

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2018 Том 10 №4



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

2018 Vol. 10 №4

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 646-94-95, эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

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

Российская Противозипилептическая Лига

Специализированное рецензируемое издание
для специалистов здравоохранения.

В числе приоритетов издания – развитие научно-информационной поддержки и укрепление связей в «профессиональном сообществе», а также содействие развитию фундаментальной медицины и практической эпилептологии. Часть публикаций посвящены непрерывному профессиональному образованию и историческим аспектам развития эпилептологии как науки. В журнале публикуются научные статьи, обзоры литературы по диагностике, дифференциальной диагностике и лечению эпилепсий, эпилептических синдромов и пароксизмальных состояний, российские и зарубежные новости в области эпилептологии.

Журнал предоставляет непосредственный открытый доступ к своему контенту.

Включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК.

Включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ); сведения о журнале публикуются на интернет-сайте Российской универсальной научной электронной библиотеки (РУНЭБ) www.elibrary.ru.

Реферирован Всероссийским институтом научной и технической информации Российской академии наук (ВИНИТИ РАН); сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory».

Включен в международную базу EBSCO.

Тираж 5000

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

Зарегистрирован в Государственном Комитете РФ по печати.

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-34885.

Отсутствует плата за опубликование рукописей аспирантов.

Перепечатка материалов номера без письменного разрешения редакции запрещена.

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, опубликованной в рекламных материалах.

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 42340.

Информация о подписке:
тел.: (495) 680-90-88, (495) 680-89-87; e-mail: public@akc.ru.

Данное издание, выполненное и опубликованное ООО «ИРБИС», содержит статьи, предназначенные для медицинских работников в России. Все права сохранены. Ни одна часть данной публикации не может быть воспроизведена, сохранена в поисковой системе или передана любым способом в любой форме (электронным, механическим, путем копирования, записи или иным способом) без предварительного письменного разрешения ООО «ИРБИС» относительно преимущественных прав, только если это специально не разрешено законом.

ООО «ИРБИС» и редакция издания не имеют никакого отношения к упоминающимся торговым маркам, коммерческим продуктам и организациям, а также к включенной в данное издание рекламе. Использование зарегистрированных названий и торговых марок в данном издании не означает, даже в отсутствие специального положения, что данные названия освобождены от подчинения соответствующим законам и правилам, в связи с чем доступны для всеобщего использования.

Ответственность за использование и дозирование препаратов, информация о которых приводится в данном издании, так же как и за интерпретацию опубликованных материалов, полностью лежит на практикующем враче. ООО «ИРБИС» и редакция издания не могут нести какой-либо ответственности по возникающим вследствие этого заявлениям об ущербе или другим последствиям. Пожалуйста, информируйте ООО «ИРБИС» и редакцию издания о любых ошибках.

Приводящиеся в опубликованных в данном издании статьях суждения принадлежат авторам статей и необязательно отражают мнение издателя.

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2018 Том 10 №4

DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.4

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Председатель редакционной
коллекции**

Главный редактор

Зам. главного редактора

Члены редакционной коллегии:

Акшулаков С.К. профессор
(Национальный центр нейрохирургии, г. Астана, Казахстан)

Бадалян О.Л. профессор
(РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия)

Белюсова Е.Д. профессор
(НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия)

Богданов Э.И. профессор
(КГМУ, г. Казань, Республика Татарстан)

Вайченко-Магистрис Н. профессор
(Детское неврологическое отделение
Неврологической клиники, г. Вильнюс, Литва)

Власов П.Н. профессор
(МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия)

Воронина Т.А. профессор
(НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАН, Москва, Россия)

Гехт А.Б. профессор
(НПЦЦ им. З.П. Соловьева, Москва, Россия)

Громов С.А. профессор
(Психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия)

Гроппа С.А. профессор
(ГУМФ им. Николая Тестемичану, г. Кишинев, Молдавия)

Гузева В.И. профессор
(Минздрав России, Санкт-Петербург, Россия)

Докукина Т.В. профессор
(Республиканский НПЦ психического здоровья, г. Минск, Белоруссия)

Дубенко А.Е. профессор
(Институт неврологии, психиатрии и наркологии
НАМН Украины, г. Харьков, Украина)

Евстигнеев В.В. профессор
(ГМУ, г. Минск, Белоруссия)

Заваденко Н.Н. профессор
(РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия)

Зыков В.П. профессор
(ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва, Россия)

Калинин В.В. профессор
(Московский НИИ психиатрии, Москва, Россия)

Карлов В.А. член-корр. РАН, профессор
(МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия)

Киссин М.Я. профессор
(Городской эпилептологический центр, Санкт-Петербург, Россия)

Руководитель проекта – Е. В. Дижевская
Шеф-редактор – Е. Н. Стойнова
Выпускающий редактор – Н. А. Рамос

Издатель: ООО «Ирбис» Член Ассоциации
Научных Редакторов и Издателей (АНРИ)
Тел. (495) 649-54-95
www.epilepsia.ru;

Евгений Иванович Гусев
академик РАН, профессор
(заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии
и медицинской генетики лечебного факультета РНИМУ
им. Н.И. Пирогова МЗ РФ)

Гагик Норайрович Авакян
заслуженный деятель науки РФ, профессор
(кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской
генетики лечебного факультета РНИМУ
им. Н.И. Пирогова МЗ РФ)

Сергей Георгиевич Бурд
профессор
(кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской
генетики лечебного факультета РНИМУ
им. Н.И. Пирогова МЗ РФ)

Котов С.В. профессор
(Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского,
Москва, Россия)

Лебедева А.В. профессор
(РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва,
Россия)

Луцкий М.А. профессор
(Воронежский государственный университет
им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, Россия)

Магистрис М.Р. профессор
(Клиника неврологии, г. Женева, Швейцария)

Маджидова Ё.Н. профессор
(ТашМПИ, г. Ташкент, Узбекистан)

Михайлов В.А. профессор
(НИПНИ им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия)

Мухин К.Ю. профессор
(Институт детской неврологии и эпилепсии
им. Святого Луки, Москва, Россия)

Никанорова М.Ю. профессор
(Южно-датский университет, г. Оденсе, Дания)

Одинак М.М. член-корр. РАН, профессор
(Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,
Санкт-Петербург, Россия)

Петрухин А.С. профессор
(РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,
Москва, Россия)

Рахмонов Р.А. профессор
(ТГМУ, г. Душанбе, Таджикистан)

Скоромец А.А. академик РАН, профессор
(ГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия)

Спирин Н.Н. профессор
(Ярославский ГМУ, г. Ярославль, Россия)

Суфианов А.А. профессор
(Федеральный центр нейрохирургии, г. Тюмень, Россия)

Табеева Г.Р. профессор
(НИЦ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия)

Татишвили Н. профессор
(Президент Ассоциации детских неврологов
и нейрохирургов, Медицинский Центр Д. Татишвили,
г. Тбилиси, Грузия)

Топузьян В.О. член-корр. НАН РА, профессор
(Научно-технологический центр органической
и фармацевтической химии, г. Ереван, Армения)

Федин А.И. профессор
(РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,
Москва, Россия)

Дизайнер – В. Ю. Андреева
Корректор – Н. И. Кононова
Интернет версия – В. Н. Костров, Т. А. Дорошенко

e-mail: info@irbis-1.ru
Адрес редакции:
125190, Москва,
Ленинградский проспект, д. 80, корп. 66

