Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противоэпилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2016 Tom 8 Nº4

EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333 2016 Vol. 8 №4

www.epilepsia.su

ia.su

Включен в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК

эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются азначено для использования в комі Информацию о репринтах можно получить в редакции. статьи была скачана с сай

© Коллектив авторов, 2016

ISSN 2077-8333

DOI: 10.17749/2077-8333.2016.8.4.058-066

ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ С ПРОДОЛЖЕННОЙ СПАЙК-ВОЛНОВОЙ АКТИВНОСТЬЮ ВО СНЕ

Шидловская О.А., Белоусова Е.Д.

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Резюме

В настоящий момент синдромы с продолженной спайк-волновой активностью во сне (CSWS) активно изучаются во всем мире. Этиология синдромов может быть как генетической, так и связанной со структурными поражениями головного мозга (особенно таламуса) и пороками развития коры. В большинстве случаев персистирование паттерна продолженной спайк-волновой активности во сне приводит к нейрокогнитивной дисфункции. Рассматриваются два механизма интеллектуального регресса: нарушение процессов созревания мозга и эффект «дистанционного торможения». Наиболее эффективным методом лечения считается сочетание гормональной терапии с антиэпилептическими препаратами. При своевременной диагностике и рациональной терапевтической тактике возможно восстановление нормального уровня развития ребенка. Но если с момента дебюта приступов прошло более 18 месяцев, как правило, улучшить интеллектуальные функции не удается.

Ключевые слова

Эпилепсия, дети, продолженная спайк-волновая активность во сне, эпилептическая энцефалопатия, лечение.

Статья поступила: 13.10.2016 г.; в доработанном виде: 14.11.2016 г.; принята к печати: 16.12.2016 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Шидловская О.А., Белоусова Е.Д. Эпилептические синдромы с продолженной спайк-волновой активностью во сне. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 4: 58-66.

EPILEPSY SYNDROMES WITH CONTINUOS SPIKE AND WAVE ACTIVITY DURING SLEEP

Shidlovskaya O. A., Belousova E. D.

FSBE HEN.I. Pirogov RNRMU MOH Russia

Summary

Syndromes with continuous spikes and waves during sleep (CSWS) are being actively studied now. Etiological factors include both genetic causes and structural brain disorders; frequently – the damage of the thalamus, and congenital malformations. In most cases, the persistence of CSWS pattern leads to a neurocognitive dysfunction. Two mechanisms of the intellectual regression are supposed: a violation of brain maturation processes and the effect of the remote inhibition. The most effective treatment is considered to be a combination of hormones and antiepileptic drugs. It is often possible to restore a normal level of child development in case of the early diagnosis and rational therapeutic tactics. However, if more than 18 months has passed since the onset of seizures, as a rule, intellectual functions can't be improved.

Key words

Epilepsy, children, continious spike-wave activity during sleep, ESES/CSWS, epileptic encephalopathy, treatment.

Received: 13.10.2016; in the revised form: 14.11.2016; accepted: 16.12.2016.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Shidlovskaya O.A., Belousova E.D. Epilepsy syndromes with continiuos spike and wave activity during sleep. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions. 2016; 4: 58-66 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail address: ebelousova@inbox.ru (Belousova E. D.).

Введение

На сегодняшний день эпилептические синдромы с продолженной спайк-волновой активностью во сне привлекают к себе внимание многих специалистов, что связано с улучшением диагностики, распространением знаний о данной патологии, появлением эффективных методов лечения и возможностью благоприятного исхода при правильной терапевтической тактике. Впервые влияние эпилептических разрядов во сне на когнитивные функции отметил Schwab R. S. 1939 г. И только спустя 30 лет, в 1971 г., Patry G. с соавт. описали ЭЭГ-феномен продолженной спайкволновой активности во сне, или, как принято в международной практике, электрический эпилептический статус сна (Electrical status epilepticus during sleep – ESES) [15]. В настоящее время, согласно рекомендации Международной лиги по борьбе с эпилепсией, считается, что термины электрического эпилептического статуса в фазу медленного сна (ESES) и продолженной спай-волновой активности во сне ("continuous spike and waves during sleep" - CSWS) являются синонимами [3].

К эпилептическим синдромам, характеризующимся наличием CSWS, относится эпилептическая энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью во сне, синдром Ландау-Клеффнера, также продолженная спайк-волновая активность может отмечаться при атипичном течении доброкачественных фокальных эпилепсий, при симптоматических фокальных эпилепсиях. Помимо вышеперечисленного, CSWS может сопровождать и другие заболевания (туберозный склероз, нейродегенеративные заболевания, опсоклонус-миоклонус синдром, синдром Ретта). Нельзя сказать, что в медицинской литературе существует дефицит информации по данной теме. Однако накопленных данных все еще недостаточно для того, чтобы до конца разобраться в этиологии, патогенезе и вопросах рационального лечения этих синдромов.

Эпидемиология

Эпилептическая энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью во сне встречается примерно в 0,5-0,6% случаев всех эпилепсий детского возраста, с некоторым преобладанием по частоте среди мальчиков [7].

