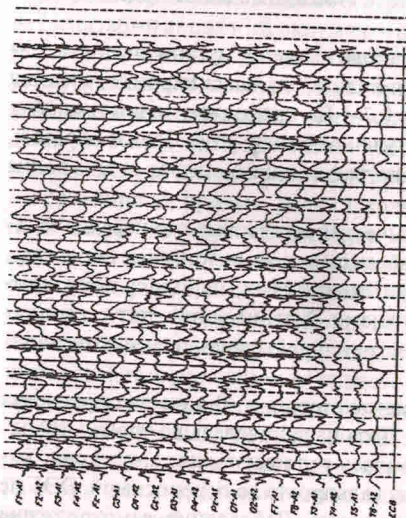
В течение 4 месяцев проводился поиск фармакотерапии. В качестве препарата первого выбора использован Депакин хроно. Доза наращивалась до уровня препарата в плазме 103 мг/мл, на фоне чего появилась гепатомегалия, анорексия, вялость, что послужило поводом уменьшить дозу вальпроата до переносимой. ЭЭГ не изменились, хотя припадки с падением стали реже. Добавление ламотриджина в дозе 0,5 мг/кг/день привело к практическому прекращению припадков с парци-



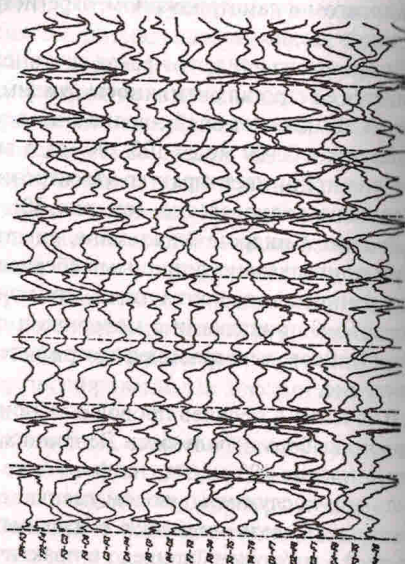
Б



В



Г



Д

Рис. 30. Электроэнцефалограммы мальчика М.Г., 4 лет, с синдромом Энгельмана.

А. ЭЭГ бодрствования от 14.12.1999 г.

Б. ЭЭГ-видеомониторинг бодрствования от 20.12.1999 г. Постоянная ритмичная генерализованная билатерально-синхронная активность комплексов спайк-волна частотой 1,7 Гц, амплитудой до 500 мкВ (на А) и 2 Гц, амплитудой до 700 мкВ (на Б).

В. Продолжение ЭЭГ-видеомониторинга с Б. ЭЭГ во время спокойного сна. Менее организованная активность «медленный спайк-волна» с меньшей билатеральной синхронией и регулярностью, с частотой комплексов спайк-волна 0,7-1 Гц, амплитудой до 1000 мкВ: ЭЭГ «электроэнцефалографического статуса спайк-волна в медленно-волновом сне».

Г. ЭЭГ от 22.08.2000 на фоне лечения суксилепом. Отсутствует спайковая и островолновая эпилептиформная активность, наблюдаются диффузные медленные волны 2-4 Гц, амплитудой до 110 мкВ, с периодическими всплесками билатерально-синхронной активности 4-6 Гц до 375 мкВ амплитудой, преобладающими в теменно-центральных отведениях.

Примечание: ЭЭГ бодрствования, сделанные в другой лаборатории за 10 мес (в феврале 1999) до представленных на А и Б, были аналогичны последним.

альным компонентом, но не повлияло на абсансы, психические и поведенческие характеристики пациента и ЭЭГ. В этот период описанные тяжелые психические и поведенческие нарушения у ребенка, его неуправляемость, практически полное отсутствие эмоционально-психического контакта, безнадежность проводимой терапии крайне тяжело влияли на состояние матери, что выражалось в эмоциональных репликах: «Заберите его от меня или убейте!».

В конце третьего месяца поисков лечения был добавлен суксилеп. При стабилизации дозы на 19 мг/кг/день прекратились припадки и стали постепенно меняться в лучшую сторону психический статус, ЭЭГ и поведение, пациент был выписан из стационара, и амбулаторно проведена успешная попытка очень постепенной отмены вальпроата и ламотриджина с переходом на монотерапию этосуксимином. С этого времени в ЭЭГ отсутствует спайковая и островолновая эпилептиформная активность, наблюдаются диффузные медленные волны 2-4 Гц, амплитудой до 110 мкВ, с периодическими всплесками билатерально-синхронной активности 4-6 Гц до 375 мкВ амплитудой, преобладающими в теменно-центральных отведениях (см. рис. 30 Г).

Обследование через полгода показало заметное улучшение. Припадков нет. Значительно уменьшилась стереотипная гиперактивность, стал спокойнее, может длительно заниматься последовательной игрой, стал более осмысленным взгляд, более доступен контакту, откликается на просьбы матери, коммуницируется слоговыми звуками и невербальными знаками, прекратилось ритуальное хождение по кругу, значительно реже и слабее хлопанья в ладоши. Походка более устойчива. Все это сделало ребенка более приемлемым и положительно оценивается матерью. Однако весь фенотип синдрома Энгельмана остается, а некоторые его черты акцентировались. Так, эйфоричное настроение более выражено и постоянно, взрывы немотивированного смеха более часты и продолжительны («синдром счастливой куклы»). Глубокая умственная и психическая отсталость, отсутствует речь и ее понимание, за исключением примитивных команд и призывно-указательных вербальных зна-