EPILEPSY and paroxysmal conditions

2018 Vol. 10 №4

DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.4

EDITORIAL BOARD

Editorial Board Chairperson

Editor-in-Chief

Deputy Editor-in-Chief

Editorial Board Members:

Akshulakov S.K. Professor
(National Center for Neurosurgery, Astana, Kazakhstan)

Badalyan O.L. Professor
(Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia)

Belousova E.D. Professor
(Research Clinical Institute of Pediatrics named after Yu.E. Veltishchev, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia)

Bogdanov E.I. Professor
(KSMU, Kazan, Republic of Tatarstan)

Dubenko A.E. Professor
(Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the NAMS of Ukraine, Kharkov, Ukraine)

Dokukina T.V. Professor
(Republican Scientific-Practical Center for Mental Health, Minsk, Belarus)

Fedin A.I. Professor
(Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia)

Guekht A.B. Professor
(Scientific and Practical Psychoneurological Center named after Z.P. Solovyov, Moscow, Russia)

Gromov S.A. Professor
(St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute, St. Petersburg, Russia)

Groppa S.A. Professor
(State University of Medicine and Pharmacology named after N. Testemitsanu, Kishinev, Moldova)

Guzeva V.I. Professor
(Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia)

Evstigneev V.V. Professor
(State Medical University, Minsk, Belarus)

Kalinin V.V. Professor
(Moscow Research Institute of Psychiatry, Moscow, Russia)

Karlov V.A. Associate Member of the Russian Academy of Sciences, Professor
(Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia)

Kissin M.Ya. Professor
(City Epilepsy Center, St. Petersburg, Russia)

Kotov S.V. Professor
(Moscow Regional Vladimirsky Research Clinical Institute, Moscow, Russia)

Lebedeva A.V. Professor
(Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia)

Lutsky M.A. Professor
(Burdenko State University, Voronezh, Russia)

Magistris M.R. Professor
(Clinic of Neurology, Geneva, Switzerland)

Eugene Ivanovich Gusev
Member of the Russian Academy of Sciences, Professor
(Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia)

Gagik Norairovich Avakyan
Honoured Scientist of the Russian Federation, Professor

Sergey Georgievich Burd
Professor
(Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia)

Madjidova Y.N. Professor
(Tashkent pediatric medical institute, Tashkent, Uzbekistan)

Mikhailov V.A. Professor
(St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute, St. Petersburg, Russia)

Mukhin K.Yu. Professor
(Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy, Moscow, Russia)

Nikanorova M.Yu. Professor
(University of South Danish, Odense, Denmark)

Odinak M.M. Associate Member of the Russian Academy of Sciences, Professor
(Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia)

Petrukhin A.S. Professor
(Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia)

Rakhmonov R.A. Professor
(Tajik State Medical University, Dushanbe, Tajikistan)

Skoromets A.A. Member of the Russian Academy of Sciences, Professor
(Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia)

Spirin N.N. Professor
(Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia)

Sufianov A.A. Professor
(Federal Center of Neurosurgery, Tyumen, Russia)

Tabeeva G.R. Professor
(Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia)

Tatishvili N. Professor
(President of the Association of Pediatric Neurologists and Neurosurgeons, Medical Center D. Tatishvili, Tbilisi, Georgia)

Topuzyan V.O. Associate Member of the Armenian Academy of Sciences, Professor
(Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, Yerevan, Armenia)

Vaiciene-Magistris N. Professor
(Children's neurological department of the Neurological clinic, Vilnius, Lithuania)

Vlasov P.N. Professor
(Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia)

Voronina T.A. Professor
(Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia)

Zavadenko N.N. Professor
(Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia)

Zykov V.P. Professor
(Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia)

The problem committee
«Epilepsy. Paroxysmal conditions»
of RAS and Ministry of Health
of the Russian Federation

Russian League Against Epilepsy

Among the priorities of the Journal – providing scientific information and supporting active communications between the members of the professional community as well as promoting the development of fundamental medicine and practical epileptology. A number of publications contribute to continuous professional education and address the historical aspects of epileptology as a science. The Journal publishes scientific articles and literature reviews on diagnoses, differential diagnoses and treatments of epilepsy, epileptic syndromes and paroxysmal conditions, as well as news on epileptology from Russia and the world.

The Journal is enlisted in the Russian Science Citation Index (RSCI); Information on the Journal appears on the website of the Russian General Science Electronic Library www.elibrary.ru.

Journal is reviewed by Russian Institute of Scientific and Technical Information of Russian Science Academy; Journal data are annually published in international information system of periodical and serial publications «Ulrich's Periodicals Directory».

The journal included in EBSCO database.

Specialized title for experts of public health services.

5000 copies

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

It is registered in the state committee of the Russia Federation on the press.

The certificate on registration ПИ № ФС77-34885.

Reprinting any material of this issue without written permission of the editor is illegal.

Post-graduate students can publish their articles free of charge.

The editor accepts no responsibility for the content of the advertising materials.

The opinions of the authors are nor necessarily shared by the editors.

Project-manager – E.V. Digevskaia
Managing editor – E.I. Stoinova
Copy editor – N.A. Ramos

Designer – V.Yu. Andreeva
Proofreader – N.I. Kononova
Online version – V.N. Kostrov, T.A. Doroshenko

Publisher: IRBIS LLC
Member of Russian Association
of Science Editors
and Publishers (RASEP)
Tel. +7 (495) 649-54-95

www.epilepsia.su;
e-mail: info@irbis-1.ru
Editors office address:
125190 Leningradsky pr.,
80 corp 66, Moscow, Russia

Содержание

Обращение главного редактора журнала д.м.н., проф. Г.Н. Авакяна	5
Новости	6
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ	
Милованова О. А., Комиссарова О. А., Тараканова Т. Ю., Бугрий С. В., Авакян Г. Г. Эпилептические проявления, когнитивные и аутистические расстройства у пациентов с агенезией мозолистого тела: результаты нейропсихологического тестирования	8
Морозова Е. А., Сергеева Р. Р., Морозов Д. В. Современные проблемы диагностики и лечения неонатальных судорог	17
Авакян Г. Г., Воронина Т. А., Неробкова Л. Н., Авакян Г. Н. Исследование и разработка наноформы 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината для лечения эпилепсии	26
Миронов М. Б., Чебаненко Н. В., Айвазян С. О., Владимирова С. А., Осипова К. В., Бурд С. Г., Рублева Ю. В., Красильщикова Т. М., Быченко В. Г. Эпилепсия при синдроме Вольфа-Хиршхорна: обзор литературы и описание клинических случаев	39
Суфианов А. А., Дениэл Р. Т., Стефанов С. Ж., Суфианова Г. З., Орлов А. С., Чуркин С. В., Костарев С. И., Мирхайдаров С. В. Применение функциональной гемисферотомии в лечении фармакорезистентной эпилепсии: клинический случай	54
ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ	
Мирхайдаров С. В. Пре хирургическая неинвазивная диагностика фокальной кортикальной дисплазии	61
Заваденко Н. Н., Нестеровский Ю. Е., Холин А. А., Воробьева И. С. Пароксизмальные расстройства в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы у детей и подростков	72
Хачатрян Р. Г., Ибатова Г. С., Алексеева Т. М., Хачатрян В. А. Диагностика фармакорезистентной инсулярной эпилепсии	83
IX Международный форум эпилептологов стран СНГ/ЕврАзЭС «Эпилепсия и пароксизмальные состояния»	93