Согласно определению Международной лиги по борьбе с эпилепсией (International League Against Epilepsy – ILAE), эпилептическая энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью во сне является специфическим эпилептическим синдромом, характеризующимся наличием продолженной диффузной спайк-волновой активности в течение фазы медленного сна, дебютирующей вслед за появлением эпилептических приступов, исходом которой становится нейрокогнитивный дефицит [18]. Менее распространенным состоянием, ассоциированным с ESES, является синдром Ландау-Клеффнера. Он был впервые описан в 1957 г., как явление приобретенной сенсорной афазии, иногда сочетающееся с судорожным синдромом. В связи с отсутствием единых критериев заболевания точная распространенность не установлена. В группе из 440 детей с эпилепсией, контролируемых в амбулаторных условиях, только один пациент имел такой диагноз [8]. Мальчики страдают в два раза чаще, чем девочки [8]. Атипичная эволюция доброкачественных фокальных эпилепсий происходит примерно в диапазоне частот от 1,3-4,6% в крупных когортах пациентов [24]. Среди всех случаев эпилептических синдромов с CSWS симптоматические фокальные эпилепсии занимают примерно треть.

Этиология синдромов с продолженной спайк-волновой активностью во сне

В одном из последних исследований по эпилептической энцефалопатии с продолженной спайкволновой активностью во сне были проанализированы данные 117 пациентов [6]. Установлено, что 45 из них имели полимикрогирию, шестеро - порэнцефалию, у 12 пациентов выявлена гидроцефалия, у одного – шизэнцефалия, у четырех – перинатальная гипоксия-ишемия, и у троих - церебральная атрофия. 38 пациентов изначально наблюдались с доброкачественными фокальными эпилепсиями детства, с последующей атипичной эволюцией синдромов. У восьми пациентов этиология осталась неясна. В другом исследовании по изучению этиологии CSWS с односторонней продолженной спайкволновой активностью полимикрогирия отмечена у 11 из 21 пациента, у четырех – шунтированная гидроцефалия, и по три пациента имели порэнцефалические кисты и повреждения таламуса [9]. При прицельном обследовании 40 детей с полимикрогирией продолженная спайк-волновая активность обнаружена в 10% случаев [11]. Таким образом, полимикрогирия в значительном числе случаев ассоциирована с развитием CSWS.

Данные многих авторов показывают тесную связь раннего повреждения таламуса и активации эпилептиформных разрядов в стадию медленного сна. Специфичность поражения таламуса была доказана при сравнении ЭЭГ 100 пациентов с эпилепсией и CSWS с 47 пациентами с эпилепсией без CSWS. В результате выявлено, что перинатальные нарушения чаще отмечались в первой группе (48% против 19,2%) и повреждения таламуса преобладали также в первой группе (14% против 2,1%) [8]. В другом исследовании из 32 пациентов с пре- и перинатальным поражением таламуса потенцирование спайк-волновой активности в фазу медленного сна имели 29 (90,6%) пациентов. При изучении эффектов поражения конкретных зон таламуса определено, что ретикулярное ядро поражено чаще всего, в случаях развития CSWS оно оказалось вовлечено у 91% пациентов [7]. Помимо вышеперечисленного, в 10-15% случаев выявляются аномалии миелинизации [4]. Для синдрома Ландау-Клеффнера, доброкачественных фокальных эпилепсий детского возраста, структурная патология головного мозга не характерна.

С учетом большой доли пациентов, не имеющих структурного дефекта на МРТ, предполагается наличие у них генетической предрасположенности. Подтверждением этого являются случаи проявления патологии у монозиготных близнецов. В исследовании 2013 г. среди 117 пациентов с CSWS 10 (8,6%) имели положительный семейный анамнез по эпилепсии и 8 (6,8%) – фебрильных судорог [5]. Крупных исследований на эту тему не проводилось, имеются отдельные публикации. В группе из 13 пациентов с ESES были выявлены мутации в двух генах, кодирующих белки холинэргической передачи - CHRNA7 и PCYT1B. Ген PCYT1B дополнительно участвует в регуляции нейронального роста и ветвления аксонов [8]. Rudolf G. и соавт. предложили изучить молекулярные основы эпилептических син-

дромов с CSWS, с акцентом на гены SRPX2 и ELP4 [10]. У пациентов с доброкачественной фокальной эпилепсией с центрально-темпоральными спайками Doose H. и Baier W. идентифицировали ответственную мутацию в гене GRIN2A [20].

Примерно в 20% случаев этиология остается неизвестной, но важная роль в развитии CSWS отводится иммунным механизмам, доказательством чего является высокая терапевтическая эффективность применения кортикостероидов [8].

Патофизиологические механизмы развития синдромов с продолженной спайк-волновой активностью в фазу медленного сна

Основным механизмом развития CSWS предполагается патологическая активация импульсов кортикоталамической нейронной сети [23]. Разряды на ЭЭГ, которые выглядят как генерализованные, скорее всего исходят из одного первичного очага, вероятно, обусловленного активацией ретикуло-таламо-кортикальной системы с двусторонней синхронизацией через мозолистое тело. Также обсуждается роль генетически детерминированного нарушения созревания мозга в течение первых лет жизни, которое обуславливает гипервозбудимость нейронных сетей. Их локализация может определять клинические проявления формирующегося эпилептического синдрома [8].

