

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

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2016 Том 8 №1



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2016 Vol. 8 №1

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-65, эл-почта: info@ipbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ С ЭЛЕКТРИЧЕСКИМ СТАТУСОМ МЕДЛЕННОВОЛНОВОГО СНА (ESES)

Холин А. А.

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Резюме

Симптомокомплекс приобретенных нарушений высших психических функций у детей, ассоциированный с выраженной эпилептиформной активностью на ЭЭГ, представляет серьезную проблему. Нередко электроэнцефалографическими паттернами эпилептических энцефалопатий детского возраста, таких как синдромы Ландау-Клеффнера, псевдо-Леннокса, аутистического эпилептиформного регресса и других, являются комплексы типа ДЭРД («доброкачественные эпилептиформные разряды детства»). При этом эпилептиформные разряды имеют высокий индекс и приобретают склонность к диффузному распространению, что особенно выражено во время сна с формированием паттерна ESES. В лечении эпилептических энцефалопатий применяются вальпроаты, этосуксимид, леветирацетам и сультиам, а также бензодиазепины в моно- и рациональной комбинированной терапии.

Ключевые слова

Эпилептические энцефалопатии, электрический статус медленноволнового сна (ESES), антиэпилептические препараты.

Статья поступила: 05.11.2015 г.; в доработанном виде: 13.01.2016 г.; принята к печати: 11.02.2016 г.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Для цитирования

Холин А. А. Эпилептические энцефалопатии с электрическим статусом медленноволнового сна (ESES). Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 1: 62-65.

EPILEPTIC ENCEPHALOPATHIES WITH ELECTRICAL STATUS EPILEPTICUS SLOW SLEEP (ESES)

Kholin A. A.

Pirogov Russian National Research Medical University of the Russian Federation Ministry of Health

Summary

Complex of acquired disturbances of cognitive functions in children associated with continuous epileptiform activity on the EEG is a serious problem. Quite often the EEG patterns in epileptic encephalopathies of childhood such as Landau-Kleffner, pseudo-Lennox syndromes, autistic epileptiform regression etc. are represented by the so-called «benign focal epileptiform discharges of childhood» (BEDOC, BFEDC, BEDC). Epileptiform discharges are characterized by high index and diffuse spreading nature, especially during slow-wave sleep, forming the pattern of ESES. In the treatment of epileptic encephalopathies the following AEDs are applied in monotherapy or rational combined therapy: valproates, ethosuximide, levetiracetam, sultiame and benzodiazepines.

Key words

Epileptic encephalopathies, epilepsy with electrical status epilepticus during slow sleep (ESES), antiepileptic drugs (AED)

Received: 05.11.2015; **in the revised form:** 13.01.2016; **accepted:** 11.02.2016.

Conflict of interests

The author declares no financial support or conflict of interest with respect to this publication.

For citation

Kholin A. A. Epileptic encephalopathies with electrical status epilepticus slow sleep (ESES). *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2016; 1: 62-65 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997.

E-mail address: DrKholin@mail.ru (Kholin A. A.).

Серьезную проблему в неврологии и эпилептологии детского возраста представляет симптомокомплекс приобретенных нарушений высших психических функций у детей, ассоциированный с выраженной эпилептиформной активностью на ЭЭГ, при котором у ряда пациентов даже могут отсутствовать клинические эпилептические приступы. При этих состояниях страдают три составляющие: когнитивные функции (память, внимание, скорость реакции и выполнения команд, способность к усвоению нового материала), речевые функции (сенсорная и моторная афазия), поведение.

В настоящее время не существует точной дефиниции данной группы состояний, признанной всеми неврологическими школами. Они отличаются от тяжелых эпилепсий младенческого и раннего детского возраста, включаемых в группу эпилептических энцефалопатий (синдромы Отахара, Веста, Драве, Леннокса-Гастро и др.), при которых когнитивные нарушения в значительной степени обусловлены частыми эпилептическими приступами. Л. Р. Зенков применил для данных состояний термин «эпилептическая дисфункция головного мозга», а также «приобретенный эпилептический нейropsychологический синдром», предполагающий нейropsychологические нарушения, связанные с постоянными разрядами эпилептиформной активности на ЭЭГ [2]. В. А. Карлов в определении «эпилептического заболевания» подчеркивает, что «клинические проявления в значительной степени или исключительно являются следствием активного эпилептогенеза, то есть гиперсинхронных нейронных разрядов» [3].