Contents

5	Editorial of Editor-in-Chief prof. G.N. Avakyan
6	News
ORIGINAL ARTICLES	
8	Milovanova O. A., Komissarova O. A., Tarakanova T. Yu., Bugry S. V., Avakyan G. G. Epileptic manifestations, cognitive impairment and autism spectrum disorders in patients with agenesis of the corpus callosum: the results of neuropsychological testing
17	Morozova E. A., Sergeeva R. R., Morozov D. V. Practical aspects of diagnosis and treatment of neonatal seizures
26	Avakyan G. G., Voronina T. A., Nerobkova L. N., Avakyan G. N. Research and development of 2-ethyl-6-methyl-3-oxypyridine succinate nano form for the treatment of epilepsy
39	Mironov M. B., Chebanenko N. V., Ayvazyan S. O., Vladimirova S. A., Osipova K. V., Burd S. G., Rubleva Yu. V., Krasilshchikova T. M., Bychenko V. G. Epilepsy combined with Wolf-Hirschhorn syndrome: a literature review and description of clinical cases
54	Sufianov A. A., Deniel R. T., Stefanov S. Zh., Sufianova G. Z., Orlov A. S., Churkin S. V., Kostarev S. I., Mirkhaydarov S. V. Functional hemispherotomy in the treatment of drug-resistant epilepsy: a clinical case
REVIEW ARTICLES	
61	Mirkhaydarov S. V. Presurgical non-invasive diagnosis of focal cortical dysplasia
72	Zavadenko N. N., Nesterovskiy Yu. E., Kholin A. A., Vorobyeva I. S. Paroxysmal disorders in the long-term after traumatic brain injury in children and adolescents
83	Khachatryan R. G., Ibatova G. S., Alekseeva T. M., Khachatryan W. A. Diagnostic evaluation of drug-resistant insular epilepsy
93	IX International Forum Epileptologists of the CIS/EurAsEC “Epileptology and Paroxysmal States”

Дорогие коллеги!

В 4-м номере журнала «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» мы продолжаем размещать не только научные статьи, обзоры литературы по диагностике, дифференциальной диагностике и лечению эпилепсий, эпилептических синдромов и пароксизмальных состояний, но и российские и зарубежные новости в области эпилептологии.

В рубрике «Оригинальные статьи» представлены результаты собственного исследования (Милованова О. А. и соавт.) пациентов с агенезией мозолистого тела (АМТ). Первую группу составили пациенты с сочетанной АМТ с эпилепсией, вторую группу – пациенты с сочетанной АМТ без эпилепсии, третью группу – пациенты с изолированной АМТ без эпилепсии. Когнитивные расстройства средней и тяжелой степени тяжести доминировали у пациентов I и II группы в 100 и 83% случаев соответственно.

В статье Миронова М. Б. и соавт. описываются анамнестические, клинические, электроэнцефалографические и нейровизуализационные характеристики пациентов с эпилепсией, ассоциированной с синдромом Вольфа-Хиршорна. Авторы отмечают следующие особенности синдрома: ранний дебют приступов; фебрильно провоцируемые билатеральные тонико-клонические приступы; атипичные абсансы и эпилептические спазмы; частые приступы, склонные к статусному течению.

Суфианов А. А. и соавт. описывают пример успешного хирургического лечения синдрома Дайка-Давыдов-Массона. Проведенная пациентке функциональная гемисферотомия позволила добиться значительного уменьшения частоты и силы эпилептических приступов. Высокая эффективность функциональной гемисферотомии у пациентки 22 лет позволяет авторам надеяться на еще более точные результаты при проведении функциональной гемисферотомии в раннем детском возрасте.

Рубрика «Обзоры литературы» представлена тремя публикациями. В обзоре «Прехирургическая неинвазивная диагностика фокальной кортикальной дисплазии: литературный обзор» (Мирхайдаров С. В.), отмечается, что у детей из группы нарушений развития коры головного мозга наиболее частой патологией, ассоциированной с медикаментозно-резистентной эпилепсией, является фокальная кортикальная дисплазия (ФКД). Классификация ФКД основана на патоморфологической картине, зависит от особенностей нарушения цитоархитектоники коры головного мозга и успешно определяется при помощи методов нейровизуализации. Хирургические ме-



тоды лечения занимают ведущую роль в лечении медикаментозно-резистентной эпилепсии, обусловленной фокальной кортикальной дисплазией. В обзоре освещены наиболее актуальные и современные методики диагностики фокальной кортикальной дисплазии, доступные в клинической практике.

Согласно мнению Хачатряна Р. Г. с соавт. дополнительная резекция инсулярной коры улучшает исход хирургического лечения. Это важно, так как известно, что хотя хирургическое лечение является наиболее оптимальным методом лечения фармакорезистентной височной эпилепсии, после резекции височной доли у пациентов с височной эпилепсией при наличии экстратемпорального эпилептического фокуса в островковой доле наблюдается до 20% случаев хирургических неудач.

В этом и следующем номерах журнала «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» мы по традиции представляем публикации материалов, представленных ведущими специалистами на IX Международном Форуме эпилептологов стран СНГ/ЕврАзЭС (26-27 октября 2018 г., Ростов-на-Дону, Российская Федерация).

С наилучшими пожеланиями,

профессор **Г. Н. Авакян**,
доктор медицинских наук,
заслуженный деятель науки Российской Федерации,
председатель Российской Противозэпилептической Лиги.

Оптогенетика как возможный метод лечения эпилепсии

Оптогенетика – это новое молекулярное вмешательство, основанное на использовании опсинов – светочувствительных ионных каналов, впервые обнаруженных в начале 1970-х гг. Ионный канал бактериородопсина, найденный в плазматической мембране *Halobacterium halobium*, подвергается конформационному изменению в ответ на поглощение света определенной длины волны, что приводит к оттоку протонов. Этот отток ионов генерирует продолжительный трансмембранный градиент и электрический потенциал, который бактериальная клетка затем использует для синтеза АТФ.

Благодаря использованию света в оптогенетике для стимуляции или ингибирования нейронных связей посредством вирусной трансдукции генов белковых каналов она стала возможным методом лечения эпилепсии. Путем введения вирусных векторов, несущих катионные или анионные каналы, полученные из водорослей, известные как опсины нейроны, которые инициируют или распространяют судорожный синдром, могут быть отключены. Этот мощный инструмент для включения и выключения интересующих нейронных связей исследуется в отношении различных неврологических и некоторых других заболеваний, включая исследование физиологии миоцитов.

Опсины доставляются к интересующим клеткам с помощью различных методов. В настоящее время

инъекция вирусных векторов в различные участки может быть наиболее применимой к клиническим сценариям. Подгруппы клеток в пределах зоны выбираются с использованием клеточных иммунных промоторов, и некоторые из этих типов клеток участвуют в формировании эпилепсии.

Эпилепсия характеризуется гиперактивностью различных нейронов, и, следовательно, многие из текущих исследований были сосредоточены на способах замораживания или ингибирования сверхактивных цепей. Способность избирательно нацеливаться на нейроны гиппокампа млекопитающих была первым шагом на пути к исследованию этого пути заболевания и была достигнута с использованием ингибирующего галородопсина опсина в органотипических культурах гиппокампа мыши.