Влияние эпилептической активности на когнитивное развитие

Патогенез развития нейрокогнитивной дисфункции сочетает в себе несколько механизмов. Основным звеном является необратимое нарушение созревания нейронных сетей, обусловленное персистированием патологической активности в возрасте от 1 до 8 лет. Отмечено, что чем раньше дебютирует заболевание и дольше существует, тем более выражен функциональный дефицит. Созревание нейрональных сетей тесно связано с явлением нейрональной пластичности. Она обуславливает способности адаптироваться к изменениям окружающей среды для хранения информации в памяти и организовать нейрональные сети в ответ на внутренние и внешние раздражители. К структурам, ответственным за процессы консолидации памяти, стабилизацию ансамблей головного мозга, относятся цингулярная извилина, кора нижних отделов теменной доли, вентромедиальная префронтальная кора, предклинье [23]. Паттерном их деятельности является медленноволновая активность сна. Медленноволновая активность, в свою очередь, отвечает за процессы, лежащие в основе консолидации памяти, синаптического гомеостаза, информационной обработки, то есть за функцию пластичности мозга, необходимой в процессе обучения. Таким

Характеристика	Эпилептическая энцефалопатия с CSWS	Синдром Ландау-Клеффнера	Симптоматические фокальные эпилепсии с ESES
Возраст дебюта заболевания	2 месяца — 14 лет, пик — 4-5 лет	2-8 лет, пик – 3-6 лет [14]	Пик – с 2 лет
Наличие приступов	80%	70-80%	Нет данных
Семиология приступов	Ночные гемифациальные и фациобрахиальные приступы, атипичные абсансы, негативный миоклонус, характерно появление приступов атонических падений. Тонические приступы – критерий исключения диагноза	Простые моторные, атипичные абсансы, вторично-генерализованные тонико-клонические, оральные автоматизмы и гемиконвульсии. Не тяжелые, редкие и легко поддаются контролю. Атонические приступы не характерны	Гемиклонические, вторично- генерализованные тонико-клонические, аутомоторные и др. приступы
Распространенность активности на ЭЭГ	Диффузная или региональная, часто с акцентом в лобной области	Односторонняя или явно латерализованая в центротемпоральных, задневисочных и теменнозатылочных областях	Чаще региональная
Нейрокогнитивное развитие до дебюта эпилепсии	Нормальное у 2/3 пациентов [7]	Нормальное у 100%	Наличие когнитивных нарушений
Возраст нейрокогнитивного регресса	5-6 лет [16]	Нет данных	Через 2-3 года после дебюта приступов
Спектр нейрокогнитивных нарушений	Моторная афазия, нарушение поведения, обучения, памяти, внимания, общения, двигательные расстройства, чаще они носят тяжелый характер [26]	Слуховая агнозия, с тотальной афазией. Раздражительность, синдром гиперактивности, аутистикоподобное поведение [10]	Сочетание задержки развития с нейрокогнитивным регрессом

Таблица 1. Клиническая характеристика синдромов с продолженной спайк-волновой активностью во сне.

образом, CSWS может представлять модель клинических эффектов эпилептической активности во время сна, которая нарушает локальные нейрональные процессы, следствием чего является нейрокогнитивная дисфункция.

Доказательством вышеописанного являются результаты функциональной MPT 12 пациентов с CSWS. У всех пациентов была выявлена активация перисильвиарной области, островковой доли, поясной извилины, префронтальной коры и таламуса. Параллельно дезактивация определялась в предклинье, в теменной коре и в хвостатых ядрах. Учитывая участие перисильвиарной области в акустическом восприятии и речевом развитии, коры островной доли и поясной извилины в формировании рабочей памяти, самоконтроле, эмоциональной обработке и социальном познании, а также перисильвиарной, префронтальной коры и поясной извилины в формировании памяти, высказаны предположения о воздействии хронической дисфункции этих нейронных сетей на процессы нейропластичности [8].

Другой механизм, способствующий возникновению нейропсихических нарушений, рассматривается в «гипотезе ингибирования нейрональных сетей». Недавние исследования показывают, что ней-

рофизиологические эффекты CSWS не ограничены зоной эпилептического очага, а распространяются на прилегающие области мозга, оказывая долгосрочные последствия на его функции, организацию и созревание с помощью механизма дистанционного (удаленного) торможения [22]. Согласно гипотезе активация в одном регионе коры тормозит подкорковые системы возбуждения, что приводит к широко распространенному снижению активности коры других регионов. De Tiege X. и соавт. выполнили позитронно-эмиссионную томографию 18 пациентам с CSWS. У 10 пациентов обнаружены регионы гиперметаболизма, локализованные максимально в теменно-височном переходе, а также все они имели гипометаболизм в лобных областях. Авторы предполагают, что снижение метаболизма в лобных долях может объяснить происхождение синдрома дефицита внимания или когнитивной дисфункции при CSWS. Кроме того, было выявлено отсутствие гиперметаболических очагов у пациентов, получивших лечение кортикостероидами. Локальный гиперметаболизм может быть маркером активной фазы CSWS. На фоне терапии во время фазы восстановления очаг локального гиперметаболизма в некоторых случаях исчезает [14].

Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.epilepsia.su . Не предназначено для использования в коммерческих целях.

Клиническая картина

Клиническая картина синдромов с продолженной спайк-волновой активностью во сне сходна. Она характеризуется наличием возраст-зависимого дебюта заболевания, сочетанием эпилептических приступов и нейрокогнитивного регресса (см. табл. 1).