Еще в 1939 г. R. S. Schwab, а затем W. M. Landau и F. R. Kleffner в 1957 г. показали возможность влияния на высшие психические функции продолженных интериктальных эпилептиформных разрядов на ЭЭГ [10, 16]. Марсельская группа эпилептологов сформулировала концепцию «эпилепсии без эпилептических приступов» в случаях, когда «диффузная, билатеральная и постоянная пик-волновая активность, продолжающаяся в течение всех стадий фазы медленного сна многие месяцы и годы, несомненно, оказывает повреждающее воздействие на мозг, даже в отсутствии эпилептических

приступов» [13]. Таким образом, эпилептических приступов может не быть, а эпилепсия диагностируется на основании наличия продолженной диффузной эпилептиформной активности на ЭЭГ и афатических расстройств либо когнитивных нарушений.

В генезе указанных состояний играют роль три основные причины:

1. Нарушение нейрональных связей и адекватной работы функционально-значимых корковых центров, обусловленное постоянной продолженной эпилептиформной активностью на ЭЭГ.

2. Генетически детерминированное нарушение процессов созревания мозга.

3. Морфологические изменения в головном мозге, обусловленные патологией пренатального развития.

Согласно концепции «врожденного нарушения процессов созревания мозга», предложенной немецким детским неврологом и эпилептологом Германом Доозе, существует генетически детерминированное нарушение созревания головного мозга во внутриутробном периоде [9]. В качестве ЭЭГ-маркеров этих нарушений у детей рассматриваются так называемые «доброкачественные фокальные эпилептиформные разряды (паттерны, нарушения) детства» (соответственно, аббревиатуры ДЭРД, ДФЭРД, ДЭПД, ДЭНД, являющиеся синонимами и применяемые в разных неврологических и эпилептологических школах). В англоязычной литературе название этого паттерна звучит как «benign focal epileptiform discharges of childhood» (BEDOC, BFEDC, BEDC).

Эпилептиформный комплекс типа ДЭРД представляет собой пятиточечный диполь, состоящий из: 1 — препозитивного компонента; 2 — негативного пикового компонента; 3 — позитивной острой-волны; 4 — негативного медленноволнового компонента и 5 — позитивного медленноволнового компонента. Для классического роландического комплекса ДЭРД по тангенциальной оси характерен максимум позитивности над вертексом и негативности, выраженной в центрально-височной области, а по лонгитудинальной оси — фронтальная позитивность и затылочная негативность.

Наряду с идиопатическими фокальными эпилепсиями детского возраста паттерны типа ДЭРД характерны для эпилептических энцефалопатий детского возраста, сопровождающихся продолженной пик-волновой активностью медленноволнового сна (паттерн CSWS или ПЭМС), а также с явлениями электрического эпилептического статуса медленноволнового сна (паттерн ESES) в случаях диффузного характера подобных разрядов.

Синдром электрического эпилептического статуса медленноволнового сна (ESES) представляет собой эпилептическую энцефалопатию с наличием на ЭЭГ паттерна постоянной диффузной пик-волновой активности в фазу медленного сна, продолжающейся многие месяцы и годы, с присутствием у пациентов выраженных нейропсихологических нарушений, как правило, с сочетанием разных типов эпилептических приступов как фокальных, так и генерализованных («псевдогенерализованных»), возникающих во сне, и атипичных абсансов в бодрствовании. Синонимы: эпилепсия с непрерывной пик-волновой активностью на ЭЭГ во время медленного сна, синдром ESES (epilepsy with electrical status epilepticus during slow sleep), синдром Пенелопы [18].