После этого достижения, галородопсин был использован в отдельных основных глутаматергических нейронов в гиппокампе. В этой модели мыши инъекция лентивирусного вектора в пирамидальные клетки CA1 и CA3 приводила к гиперполяризации в ответ на оранжевый свет (длина волны 573-613 нм). Потенциалы действия были ослаблены, а пароксизмальные деполяризующие сдвиги были ограничены, подавляя эпилептиформную активность.

По материалам *Medach.pro*

Российские ученые выяснили, как можно лечить височную эпилепсию

Ученые Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН (г. Пущино, Россия) проследили за тем, как меняется работа клеток центра памяти у крыс после наступления эпилептического припадка, и создали вещество, которое приглушает их остроту.

Наблюдения показали, что ввод токсина в гиппокамп приводил к массовой гибели так называемых пирамидальных клеток, главных обработчиков сигналов в коре мозга и в центре памяти, и к повреждению выживших клеток, особенно тех их частей, которые отвечают за синтез новых молекул белков и метаболизм. Характер этих повреждений натолкнул ученых на мысль, что большую часть из них можно подавить, используя одну из встроенных систем «починки» нейронов, работой которой управляют так называемые каннаби-

ноидные рецепторы. Они представляют собой особые выросты на поверхности нервных клеток, реагирующие на аналоги действующих веществ марихуаны, которые вырабатываются мозгом.

Проблема, как отмечают исследователи, заключается в том, что концентрация подобных молекул в мозге удерживается на минимальном уровне особым ферментом FAAH, который разрушает большую часть молекул каннабиноидов еще до того, как те успевают соединиться с нейронами. Руководствуясь этой идеей, российские биофизики ввели в мозг крыс особое вещество URB597, блокирующее действие этого белка, примерно через сутки после припадка.

Как показал этот эксперимент, URB597 заметно улучшил состояние гиппокампа и самочувствие крыс, у которых нейротоксин вызы-

вал относительно слабые припадки, при которых у них не было конвульсий. В таких случаях число погибших нейронов снизилось примерно вдвое, а выжившие клетки не были повреждены. При развитии более сильных припадков и судорог эффект от URB597 был заметно слабее – нейроны гиппокампа гибли почти так же массово, как и у крыс из контрольной группы, и далеко не все следы поврежденных исчезали из выживших клеток.

Тем не менее ученые считают, что URB597 и другие вещества, способствующие активации каннабиноидной системы «самопочинки» нейронов, могут защитить мозг больных эпилепсией от повреждений и избавить тысячи людей от необходимости идти на операцию, которая навсегда отправит их в бесконечный «день сурка».

По материалам *Epilepsy Research*

Ученые создали «умный» браслет, предупреждающий о приступе эпилепсии

Повторяющиеся эпилептические приступы часто возникают при воздействии определенных внешних и внутренних факторов. К примеру, хорошо известно, что приступ может быть сенсорным – возникать от воздействия яркого мигающего света. Кроме того, эпилептические приступы могут сопровождать менструацию, а также синхронизироваться с циклами сна и бодрствования. В последнем случае приступы часто возникают во время сна: контролировать их может быть сложно, а предотвратить последствия без использования специальных (зачастую инвазив-

ных) устройств, для мониторинга – практически невозможно.

Специально для этого голландские ученые из Университетского медицинского центра Утрехта под руководством Йохана Арендса (Johan Arends) придумали носимый браслет «Nightwatch», который крепится на предплечье пациента и мониторит два основных показателя, характерных для эпилептического приступа: повышенный сердечный ритм и беспорядочное сокращение мышц. При получении сигнала от обоих этих показателей цвет индикатора на браслете меняется, а также он посылает звуковой сигнал медицинским ра-

ботникам. Эффективность браслета протестировали на 28 пациентах с эпилепсией: каждый носил браслет как минимум 65 ночей. Всего ученые проанализировали данные о 1826 ночах, за которые было зарегистрировано 809 приступов. Для дополнительного контроля участников также снимали на видео во время сна: это позволило рассчитать процент ложноположительных и ложноотрицательных сигналов. Браслет правильно распознал приступы в 85% случаев, а о самых серьезных приступах, тонико-клонических, смог сообщить в 96% случаев.

По материалам «*Neurology*»

Техника прямой стимуляции: найден эффективный способ борьбы с депрессией

По данным научных исследований, человек практически мгновенно избавляется от симптомов депрессии, если ему электрически стимулируют зону мозга, находящуюся над глазами.

По данным издания, специалисты провели исследование 25 человек, страдающих эпилепсией. Пациенты находились в госпитале и ожидали операцию, в их мозг были введены провода, помогающие медикам обнаружить источники приступов.

В результате, когда началась стимуляция латеральной орбитофронтальной коры, несколько пациентов заявили о значительном улучшении своего состояния. После прекращения стимуляции состояние пациентов вернулось к прежнему.

В настоящий момент ученые пытаются выяснить, каким образом можно продлить эффект от стимуляции и как использовать открытие для лечения пациентов с депрессией, не вводя в мозг людей электроды.

По материалам «*Current Biology*»

Тюбинген. Новая эпоха в лечении эпилепсии: ученые обнаружили терапевтически релевантный генетический дефект при тяжело поддающейся лечению эпилепсии

Международная команда под руководством нейропедиатра Вольфа и профессора Хольгера Лерхе, руководителя Отделения неврологии и эпилептологии Университетской клиники Тюбинген выяснила, что характер мутаций гена натриевых каналов SCN2A, являющихся одной из причин детской эпилепсии, очень важен в выборе стратегии лечения. Анализируя эпилепсию у более чем 70 детей с мутациями SCN2A и их лечение различными противосудорожными препаратами, ученые установили, что эпилепсия у примерно половины больных детей развилась в течение первых трех месяцев их жизни, у остальных – позже, вплоть до восьмилетнего возраста. Ранняя эпилепсия хорошо купировалась так называемыми блокаторами

натриевых каналов. При позднем ее развитии эти препараты либо не помогали, либо даже оказывали негативное воздействие. Если лечебный эффект достигался быстро и приступы прекращались, то последующее развитие детей было в целом более благоприятным. С помощью функционального анализа влияния отдельных мутаций удалось выяснить лежащий в основе этого феномена механизм. Оказалось, что мутации гена SCN2A могут приводить как к гиперфункции, так и к гипофункции натриевых каналов. Гиперфункция, наблюдаемая лишь при раннем развитии эпилепсии, существенно смягчается блокаторами натриевых каналов. Гипофункция, характерная для позднего развития болезни, напротив, усиливается. Тера-

певтический эффект в случае мутаций SCN2A легко предсказывается, поскольку зависит от срока развития эпилепсии и ее характера. «Это особенно важно для младенцев с тяжелыми и частыми приступами, которые нуждаются в своевременном и правильном лечении», – говорит Вольф. Поскольку эпилепсия, обусловленная геном SCN2A, часто продолжается и в зрелом возрасте, данные результаты важны и для взрослых больных, которым, например, может помочь только отмена соответствующих препаратов. По словам Лерхе, генетика открывает новую эру в лечении больных эпилепсией.