Клиническая картина классического течения роландической эпилепсии и доброкачественной затылочной эпилепсии широко известна и не требует дополнительного описания. При атипичной эволюции данных синдромов характерно раннее начало заболевания, появление новых приступов с высокой частотой, увеличение числа межприступных разрядов во время бодрствования и сна, двусторонние пикволновые комплексы преимущественно в передних отделах мозга, частые генерализованные разряды, резистентность к антиэпилептической терапии [17].

В развитии эпилептической энцефалопатии выделяют следующие клинические стадии:

- 1. Стадия покоя (от рождения до дебюта эпилепсии) без патологической активности на ЭЭГ, когнитивные функции не нарушены;
- 2. Продромальная стадия (от начала приступов до появления регресса навыков) характеризуется появлением редких, как правило, легко протекающих приступов, с сочетанием не более двух типов у 80% пациентов, на межприступной ЭЭГ регистрируются нечастые спайки и медленные волны;
- 3. Острая стадия (от начала регресса до прекращения приступов), в которую появляются новые типы приступов, их частота нарастает;
- 4. Резидуальная стадия (после прекращения приступов), когда снижается индекс эпилептической активности на ЭЭГ, останавливается регресс, и ребенок может постепенно набирать навыки [7].

В небольшом исследовании на девяти пациентах было установлено, что стадия покоя продолжается примерно два года, продромальный период длится 3,9 лет, острая стадия — 2,9 лет. Важность периодизации заболевания заключается в неодинаковой восприимчивости к терапии в разных стадиях. Это имеет принципиальное значение при проведении исследований по сравнительной эффективности препаратов [7].

Электроэнцефалографическая картина при синдромах с CSWS

Первые описания CSWS указывали, что спайкволновые разряды должны быть двусторонними, симметричными или диффузными. Но при более тщательном анализе замечено, что даже симметричные разряды могут продемонстрировать некоторую степень асимметрии и эта находка поддерживает представление о наличии основного фокуса со вторичной билатеральной синхронизацией [8]. При сравнении ЭЭГ пациентов с региональной CSWS и с двусторонним синхронным, непрерывным или перемежающимся, иногда мультифокальным пат-

терном, было установлено, что прогноз этих больных зависит от этиологии, а не от формы активности на ЭЭГ. По версии исследователей, региональная CSWS может быть частью классической в начальный период развития с последующим переходом в диффузную активность, либо региональная CSWS может возникать после подавления активности в случае рецидивирования [5]. Было доказано, что активация продолженной эпилептиформной активности во сне в одном полушарии может привести к нейропсихологической дисфункции, аналогично как и двусторонний или диффузный паттерн [9].

В «Руководстве по ЭЭГ при энцефалопатии, ассоциированной с CSWS/ESES у детей», опубликованном в 2009 г., были предложены следующие критерии продолженной спайк-волновой активности во сне: значительная активация разрядов во время NREMсна (и иногда в REM-сон) со спайк-волновым индексом, составляющим не менее 50%, эпилептиформная активность на ЭЭГ во время бодрствования и сна может быть фокальной, мультифокальной, унилатеральной, асимметричной или симметричной билатеральной, а также диффузной, паттерн CSWS может быть продолженным, фрагментированным или периодическим [19]. Определение Международной лиги по борьбе с эпилепсией не указывает на какой-то определенный уровень индекса эпилептической активности, необходимый для установления диагноза CSWS [8]. Некоторые авторы считают критическим уровень более 85%, а другие – уже более 25%. Исследование пациентов с индексом эпилептиформной активности доброкачественных эпилептиформных разрядов детства (ДЭРД) не менее 30% во сне с пятилетним катамнезом показало эволюцию в эпилептическую энцефалопатию в 66% случаев, в 49% в эпилепсию с эпилептическим электрическим статусом во сне и в 17% – в когнитивную эпилептиформную дезинтеграцию [1]. Кроме того, у пациентов с наличием клинических проявлений заболевания и картиной продолженной спайк-волновой активности во сне значение индекса менее 85% обнаруживается в более чем одной трети случаев. А также конкретные значения индекса могут различаться с течением времени [8].

Существуют различные способы определения индекса спайк-волновой активности, такие как:

- определение суммы всех спайк-волновых разрядов в минутах, умноженной на 100 и деленной на продолжительность медленного сна в минутах;
- подсчет спайк-волновых разрядов в единицу времени;
- подсчет суммарного времени, занятого спайкволновыми разрядами, с интервалами не более 3 сек. в 10-минутных эпохах и др.

Одни исследователи подсчитывают индекс на протяжении всего сна, другие — только в течение стадии медленного сна, третьи — вычисляют индекс в первые 30 мин. первой и заключительной стадий мед-

ленного сна [7,10]. Существует мнение о том, что индекс эпилептической активности, подсчитанный в течение первых 5 мин. NREM-сна, практически не отличается от такого же значения, подсчитанного за всю ночь. Такие несоответствия в подходах затрудняют сравнения результатов различных исследований.