Синдром псевдо-Леннокса — заболевание из группы возраст-зависимых эпилептических энцефалопатий с феноменом продолженной пик-волновой активности в фазу медленного сна, проявляющееся частыми полиморфными фокальными моторными (преимущественно фаринго-оральные и фацио-брахиальные) и псевдогенерализованными приступами (преимущественно атипичные абсансы и негативный эпилептический миоклонус), когнитивными нарушениями, а также наличием на ЭЭГ региональной и диффузной эпилептиформной активности, по морфологии идентичной доброкачественным эпилептиформным разрядам детства (ДЭРД). Впервые Aicardi J. и Chevrie J.-J. в 1982 г. описали семь схожих клинических случаев и предложили название «атипичная доброкачественная эпилепсия детского возраста» [5]. В 1986 г. подобный синдром описан в немецкоязычной литературе с последующим определением дефиниции «синдром псевдо-Леннокса» [7]. Возраст дебюта варьирует от 1,5 до 7 лет; пик заболеваемости — 3-5 лет (до 70% случаев). Случаи роландической эпилепсии у пациентов в возрасте до 7 лет имеют риск трансформации в синдром псевдо-Леннокса [4].

Синдром Ландау-Клеффнера — заболевание из группы возраст-зависимых эпилептических энцефалопатий с феноменом продолженной пик-волновой активности в фазу медленного сна, проявляющееся приобретенной сенсомоторной афазией, нарушением высших психических функций, как правило, в сочетании с различными эпилептическими приступами, при отсутствии структурных изменений в мозге. Синонимы: приобретенная эпилептическая афазия, синдром приобретенной эпилептической афазии, синдром приобретенной афазии и судорог. Чаще страдают мальчики 3-3,8:1 [11,17].

Эпилептические приступы — важный, но не облигатный симптомокомплекс. Встречаются у 50-80% больных [3,6,8]. Чаще приступы предшествуют развитию афазии, которая наступает в течение 10-29 мес. после их дебюта. Возможны варианты с афазией, предшествующей манифестации приступов и без таковых.

Эпилептические приступы дебютируют в возрасте от 2,5 до 6 лет (в среднем — 4 года) [4]. Семиология приступов разнообразна, преимущественно отмечаются атипичные абсансы (в т.ч. с миоклоническим и атоническим компонентами), фокальные моторные (чаще фаринго-оральные, гемифациальные и гемиконвульсивные), атонические и атонически-астатические (за счет негативного эпилептического миоклонуса) и вторично-генерализованные.

Кроме того, опубликованы описания следующих эпилептических заболеваний (синдромов), сопровождающихся речевыми и поведенческими нарушениями:

— *Приобретенный эпилептический лобный синдром.* Roulet-Perez E. и соавт. в 1993 г. впервые описали данный симптомокомплекс интеллектуально-мнестических и поведенческих расстройств у четырех больных с паттерном ESES [14].

— *Детский аутистический эпилептиформный регресс* — развитие тяжелых коммуникативных нарушений у детей в результате постоянной продолженной эпилептиформной активности на ЭЭГ [12,19].

— *Аутосомно-доминантная роландическая эпилепсия с речевой диспраксией* — описана Scheffer I. и соавт. в 1995 г. в австралийской семье (девять пациентов в трех поколениях). Сочетает в себе признаки роландической эпилепсии и речевые расстройства, наследуется по аутосомно-доминантному типу [15].

В лечении эпилептических энцефалопатий с паттернами ДЭРД на ЭЭГ и явлениями электрического статуса сна препаратами выбора являются вальпроаты в монотерапии, а также терапия этосуксимидом, леветирацетамом и сульиамом в моно- и рациональной комбинированной терапии. Следует учитывать, что у детей с эпилептическими энцефалопатиями отдается предпочтение удобным для употребления формам антиэпилептических препаратов, таких как сиропы, капли и хроносферы [1,3]. При резистентности к указанным группам принимается решение вопроса о терапии бензодиазепинами. Также альтернативной является пульс-терапия кортикостероидами. Следует помнить о возможностях аггравации явлений ESES, эпилептического миоклонуса и атипичных абсансов (в т.ч. *de novo*) под влиянием препаратов карбамазепиновой группы и окскарбазепина.