По материалам www.medizin.uni-tuebingen.de

Эпилептические проявления, когнитивные и аутистические расстройства у пациентов с агенезией мозолистого тела: результаты нейропсихологического тестирования

Милованова О.А.¹, Комиссарова О.А.², Тараканова Т.Ю.¹,
Бугрий С.В.¹, Авакян Г.Г.³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва 125993, Россия)

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (ул. Миклухо-Маклая, д. 10/3, Москва 117198, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Островитянова, д. 1, Москва 117997, Россия)

Для контактов: Милованова Ольга Андреевна, e-mail: olga_a_milovanova@mail.ru.

Резюме

Цель – Оценить эпилептические, когнитивные и аутистические расстройства у пациентов с агенезией мозолистого тела (АМТ). **Материалы и методы.** Изучены клинические особенности у 31 пациента с АМТ (средний возраст – 6,6±0,9 лет). Первую группу составили больные с сочетанной АМТ с эпилепсией (n=12), среди них: пациенты с атипичным детским аутизмом (n=3), генетически подтверждены: синдром Айкарди (n=3), микроделеция длинного плеча 3X (n=1), синдром Миллера-Дикера (n=1). Вторая группа – больные с сочетанной АМТ без эпилепсии (n=12), среди них: детский аутизм, обусловленный органическим заболеванием головного мозга (n=2), генетически подтвержденный синдром Моват-Вильсона (n=1), микроцефалия (n=1). Третья группа – больные с изолированной АМТ без эпилепсии (n=7). Всем пациентам проведено неврологическое обследование, оценка психического статуса, расширенное нейропсихологическое тестирование: диагностические нейропсихологические пробы в модификации И.А. Скворцова и соавт. (2000); нейропсихологический опросник с подсчетом коэффициента латерального предпочтения в модификации А.В. Семенович и соавт. (2002); комплексный метод определения ведущего полушария по Л.В. Яссман и соавт. (1999); ЭЭГ и МРТ головного мозга. **Результаты.** У 75% пациентов I-й группы выявлена симптоматическая фокальная эпилепсия (лобно-височная – 4, лобная – 3, височная – 2). Были зарегистрированы: 58% – сложные парциальные приступы; 41,6% – сложные парциальные приступы с вторичной генерализацией; 16,7% – генерализованные судорожные приступы, их сочетание. У 16,7% больных в дебюте эпилепсии – атипичные фебрильные приступы с дальнейшей трансформацией в симптоматическую фокальную эпилепсию височной локализации. У пациентов 1-й группы выявлено минимальное значение суммарного итогового балла оценки высших психических функций (ВПФ) в пределах от 25 до 51 (в среднем показатель Me=26,5), что свидетельствует о наличии тяжелых когнитивных расстройств; у пациентов III-й группы суммарный итоговый балл оценки ВПФ находился в пределах от 77,5 до 87 (в среднем показатель Me=81), что говорит о легких когни-

тивных расстройствах. Сравнительный анализ степени тяжести когнитивных нарушений между группами I и II и группами I и III показал, что у пациентов с АМТ, ассоциированной с церебральными пороками, преобладают нарушения ВПФ тяжелой и средней степени тяжести ($p < 0,002$). Фокальная/мультифокальная эпилептиформная активность зарегистрирована у 8 (67%) пациентов I группы. На МРТ у всех пациентов I группы АМТ сочеталась с различными врожденными аномалиями развития головного мозга; у 3 (25%) пациентов II группы среди различных структурных повреждений доминировали врожденные (межполушарные, арахноидальные) кисты. **Заключение.** У пациентов I и II групп верифицирована сочетанная церебральная патология с преобладанием комбинированных врожденных пороков развития, преимущественно связанных с аномальным течением процессов нейрональной миграции, являющихся одним из факторов неблагоприятного прогноза заболевания; у 75% пациентов с сочетанной АМТ, ассоциированной с эпилепсией височно-лобной локализации, выявлен максимальный когнитивный дефицит; в 72% наблюдений у пациентов с изолированной АМТ отмечались легкие когнитивные расстройства, имеющие относительно благоприятный прогноз.

Ключевые слова

Сочетанная агенезия мозолистого тела, эпилепсия, когнитивные нарушения, расстройства аутистического спектра.

Статья поступила: 08.10.2018 г.; в доработанном виде: 07.11.2018 г.; принята к печати: 10.12.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Милованова О. А., Комиссарова О. А., Тараканова Т. Ю., Бугрий С. В., Авакян Г. Г. Эпилептические проявления, когнитивные и аутистические расстройства у пациентов с агенезией мозолистого тела: результаты нейропсихологического тестирования. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018; 10 (4): 008-016. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.4.008-016.

Epileptic manifestations, cognitive impairment and autism spectrum disorders in patients with agenesis of the corpus callosum: the results of neuropsychological testing

Milovanova O. A.¹, Komissarova O. A.², Tarakanova T. Yu.¹, Bugry S. V.¹, Avakyan G. G.³

¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education (2/1-1 Barrikadnaja Str., Moscow 125993, Russia)

² Peoples' Friendship University of Russia (10/3 Miklukho-Maklaya Str., Moscow 117198, Russia)

³ Pirogov Russian National Research Medical University (1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia)

Corresponding author: Olga A. Milovanova, e-mail: olga_a_milovanova@mail.ru.

Summary

Aim. To assess the epileptic, cognitive and autistic manifestations of agenesis of the corpus callosum (ACC) in children.

Material and methods. Clinical characteristics of 31 patients (median age 6.6 ± 0.9 years) with ACC were studied. Group I included patients with combined ACC and epilepsy manifestations ($n=12$); among them, patients with atypical children's autism ($n=3$), genetically confirmed Aicardi syndrome ($n=3$), microdeletion of the 3X long shoulder ($n=1$), and Miller-Dieker syndrome ($n=1$). Group II included patients with combined ACC without epilepsy ($n=12$); among them: children with autism caused by an organic brain disorder ($n=2$), genetically confirmed Mowat-Wilson syndrome ($n=1$), and microcephaly ($n=1$). In Group III, there were patients with isolated ACC without epilepsy ($n=7$). All patients underwent a neurologic examination, an assessment of the mental status, and a neuropsychological testing that included diagnostic neuropsychological tests according to Skvortsov et al. (2000), a neuropsychological survey and calculation of the lateral preference according to Semenovich et al. (2002), a test for the dominant hemisphere according to Yassman et al. (1999), as well as brain EEG and MRI. **Results.** In 75% of patients in Group I, symptomatic focal epilepsy was diagnosed (frontal-temporal – 4, frontal – 3, temporal – 2). Among other findings: 58% – complex partial seizures, 41.6% – complex partial seizures with secondary generalization, 16.7% – generalized seizures and their combination. In 16.7% of patients, there were atypical febrile seizures at the epilepsy debut with further transformation into symptomatic focal epilepsy of temporal localization. In 25% of patients in Group I, the neurogenetic Aicardi syndrome manifested in infantile (tonic) seizures up to 10-20 attacks a day (symptomatic West syndrome). In 3 patients of Group I, atypical infantile autism was associated with symptomatic focal epilepsy (frontal-temporal – 2 and frontal – 1); 2 patients of Group II had infantile autism caused by an organic brain disease. In patients from Group I, the minimum value of the highest mental functions (HMF) score ranged from 25 to 51 (on average, $Me = 26.5$) indicating severe cognitive disorders. In patients of Group III, the total HMF score varied from 77.5 to 87 (on average, $Me = 81$) indicating mild cognitive disorders. Upon an inter-group comparison, patients with ACC associated with cerebral defects showed moderate to severe HMF disturbances ($p < 0.002$). The focal/multifocal epileptiform activity was recorded in 8 (67%) patients of Group I. In brain MRI scans of

*all patients of Group I, ACC was combined with various congenital development defects; in 3 (25%) patients of Group II, the structural lesions were dominated by congenital (hemispheric, arachnoid) cysts. **Conclusion.** Patients in Groups I and II have combined cerebral pathology with a predominance of combined congenital malformations, mainly associated with abnormal neuronal migration that negatively impacts the prognosis. In 75% of patients with combined ACC associated with temporal or frontal epilepsy, a highly severe cognitive deficiency was found; in 72% of cases of isolated ACC, mild cognitive disorders with a rather favorable prognosis were noted.*

Key words

Combined agenesis of corpus callosum, epilepsy, cognitive impairment, autism spectrum disorders.