Методы лечения

До настоящего времени стандартизированной схемы терапии синдромов с продолженной спайкволновой активностью не разработано. В выборе препаратов и схем лечения каждый врач опирается на собственный опыт. Препаратами первой линии являются вальпроаты, этосуксимид, и бензодиазепины. Большинство исследователей придерживаются мнения о необходимости избегать применения фенобарбитала, фенитоина, карбамазепина из-за возможного ухудшения состояния [21]. Inutsuka M. и др. отмечали, что комбинация вальпроевой кислоты с этосуксимидом была эффективна у 43% пациентов и этот эффект был постоянным во всех случаях. Вопреки этим результатам, Kramer U. и соавт. сообщили, что вальпроевая кислота, ламотриджин, топирамат и этосуксимид не имеют никакого эффекта, и наиболее эффективными противоэпилептическими препаратами являются леветирацетам и клоназепам [26]. В 2013 г. в результате проведенного исследования с участием 117 пациентов в качестве препаратов первой линии были рекомендованы этосуксимид, клобазам и сультиам. У 16 пациентов применялась комбинация антиэпилептической терапии с гормональной, что во всех случаях имело положительный эффект [6].

Все авторы сходятся во мнении об эффективности гормональной терапии, но каждый использует свою схему введения. Лечение гидрокортизоном в дозе 5 мг/кг/сут. в течение первого месяца, 4 мг/кг/сут. в течение второго месяца, 3 мг/кг/сут. в течение третьего месяца и 2 мг/кг/сут. в течение последующих девяти месяцев, с дальнейшей медленной отменой, суммарной продолжительностью до 21 мес. привело к сокращению числа приступов или нейропсихологическому улучшению в 34/44 (77,3%) случаев. При этом у 34 пациентов был достигнут полный контроль приступов, у 21 - нормализация ЭЭГ. Долгосрочная ремиссия отмечалась у 45% [7]. В ретроспективном отчете, где были проанализированы истории болезней восьми пациентов с синдромом Ландау-Клеффнера и двух пациентов с эпилептической энцефалопатией с продолженной спайкволновой активностью во сне, принимавших преднизолон (1 мг/кг в течение не менее шести месяцев), выявлено, что у всех, кроме одного, отмечалось улучшение речи, познания и поведения при катамнестическом наблюдении более четырех лет [21]. Также сообщается об эффективности применения АКТГ (80 МЕ ежедневно со снижением дозы на протяжении трех месяцев) или преднизолона (2-5 мг/кг/сут. перорально). Все пациенты, получившие лечение кортикостероидами, как правило, имели положительный ответ – нормализацию ЭЭГ и улучшение нейропсихологических функций [22].

Считается, что эффект применения гормональной терапии может быть обусловлен увеличением периода полувыведения антиэпилептических препаратов, увеличением концентрации в крови, усилением их постсинаптического действия, ингибированием высвобождения возбуждающих аминокислот и поддержанием стабильного мембранного потенциала. Подобная терапевтическая стратегия приводит к контролю приступов и подавлению эпилептической активности [25].

De Negri M. и соавт. описали применение высоких доз ректального диазепама (1 мг/кг) у 16 детей с CSWS и синдромом Ландау-Клеффнера. Все пациенты показали значительное улучшение на ЭЭГ. Далее на протяжении 3-4 нед. они получали более низкие дозы диазепама (0,50-0,75 мг/кг/сут.). Положительный ответ был у 14 (88%), хотя пятеро, в конечном счете, имели рецидив, что потребовало повторных курсов лечения. Десять из них прошли нейропсихологическое тестирование через 6 мес. У семи было отмечено улучшение когнитивных способностей, у одного - без каких-либо изменений, у двух состояние ухудшилось. Хотя авторы сообщили, что этот режим хорошо переносится и отмечаются лишь умеренные побочные эффекты, включая сонливость, гипотонию и возбудимость, в других исследованиях указано, что у многих детей появляется нарушение поведения и расторможенность [14].

По мнению некоторых исследователей, наличие высокого индекса эпилептической активности во сне в сочетании с трудностями школьного или дошкольного обучения у детей с доброкачественными фокальными эпилепсиями, а также признаками возможной атипичной эволюции этих синдромов, является наиболее важным критерием, который определяет необходимость использования стероидов или высоких доз диазепама. В остальных случаях можно обойтись без этих препаратов [24].

Описаны небольшие группы пациентов, которые получили терапию внутривенными иммуноглобулинами. Положительный эффект отмечен у троих из девяти пациентов с продолженной спайк-волновой активностью во сне. Кроме того, нейропсихологическое развитие было улучшено у одного пациента. Однако малый опыт применения, скудные данные об эффективности в сочетании с высокой стоимостью лечения делают их роль в терапии неопределенной [8]. Эффективность кетогенной диеты была оценена у пяти пациентов с фармакорезистентным электрическим эпилептическим статусом медленного сна (применение гормонов у них ранее оказалось неэффективно). И только в одном случае удалось добиться полного прекращения ESES. У одного пациента был достигнут частичный ответ, у остальных – четкого улучшения не получено [21].

Предполагается, что перспективными методами лечения CSWS являются транскраниальная стимуляция постоянными токами [13] и фармакологическая кома с фенобарбиталом, но описаны лишь единичные случаи использования данной терапии [21]. Среди хирургических методов лечения применяют субпиальные насечки, фокусную резекцию эпилептогенной зоны, гемисферэктомию и каллозотомию. Субпиальные насечки представляют собой множество мелких поверхностных параллельных разрезов в коре, что теоретически должно повреждать только местные кортико-кортикальные связи без нарушения вертикальной цитоархитектоники. Сообщалось, что подобное оперативное вмешательство привело к восстановлению соответствующего возрасту уровня речи у семи пациентов из 14 с синдромом Ландау-Клеффнера. У детей с большей продолжительностью симптомов до операции имелось значительно меньше шансов на улучшение, чем у пациентов с меньшей продолжительностью заболевания [7].