В случаях фармакорезистентности с наличием эпилептогенного структурного дефекта и, соответственно, симптоматическом характере эпилептических энцефалопатий с паттерном ESES и CSWS целесообразно рассмотрение вопроса о возможном хирургического лечения. При невозможности хирургической интервенции рассматривается применение кетогенной диеты, а также имплантация вагостимулятора.

Литература:

1. Белоусова Е. Д. Лечение эпилепсии у детей: специальные лекарственные формы. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2009; 1 (1): 26-30.
2. Зенков Л. Р. Непароксизмальные эпилептические расстройства. М. 2007; 278 С.
3. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. М. 2010; 719 с.
4. Мухин К. Ю., Петрухин А. С., Холин А. А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М. 2011; 680 с.
5. Aicardi J., Chevrie J.-J. Atypical benign partial epilepsy of childhood. *Dev. Med. Child. Neurol.* 1982; 24: 281-292.
6. Beaumanoir A. The Landau-Kleffner syndrome. In: Eds.: J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence.* London. 1992; 231-244.
7. Deonna T., Ziegler H.L., Despland P.A. Combined myoclonic — astatic and “benign” focal epilepsy of childhood (“atypical benign partial epilepsy of childhood”). A separate syndrome. *Neuropediatrics.* 1986; 17: 144-151.

References:

1. Belousova E. D. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions. 2009; 1 (1): 26-30.
2. Zenkov L. R. Non-paroxysmal epileptic disorders [*Непароксизмальные эпилептические расстройства (In Russian)*]. Moscow. 2007; 278 S.
3. Karlov V. A. Epilepsiya u detei i vzroslykh zhenshchin i muzhchin. *Rukovodstvo dlya vrachei.* M. 2010; 719 s.
4. Mukhin K. Yu., Petrukhin A. S., Kholin A. A. Epileptic encephalopathy and similar syndromes in children [*Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей (In Russian)*]. Moscow. 2011; 680 s.
5. Aicardi J., Chevrie J.-J. Atypical benign partial epilepsy of childhood. *Dev. Med. Child. Neurol.* 1982; 24: 281-292.
6. Beaumanoir A. The Landau-Kleffner syndrome. In: Eds.: J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence.* London. 1992; 231-244.
7. Deonna T., Ziegler H.L., Despland P.A. Combined myoclonic — astatic and “benign” focal epilepsy of childhood (“atypical benign partial epilepsy of childhood”). A separate

8. Deonna T. Acquired epileptiform aphasia in children (Landau — Kleffner syndrome). *J. Clin. Neurophysiol.* 1991; 8 (2): 288-298.
9. Doose H., Baier W.K. Benign partial epilepsy and related conditions: multifactorial pathogenesis with hereditary impairment of brain maturation. *Eur. J. Pediatr.* 1989; 149: 152-158.
10. Landau W.M., Kleffner F. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology.* 1957; 7: 523-530.
11. Martínez Bermejo A., Pascual Castroviejo I., López Martín V., Arcas J., Pérez Higuera A. Acquired aphasia syndrome with epilepsy (Landau-Kleffner syndrome) secondary to cerebral arteritis. 4 cases. *Neurologia.* 1989; 4 (8): 296-299.
12. Nass R., Gross A., Devinsky O. Autism and autistic epileptiform regression with occipital spikes. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 1998; 40: 453-458.
13. Patry G., Lyagoubi S., Tassinari C. A. Subclinical electrical status epilepticus induced by sleep in children. *Arch. Neurol.* 1971; 24: 242-252.
14. Roulet-Perez E.R., Davidoff V., Despland P.A., Deonna T. Mental and behavioral deterioration of children with epilepsy and CSWS: acquired epileptic