Received: 08.10.2018; **in the revised form:** 07.11.2018; **accepted:** 10.12.2018.

Conflict of interests

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Milovanova O. A., Komissarova O. A., Tarakanova T. Yu., Bugry S. V., Avakyan G. G. Epileptic manifestations, cognitive impairment and autism spectrum disorders in patients with agenesis of the corpus callosum: the results of neuropsychological testing. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2018; 10 (4): 008-016 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.4.008-016.

Введение / Introduction

Агенезия мозолистого тела (АМТ) является одним из наиболее распространенных пороков развития головного мозга и встречается при различных нейрогенетических синдромах. АМТ может быть как изолированным церебральным пороком, так и сочетаться с другими врожденными аномалиями развития головного мозга [1]. АМТ бывает двух видов: тотальная АМТ – это полное отсутствие мозолистого тела (МТ) и парциальная АМТ, представленная в виде отдельного фрагмента МТ.

Согласно Калифорнийской программе, изучающей врожденные пороки развития (англ. – The California Birth Defects Monitoring Program, CBDMP), распространенность АМТ составляет 1,4 на 10 000 живорожденных детей [2].

Клинические проявления АМТ весьма разнообразны. Примечательно, что во многих клинических случаях, сопряженных с аутизмом, генетически обусловленных или связанных с токсическим поражением головного мозга, выявляются пороки развития МТ, в частности АМТ [3-5]. По данным А. Sotiriadis и G. Makrydimas (2012), сочетанная АМТ встречается при церебральном параличе [6], эпилепсии [7]. По данным других исследователей было обнаружено, что аномалии развития МТ играют важную роль в нарушении формирования (становления) речевых навыков у детей [5].

В. Cheng и соавт. (2013) исследовали редкий клинический случай сочетания парциальной АМТ и геластической эпилепсии [8].

Изолированная АМТ, диагностированная пренатально, как правило, ассоциируется с благоприятным исходом, нормальным темпом психомоторного развития ребенка, в ряде случаев с легкими или умеренными поведенческими и/или когнитивными расстройствами [9-11].

В современной клинической практике широко используются различные скрининговые нейропсихологические шкалы, позволяющие подтвердить наличие тех или иных когнитивных нарушений у больных с АМТ (проба на запоминание и воспроизведение слов и рисунков, решение интеллектуальных задач, исследование движений, узнавание образов и т.д.) [12,13]. Наиболее результативным нейропсихологическим методом исследования является определение «профиля развития ребенка», оценивающего двигательные навыки (крупная и мелкая моторика), речевые, игровые и коммуникативные навыки, самообслуживание и интеллектуальное развитие ребенка [14].

В настоящее время нарушения высших психических функций (ВПФ) у больных с АМТ изучены недостаточно. В большинстве случаев отечественные и зарубежные авторы ограничиваются исследованием отдельных нарушений ВПФ, в частности, различных видов памяти (вербальная, зрительная, слухоречевая) [15,16], частично исследованы интеллектуальные расстройства, приводящие к когнитивной дезинтеграции при различных эпилептических энцефалопатиях [17].

Цель исследования – оценить эпилептические, когнитивные и аутистические расстройства у пациентов с АМТ.

Материалы и методы / Materials and Methods

Под нашим наблюдением находился 31 пациент с АМТ в возрасте от 4 лет 1 месяца до 11 лет включительно (средний возраст – 6,6±0,9 лет), катамнез: 6-12 месяцев. Первую группу составили больные с сочетанной АМТ с эпилепсией (n=12), среди них были пациенты с атипичным детским аутизмом (n=3), генетически подтверждены: синдром Айкарди (n=3),

микроделеция длинного плеча 3X (n=1), синдром Миллера-Дикера (n=1); вторая группа – больные с сочетанной АМТ без эпилепсии (n=12), среди них: детский аутизм, обусловленный органическим заболеванием головного мозга (n=2), генетически подтвержденный: синдром Моват-Вильсона (n=1), микроцефалия (n=1); третья группа – больные с изолированной АМТ без эпилепсии (n=7).

Распределение больных по гендерному признаку представлено в **таблице 1**.

Всем пациентам проведено неврологическое обследование, оценка психического статуса, расширенное нейропсихологическое тестирование: диагностические нейропсихологические пробы в модификации И. А. Скворцова и соавт. (2000) «Психологическое обследование детей первых семи лет жизни с нарушениями психоневрологического развития» [18], результаты которого представлены в виде суммарного итогового балла оценки ВПФ (67 основных тестов и проб, объединенных в 14 групп в соответствии с тестируемой функцией: гнозиса, праксиса, памяти, речевых навыков и мышления); нейропсихологический опросник с подсчетом коэффициента латерального предпочтения в модификации А. В. Семенович и соавт. (2002) [19] и комплексный метод определения ведущего полушария по Л. В. Яссман и соавт. (1999) [20], в основе которого оценивали ведущий глаз, ведущую руку и ведущую сторону вращения. По результатам тестирования делался вывод о возможном доминировании одного из полушарий. Показатели оценки ВПФ обследованных больных выявили степень нарушения данных функций в зависимости от возрастной нормы. Согласно данным литературы отставание может быть как равномерным, так и неравномерным (диссоциированным), а по выраженности – тяжелым, средним или легким [18].

Диагноз эпилепсии был верифицирован в соответствии с Международной классификацией эпилепсии и эпилептических синдромов (1989) [21]. Мы использовали эту версию классификации, поскольку исследование было начато до утверждения Международной противоэпилептической лигой – МПЭЛ (International League Against Epilepsy, ILAE) обновленной Рабочей классификации типов приступов и Классификации эпилепсии, которое состоялось в 2017 г. Среди эпилепсий доминировали симптоматические фокальные формы эпилепсии.

Для уточнения характера эпилептических проявлений всем пациентам была проведена электроэнцефалография, использован 24-канальный компью-

терный комплекс «Neurotravel» (Ates Medica, Италия) с расположением электродов по системе 10-20, с применением пробы открывания-закрывания глаз, ритмической фотостимуляцией в диапазоне частот 3-40 Гц, с гипервентиляцией до 3 мин.

Для выявления структурных повреждений головного мозга всем пациентам была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга в стандартных режимах. Применялся томограф с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл, (Excelent Vantage-Atlas, Toshiba, Япония). Структурно у всех пациентов I и II групп АМТ сочеталась с различной церебральной патологией (см. табл. 4).