Прогноз

Чаще всего при эпилептической энцефалопатии с продолженной спайк-волновой активностью во сне приступы прекращаются к периоду полового созревания [7]. Индекс эпилептической активности уменьшается, далее она регистрируется только во сне и постепенно замещается физиологическими паттернами примерно к 11 годам. Это происходит одновременно с прекращением приступов, хотя возможно продолжение существования и после прекращения приступов. Первоначальный когнитивный регресс в итоге стабилизируется, а в дальнейшем у некоторых пациентов возможно умеренное улучшение когнитивных функций, хотя во многих случаях остается тяжелый резидуальный дефект [13]. Нормальное речевое развитие и интеллект по долгосрочному на-

блюдению отмечается только у 10-40% детей [22]. Прогноз напрямую зависит от времени существования CSWS: чем оно длительнее, тем хуже исход заболевания. В исследовании, включавшем 30 человек, было показано, что при существовании CSWS менее 13 мес. у большинства пациентов не оставалось никаких последствий со стороны познавательных функций. При продолжительности заболевания более 18 мес. уже отмечались значительные интеллектуальные нарушения даже после избавления от эпилептической активности [12]. Раннее улучшение картины ЭЭГ на фоне антиэпилептической терапии может благоприятно сказываться на когнитивных функциях.

При синдроме Ландау-Клеффнера с катамнезом более 10 лет только у 18% пациентов имелось полное восстановление речевых функций, умственная отсталость отмечалась у 64% пациентов. Неблагоприятный прогноз связан с более ранним дебютом (до четырех лет), длительностью заболевания более одного года, предшествующей речевой задержкой и упорным сохранением высокого индекса эпилептической активности в течение заболевания [11].

В редких случаях возможен и благоприятный исход. Описаны четыре пациента с дебютом заболевания в 2, 9, 9 и 13 лет, двое из них имели диагноз атипичного течения роландической эпилепсии, один атипичное течение синдрома Панайотопулоса, один – синдром Янца. Все имели CSWS на ЭЭГ, и ни у кого не было обнаружено аномалий на МРТ головного мозга. Продолженная спайк-волновая активность на ЭЭГ была обнаружена к 6, 12, 12, 14 годам. Персистирование паттерна CSWS отмечалось не менее чем два года. В трех случаях он имел региональный характер, а в одном – диффузный. Отсроченная нейропсихологическая оценка всех пациентов показала результаты в пределах нормального диапазона и ухудшения состояния не наблюдалось в течение их среднего периода наблюдения продолжительностью 14 лет [2].

Литература:

- Ермоленко Н.А., Ермаков А.Ю., Бучнева И.А., Уварова М.В., Захарова Е.И. Эпилепсия с продолженной эпилептиформной активностью во сне у детей и подростков. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010 (11): 10-14.
- Bebek N., Gürses C., Baykan B., Gökyiğit A. Lack of prominent cognitive regression in the long-term outcome of patients having Electrical Status Epilepticus During Sleep with different types of epilepsy syndromes. Clinical EEG and Neuroscience. 2015; 46 (3): 235-242.
- 3. Berg A.T., Berkovic S.F., Brodie M.J., Buchhalter J., Cross J.H., van Emde
- Boas W., Engel J., French J., Glauser T. A., Mathern G. W., Moshé S. L., Nordli D., Plouin P., Scheffer I. E. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAECommission on Classific ation and Terminology, 2005-2009. Epilepsia. 2010 Apr;51(4):676-85.
- Buzatu M., Bulteau C., Altuzarra C., Dulac O., Bogaert P. V. Corticosteroids as treatment of epileptic syndromes with continuous spike-waves du ring slowwave sleep. Epilepsia. 2009; 50 (7): 68-72.
- Caraballo R., Fortini S., Flesler S., Pasteris M. C., Caramuta L., Portuondo E. Encephalopathy with status epilepticus

- during sleep: Unusual EEG patterns. Seizure. 2015; 25: 117-125.
- Caraballo R., Veggiotti P., Kaltenmeier M. C., Piazza E., Gamboni B., Avaria M.F., Noli D., Adi J., Cersosimo R. Encephalopathy with status epilepticus during sleep or continuous spikes and waves during slow sleep syndrome: A multicenter, long-term follow-up study of 117 patients. Epilepsy Research. 2013; 105: 164-173.
- Fernandez I. S., Chapman K. E., Peters J. M., Harini C., Rotenberg A., Loddenkemper T. Continuous Spikes and Waves during Sleep: Electroclinical Presentation and Suggestions for Management. Hindawi Publishing Corporation. Epilepsy Research and Treatment. 2013; Article ID 583531:12.