- syndrome. *Neuropediatrics.* 1986; 17: 144-151.
8. Deonna T. Acquired epileptiform aphasia in children (Landau — Kleffner syndrome). *J. Clin. Neurophysiol.* 1991; 8 (2): 288-298.
9. Doose H., Baier W.K. Benign partial epilepsy and related conditions: multifactorial pathogenesis with hereditary impairment of brain maturation. *Eur. J. Pediatr.* 1989; 149: 152-158.
10. Landau W.M., Kleffner F. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology.* 1957; 7: 523-530.
11. Martínez Bermejo A., Pascual Castroviejo I., López Martín V., Arcas J., Pérez Higuera A. Acquired aphasia syndrome with epilepsy (Landau-Kleffner syndrome) secondary to cerebral arteritis. 4 cases. *Neurologia.* 1989; 4 (8): 296-299.
12. Nass R., Gross A., Devinsky O. Autism and autistic epileptiform regression with occipital spikes. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 1998; 40: 453-458.
13. Patry G., Lyagoubi S., Tassinari C. A. Subclinical electrical status epilepticus induced by sleep in children. *Arch. Neurol.* 1971; 24: 242-252.
14. Roulet-Perez E.R., Davidoff V., Despland P.A., Deonna T. Mental and behavioral deterioration of children with

- frontal syndrome. *Dev. Med. Child Neurol.* 1993; 35: 661-674.
15. Scheffer I., Jones L., Pozzebon M. и соавт. Autosomal dominant rolandic epilepsy and speech dyspraxia: a new syndrome with anticipation. *Ann. Neurol.* 1995; 38 (4): 633-642.
16. Schwab R. S. A method of measuring consciousness in Petit Mal epilepsy. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1939; 89: 690-691.
17. Tassinari C. A., Rubboli G., Volpi L., Billard C., Bureau M. Electrical status epilepticus during slow sleep (ESES or CSWS) including acquired epileptic aphasia (Landau — Kleffner syndrome). In: Eds.: J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet, P. Genton, C. A. Tassinari, P. Wolf. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence.* 4th edition. London. 2005; 295-314.
18. Tassinari C. A., Cantalupo G., Rios-Pohl L., Giustina E. D., Rubboli G. Encephalopathy with status epilepticus during slow sleep: “the Penelope syndrome”. *Epilepsia.* 2009; (50) 7: 4-8.
19. Tuchman R. F., Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics.* 1997; 99: 560-566.

- epilepsy and CSWS: acquired epileptic frontal syndrome. *Dev. Med. Child Neurol.* 1993; 35: 661-674.
15. Scheffer I., Jones L., Pozzebon M. и соавт. Autosomal dominant rolandic epilepsy and speech dyspraxia: a new syndrome with anticipation. *Ann. Neurol.* 1995; 38 (4): 633-642.
16. Schwab R. S. A method of measuring consciousness in Petit Mal epilepsy. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1939; 89: 690-691.
17. Tassinari C. A., Rubboli G., Volpi L., Billard C., Bureau M. Electrical status epilepticus during slow sleep (ESES or CSWS) including acquired epileptic aphasia (Landau — Kleffner syndrome). In: Eds.: J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet, P. Genton, C. A. Tassinari, P. Wolf. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence.* 4th edition. London. 2005; 295-314.
18. Tassinari C. A., Cantalupo G., Rios-Pohl L., Giustina E. D., Rubboli G. Encephalopathy with status epilepticus during slow sleep: “the Penelope syndrome”. *Epilepsia.* 2009; (50) 7: 4-8.
19. Tuchman R. F., Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics.* 1997; 99: 560-566.

Сведения об авторе:

Холин Алексей Александрович — д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики п/ф РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. Тел.: +7(916)372-66-79 E-mail: DrKholin@mail.ru.

About the author:

Kholin Aleksei Aleksandrovich — DM, Professor of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics Department of Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. Tel.: +7(916)372-66-79. E-mail: DrKholin@mail.ru.