Обработка полученных данных осуществлялась с помощью стандартного компьютерного пакета статистических программ Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США) и «Statistica 10.0» (StatSoft, Inc, США). При сравнении исследуемых групп использованы критерии Уилкинсона-Манна-Уитни. Статистически значимыми считались показатели при достижении уровня значимости $p < 0,05$.

Результаты / Results

В нашем исследовании семиология эпилептических приступов у больных I группы представлена в **таблице 2**. Согласно данным таблицы, у обследованных больных преобладали сложные парциальные приступы (58%) в виде поворота головы и/или глаз в сторону, клонические подергивания в одной из конечностей; в 41,6% случаев – сложные парциальные (фокальные) приступы с вторичной генерализацией (поворот головы в сторону, поворот глазных яблок в сторону с симметричным тоническим напряжением конечностей и последующими клоническими подергиваниями); в 16,7% наблюдений – генерализованные судорожные приступы, их сочетание.

При клиническом обследовании у 9 (75%) пациентов I группы, были выявлены симптоматические формы фокальной эпилепсии: лобно-височная (n=4), лобная (n=3), височная (n=2), среди которых у трех пациентов с атипичным детским аутизмом обнаружена симптоматическая фокальная эпилепсия: лобно-височная (n=2), лобная (n=1). В структуре нейрогенетического синдрома Айкарди у 3 (25%) пациентов I группы ретроспективно на первом году жизни наблюдались инфантильные (тонические) спазмы до 10-20 приступов в сутки (симптоматический синдром Веста), неврологическая картина включала черепно-лицевые дисморфии, двигательные нарушения в виде спастической пара- или гемиплегии, нарушения психическо-

Таблица 1. Распределение обследуемых больных в соответствии с полом.

Table 1. Distribution of patients by gender.

Распределение больных по полу / Gender	I группа / Group I		II группа / Group II		III группа / Group III	
	п, чел. / Number	%	п, чел. / Number	%	п, чел. / Number	%
Девочки / Girls	10	83,3	5	41,7	2	28,6
Мальчики / Boys	2	16,7	7	58,3	5	71,4

Таблица 2. Структура эпилептических приступов у больных I группы (n=12).**Table 2.** Types of epileptic seizures in patients of Group I (n=12).

Семиология эпилептических приступов / Semiology of epileptic seizures	Количество пациентов / Number of patients	% от численности группы / % of total number of patients
Сложные парциальные приступы / Complex partial seizures	7	58
Сложные парциальные приступы с вторичной генерализацией / Complex partial seizures with secondary generalization	5	41,6
Генерализованные судорожные приступы / Generalized seizures	2	16,7

Примечание. У ряда пациентов было выявлено более одного типа эпилептических приступов, в связи с чем их количество не соответствует общему числу пациентов.

Note. In some patient, more than one type of epileptic seizures was found, and therefore their number is not identical to the total number of patients.

го и речевого развития. У 2 (16,7%) больных в дебюте эпилепсии зафиксированы атипичные фебрильные приступы, с дальнейшей трансформацией в симптоматическую височную эпилепсию.

В нашем исследовании атипичный детский аутизм выявлен у трех больных I группы, среди которых у большинства диагностирован когнитивный дефицит, достигающий уровня умеренной и тяжелой умственной отсталости; у двух обследованных больных II группы с детским аутизмом, обусловленным органическим заболеванием головного мозга, выявлен средний когнитивный дефицит.

Фокальная/мультифокальная эпилептиформная активность зарегистрирована у восьми пациентов I группы, среди них: у двух пациентов в структуре продолженного регионарного замедления дельта-диапазона; у трех пациентов зарегистрирована региональная эпилептиформная активность на фоне диффузных общемозговых изменений биоэлектрической активности головного мозга до начала противосудорожного лечения; у одного пациента на фоне замедления основной активности зарегистрирована модифицированная гипсаритмия, у двух пациентов изменения на ЭЭГ отсутствовали.

У единственной пациентки II группы в фоновой записи была зарегистрирована мультифокальная эпилептиформная активность низкого индекса по типу доброкачественных эпилептиформных разрядов детства (ДЭРД).

Таким образом, в нашем исследовании у всех пациентов I группы эпилепсия носила симптоматический характер с преобладанием лобно-височной локализации, в клинической картине доминировали сложные парциальные приступы (58%).

Нами был проанализирован качественный характер нарушений ВПФ. У 3 (25%) пациентов I группы, 2 (17%) II группы и единственного пациента III группы отмечались когнитивные нарушения средней степени тяжести в виде снижения слухо-речевой памяти и пространственного праксиса, нарушения зрительно-пространственного восприятия в комбинации с нарушениями кинестетического и динамического праксиса (отсутствие реципрокной координации рук, доминирование реверсий (зеркальности)). У 5 (72%) III группы и 2 (17%) пациентов II группы с когнитивными нарушениями легкой степени тяжести имело место незначительное снижение слухо-речевой памяти и зрительно-пространственного восприятия, так называемое «легкое игнорирование» левой половины перцептивного поля.

Результаты нейропсихологического обследования пациентов по модифицированной методике И.А. Скворцова представлена в **таблице 3**. Согласно данным таблицы, максимальный суммарный итоговый балл оценки ВПФ был получен в III группе больных в пределах от 77,5 до 87 (в среднем показатель $M_e=81$), что говорит об отсутствии выраженных когнитивных нарушений у пациентов с изолированной

Таблица 3. Результаты нейропсихологического тестирования по модифицированной методике И.А. Скворцова в исследованных группах больных [18].**Table 3.** The results of the neuropsychological test (modified from Skvortsov [18]).

Диагностические нейропсихологические пробы в модификации И.А. Скворцова [18] / Diagnostic neuropsychological test according to Skvortsov [18]	Показатель M_e [25%;75%] / Parameter		
	I группа / Group I (n=12)	II группа / Group II (n=12)	III группа / Group III (n=7)
Суммарная оценка высших психических функций (итоговый балл) / Total score of highest mental functions (final score)	26,5 [25;51]	45,5 [40;73]	81 [77,5;87]

Таблица 4. Распределение обследованных пациентов по типу доминирования ведущего полушария по авторам [19,20].

Table 4. Distribution of patients by type of the dominant hemisphere according to [19,20].

Исследования латеральных предпочтений (по авторам) / Lateral preference according to	Количество больных / Number of patients (n)	Доминирование левого полушария / Dominant left hemisphere	Амбилатеральность / Ambilateral patients	Доминирование правого полушария / Dominant right hemisphere
Semenovich et al. (2002) [19]	31	4 (12,9%)	22 (70%)	5 (16,1%)
Yassman et al. (1999) [20]	31	11 (35,5%)	16 (51,6%)	4 (12,9%)

АМТ; соответственно минимальное значение суммарного итогового балла оценки ВПФ было получено у пациентов I группы в пределах от 25 до 51 (в среднем показатель $Me=26,5$), что свидетельствует о наличии тяжелых когнитивных расстройств.

Нами было проведено определение доминантности одного из полушарий головного мозга у обследованных больных, результаты представлены в **таблице 4**.

Как видно из таблицы 4, использованный нейропсихологический опросник с подсчетом коэффициента латерального предпочтения в модификации А. В. Семенович и соавт. (2002) [19] и комплексный метод определения ведущего полушария по Л. В. Яссман и соавт., (1999), во всех группах больных показал отсутствие ведущего полушария в сочетании с недостаточной сформированностью ведущей руки и ведущего глаза, что указывает на снижение межполушарного взаимодействия на транскортикальном уровне.