- Fernandez I. S., Loddenkemper T., Peters J. M., Sanjeev V., Kothare S. V. Electrical Status Epilepticus in Sleep: Clinical Presentation and Pathophysiology. Review Article. Pediatric Neurology. 2012; 47: 390-410.
- Fortini S., Corredera L., Pastrana A.L., Reyes G., Fasulo L., Caraballo R.H. Encephalopathy with hemi-status epilepticus during sleep or hemi-continuous spikes and waves during slow sleep syndrome: A study of 21 patients. Seizure. 2013; 22: 565-571.
- Galanopoulou A.S, Bojko A, Lado F, Moshe S. L. The spectrum of neuropsychiatric abnormalities associated with electrical status epilepticus in sleep. Brain and Development. 2000; 22: 279-95.
- 11. Hughes J. R. A review of the relationships between Landau–Kleffner syndrome, electrical status epilepticus during sleep, and continuous spike–waves during sleep. Epilepsy & Behavior. 2011; 20: 247-253.
- Kramer U., Sagi L., Goldberg-Stern H., Zelnik N., Nissenkorn A., Ben-Zeev B. Clinical spectrum and medical treatment of children with electrical status epilepticus in sleep (ESES). Epilepsia. 2009; 50: 1517-24.
- 13. Loddenkemper T., Fernrandez I.S., and Peters J. M. Continuous spike and waves during sleep and electrical status epilepticus in sleep. Journal of Clinical

- Neurophysiology. 2011; 28 (2): 154-164.
- Nickels K., Wirrell E. Electrical Status Epilepticus in Sleep. Elsevier Inc. Seminars in Pediatric Neuroogyl. 2008; 15: 50-60.
- Patry G., Lyagoubi S., Tassinari C. A. Subclinical "electrical status epilepticus" induced by sleep in children. A clinical and electroencephalographic study of six cases. Arch Neurol. 1971 Mar;24(3):242-52
- Peltola M. E., Liukkonen E. et al. The effect of surgery in encephalopathy with electrical status epilepticus during sleep. Epilepsia. 2011; 52 (3): 602-609.
- Pesántez-Ríos G., Martínez-Bermejo A., Arcas J., Merino-Andreu M., Ugalde-Canitrot A. The atypical developments of rolandic epilepsy are predictable complications. Revista de Neurologia. 2015; 61 (3): 106-113.
- Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes.
 Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Epilepsia. 1989 Jul-Aug; 30(4):389-99.
- Scheltens-de Boer M. Guidelines for EEG in encephalopathy related to ESES/CSWS in children. Epilepsia. 2009; V.50 (Suppl 7); P.13-7.
- 20. Schmitt B. Sleep and Epilepsy Syndromes. Neuropediatrics. 2015; 46: 171-180.

- 21 Singhal N.S., Sullivan J.E. Continuous Spike-Wave during Slow Wave Sleep and Related Conditions. ISRN Neurology. 2014; Article ID 619079:6.
- Striano P., Capovilla G. Epileptic Encephalopathy with Continuous Spikes and Waves During Sleep. Epilepsy (CW Bazil, section editor). CurrNeurolNeurosci Rep. 2013: 13: 360.
- Supekar K., Uddin L. Q., Prater K., Amin H., Greicius M. D., Menon V. Development of functional and structural connectivity within the default mode network in young children. Neuroimage. 2010; 52: 290-301.
- Uliel-Sibony S., Kramer U. Benign childhood epilepsy with Centro-Temporal spikes (BCECTSs), electrical status epilepticus in sleep (ESES), and academic decline – How aggressive should we be? Epilepsy & Behavior. 2015; 44: 117-120.
- Yuan Q., Li F., Zhong H. Early diagnosis, treatment and prognosis of epilepsy with continuous spikes and waves during slow sleep. Int J. Clin.Exp Med. 2015; 8 (3): 4052-4058.
- Yilmaz S., Serdaroglu G., Akcay A., Gokben S. Clinical characteristics and outcome of children with electrical status epilepticus during slow wave sleep. J PediatrNeurosci. 2014; 9 (2): 105-9.

References:

- Ermolenko N. A., Ermakov A. Yu., Buchneva I. A., Uvarova M. V., Zakharova E. I. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S. S. Korsakova. 2010 (11): 10-14.
- Bebek N., Gürses C., Baykan B., Gökyiğit A. Lack of prominent cognitive regression in the long-term outcome of patients having Electrical Status Epilepticus During Sleep with different types of epilepsy syndromes. Clinical EEG and Neuroscience. 2015; 46 (3): 235-242.
- Berg A. T., Berkovic S. F., Brodie M. J., Buchhalter J., Cross J. H., van Emde Boas W., Engel J., French J., Glauser T. A., Mathern G. W., Moshé S. L., Nordli D., Plouin P., Scheffer I. E. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAECommission on Classification and Terminology, 2005-2009. Epilepsia. 2010 Apr;51(4):676-85.
- Buzatu M., Bulteau C., Altuzarra C., Dulac O., Bogaert P. V. Corticosteroids as treatment of epileptic syndromes with continuous spikewaves du ring slow-wave sleep. *Epilepsia*. 2009; 50 (7): 68-72.
- Caraballo R., Fortini S., Flesler S., Pasteris M.C., Caramuta L., Portuondo E. Encephalopathy with status epilepticus during sleep: Unusual EEG patterns. Seizure. 2015; 25: 117-125.
- 6. Caraballo R., Veggiotti P., Kaltenmeier M. C., Piazza E., Gamboni B., Avaria M.F., Noli D., Adi J., Cersosimo R. Encephalopathy with

- status epilepticus during sleep or continuous spikes and waves during slow sleep syndrome: A multicenter, long-term follow-up study of 117 patients. *Epilepsy Research*, 2013: 105: 164-173.
- Fernandez I. S., Chapman K. E., Peters J. M., Harini C., Rotenberg A., Loddenkemper T. Continuous Spikes and Waves during Sleep: Electroclinical Presentation and Suggestions for Management. Hindawi Publishing Corporation. Epilepsy Research and Treatment. 2013; Article ID 583531:12.
- Fernandez I. S., Loddenkemper T., Peters J. M., Sanjeev V., Kothare S. V. Electrical Status Epilepticus in Sleep: Clinical Presentation and Pathophysiology. Review Article. *Pediatric Neurology*. 2012; 47: 390-410.
- Fortini S., Corredera L., Pastrana A.L., Reyes G., Fasulo L., Caraballo R.H. Encephalopathy with hemi-status epilepticus during sleep or hemi-continuous spikes and waves during slow sleep syndrome: A study of 21 patients. Seizure. 2013; 22: 565-571.
- Galanopoulou A. S, Bojko A, Lado F, Moshe S. L. The spectrum of neuropsychiatric abnormalities associated with electrical status epilepticus in sleep. Brain and Development. 2000; 22: 279-95.
- Hughes J. R. A review of the relationships between Landau–Kleffner syndrome, electrical status epilepticus during sleep, and continuous spike–waves during sleep. Epilepsy & Behavior. 2011; 20: 247-253.

- Kramer U., Sagi L., Goldberg-Stern H., Zelnik N., Nissenkorn A., Ben-Zeev B. Clinical spectrum and medical treatment of children with electrical status epilepticus in sleep (ESES). *Epilepsia*. 2009; 50: 1517-24.
- Loddenkemper T., Fernrandez I.S., and Peters J. M. Continuous spike and waves during sleep and electrical status epilepticus in sleep. *Journal of Clinical* Neurophysiology. 2011; 28 (2): 154-164.
- Nickels K., Wirrell E. Electrical Status Epilepticus in Sleep. Elsevier Inc. Seminars in *Pediatric Neuroogyl*. 2008; 15: 50-60.
- Patry G., Lyagoubi S., Tassinari C.A. Subclinical "electrical status epilepticus" induced by sleep in children. A clinical and electroencephalographic study of six cases. *Arch Neurol.* 1971 Mar;24(3):242-52.
- Peltola M. E., Liukkonen E. et al. The effect of surgery in encephalopathy with electrical status epilepticus during sleep. *Epilepsia*. 2011; 52 (3): 602-609.
- Pesántez-Ríos G., Martínez-Bermejo A., Arcas J., Merino-Andreu M., Ugalde-Canitrot A. The atypical developments of rolandic epilepsy are predictable complications. *Revista de Neurologia*. 2015; 61 (3): 106-113.
- Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989 Jul-Aug; 30(4):389-99.

2016 Том 8 №4

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

- Scheltens-de Boer M. Guidelines for EEG in encephalopathy related to ESES/CSWS in children. *Epilepsia*. 2009; V.50 (Suppl 7); P.13-7.
- 20. Schmitt B. Sleep and Epilepsy Syndromes. *Neuropediatrics*. 2015; 46: 171-180.
- 21 Singhal N.S., Sullivan J.E. Continuous Spike-Wave during Slow Wave Sleep and Related Conditions. ISRN Neurology. 2014; Article ID 619079:6.
- 22. Striano P., Capovilla G. Epileptic Encephalopathy with Continuous Spikes and Waves During Sleep. Epilepsy (CW Bazil,
- section editor). *CurrNeurolNeurosci Rep.* 2013: 13: 360.
- Supekar K., Uddin L. Q., Prater K., Amin H., Greicius M.D., Menon V. Development of functional and structural connectivity within the default mode network in young children. Neuroimage. 2010; 52: 290-301.
- Uliel-Sibony S., Kramer U. Benign childhood epilepsy with Centro-Temporal spikes (BCECTSs), electrical status epilepticus in sleep (ESES), and academic decline – How aggressive should we be? Epilepsy & Behavior. 2015; 44: 117-120.
- Yuan Q., Li F., Zhong H. Early diagnosis, treatment and prognosis of epilepsy with continuous spikes and waves during slow sleep. Int J. Clin.Exp Med. 2015; 8 (3): 4052-4058
- Yilmaz S., Serdaroglu G., Akcay A., Gokben S. Clinical characteristics and outcome of children with electrical status epilepticus during slow wave sleep. J PediatrNeurosci. 2014; 9 (2): 105-9.

Сведения об авторах:

Шидловская Ольга Александровна — аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ им. Н.И. Пирогова, невролог Научно-исследовательского клинического института педиатрии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. Тел.: +7(495)4834407. E-mail: shidlovsckaya.oa@yandex.ru.

Белоусова Елена Дмитриевна — д.м.н., профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, заведующая отделом психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. Тел.: +7(499)4833086. E-mail: ebelousova@inbox.ru.

About the authors:

Shidlovskaya Olga Aleksandrovna – postgraduates of the department Nevrology, Neurosurgery and Medical Genetics, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov. Neurologist of the Research Clinical Institute of Pediatrics of the Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. Tel.: +7(495)4834407. E-mail: shidlovsckaya.oa@yandex.ru.

Belousova Elena Dmitrievna – MD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation. Department psychoneurology Epileptology and Research Clinical Institute of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. Tel.: +7(499)4833086. E-mail: ebelousova@inbox.ru.