Таким образом, сравнительный анализ степени тяжести когнитивных нарушений между I и II, а также I и III группами показал, что у пациентов с АМТ, ассоциированной с эпилепсией, церебральными пороками развития, преобладают нарушения ВПФ тяжелой и средней степени тяжести ($p<0,002$).

На **рисунках 1 и 2** показаны МР-томограммы головного мозга обследованных больных с АМТ, ассоциированной с эпилепсией.

Структурные изменения головного мозга у пациентов I-й и II-й группы представлены в **таблице 5**.

Как видно из таблицы 5, на МРТ у всех пациентов I-й группы АМТ сочеталась с различными врожденными аномалиями развития головного мозга, у 7 (58%) пациентов преобладали церебральные мальформации, связанные с нарушением процессов нейрональной миграции; у 3 (25%) пациентов II группы с АМТ среди различных структурных по-



Рисунок 1. МР-томограмма головного мозга пациента П., 11 лет.

Сакитальное сечение, T1-режим. Тотальная АМТ, радиальная центрипетальная направленность борозд, отсутствие поясной извилины.

Figure 1. Brain MR-tomogram of patient P., 11 years old. *Sagittal section, T1-mode. Total ACC, radial centripetal orientation of the sulci, lack of the cingulate gyrus.*



Рисунок 2. МР-томограмма головного мозга пациентки Л., 3 года.

Сакитальное сечение, T1-режим. Тотальная АМТ в сочетании кистозной трансформацией перестройкой белого вещества лобно-теменных отделов, гипоплазией мозжечка.

Figure 2. MR-tomogram of the patient's brain L., 3 years. *Sagittal section, T1-mode. Total ACC combined with cystic transformation and white matter rearrangement in the frontal-parietal segments, as well as with cerebellar hypoplasia.*

Таблица 5. Результаты МРТ-исследования у обследованных пациентов I и II группы.

Table 5. MRI findings in patients from Group I and II.

Виды церебральных повреждений / Types of cerebral lesions	I группа / Group I (n=12)	II группа / Group II (n=12)
Нарушение вентральной индукции (септооптическая дисплазия, агенезия прозрачной перегородки) / Disturbance of ventral induction (septo optic dysplasia, agenesis of the transparent septum)	1	1
Нарушения нейрональной миграции (лисэнцефалия, шизэнцефалия, полимикрогирия, пахигирия, фокальная корковая дисплазия) / Neuronal migration disorders (lysencephaly, schizencephaly, polymicrogyria, pachigiriya, focal cortical dysplasia)	7	1
Папиллома сосудистого сплетения / Vascular plexus papilloma	1	–
Врожденные кисты (межполушарные, арахноидальные) / Congenital cysts (interhemispheric, arachnoid)	1	3
Мальформация Арнольда-Киари I-й степени / Grade I Arnold Chiari malformations	1	1
Корково-подкорковая субатрофия вещества мозга / Cortical-subcortical subatrophy of the brain matter	1	1
Структурные изменения в проекции зрительной лучистости / Structural changes in the projection of visual radiance	3	–
Аномалии развития задней черепной ямки (гипоплазия червя, полушарий мозжечка) / Abnormal development of the posterior cranial fossa (Hypoplasia of the vermis & cerebellar hemispheres)	1	1

Примечание. У ряда пациентов было выявлено более одного вида изменений, в связи с чем их количество соответствует общему числу пациентов.

Note. In some patients, more than one type of epileptic seizures was found, and therefore their number is not identical to the total number of patients.

вреждений доминировали врожденные (межполушарные, арахноидальные) кисты.

Обсуждение / Discussion

По данным различных авторов, эпилепсия у детей и подростков сопровождается нейропсихологическим дефицитом в той или иной степени выраженности [22-24]; наличие эпилепсии у пациентов с сочетанной церебральной патологией существенно ухудшает прогноз заболевания, что нашло подтверждение в нашей работе.

На МРТ среди различных церебральных повреждений преобладали эпилептогенные нарушения нейрональной миграции: лисэнцефалия, шизэнцефалия, полимикрогирия, пахигирия, фокальная корковая дисплазия и др. (см. табл. 5). У 7 (58%) больных I группы АМТ сочеталась с нарушениями кортикального развития мозга. У 3 (25%) больных II группы верифицированы врожденные (межполушарные, арахноидальные) кисты, не являющиеся эпилептогенными.

В 75% наблюдений сочетанная церебральная патология у пациентов с АМТ выявлена в комбинации с симптоматической эпилепсией височной локализации и в 66,7% сочетанная церебральная патология с АМТ без эпилепсии сопровождалась тяжелыми когнитивными расстройствами ($p < 0,05$).

У трех больных I группы ретроспективно был подтвержден один из редких нейрогенетических синдро-

мов – синдром Айкарди с верифицированными структурными дефектами вещества мозга: АМТ, субатрофия вещества мозга, структурные изменения в проекции зрительной лучистости; киста полости прозрачной перегородки; пахигирия/полимикрогирия, их сочетание. При офтальмоскопии выявлены разнокалиберные хориоретинальные лакунарные очаги и варибельная сочетанная аномалия зрительных нервов.

У 16% обследованных больных с АМТ выявлены расстройства аутистического спектра (у трех – атипичный детский аутизм, у двух – детский аутизм, обусловленный органическим заболеванием головного мозга), что соответствует результатам, полученным в исследовании, проведенном Paul L. K. и соавт. в 2014 г. в Калифорнийском технологическом институте отделении гуманитарных и социальных наук. При обследовании 22 пациентов с АМТ, отобранных по полу, возрасту, доминантности одного из полушарий и имеющих показатели интеллектуального развития (IQ) > 78, три их них (13,6%) имели расстройства аутистического спектра [5].

Сравнительный анализ степени тяжести когнитивных нарушений между группами I и II, а также группами I и III показал, что у пациентов с АМТ, ассоциированной с эпилепсией и с церебральными пороками развития, преобладают нарушения ВПФ тяжелой и средней степени тяжести ($p < 0,002$).

У пациентов с сочетанной АМТ с/без эпилепсии выявлена амбилатеральность в сочетании с расстройствами фонематического слуха, свидетельствующая о наличии функциональной несформированности межполушарных взаимодействий на транскортикальном уровне (51,6% пациентов – по методике А. В. Семенович с соавт., [19]); (70% – по методике Л. В. Яссман с соавт. [20]).

В 2017 г. В. Lábadi и соавт. провели нейропсихологическое тестирование 18 пациентов в возрастном диапазоне от 6 до 8 лет с изолированной АМТ без эпилепсии. Полученные результаты показали, что пациенты с изолированной АМТ по сравнению со здоровыми сверстниками имели незначительные расстройства эмоционально-волевой сферы в сочетании с минимальными нарушениями памяти и внимания [25]. Кроме того, по данным М. Fischer с соавт., у пациентов с изолированной АМТ без эпилептических проявлений уровень интеллектуального развития соответствовал нижней границе возрастной нормы [26]. По нашим данным, в 72% случаев

изолированная АМТ без эпилепсии характеризовалась легкими когнитивными нарушениями, имеющими относительно благоприятный прогноз заболевания. Подобные результаты были подтверждены в других научных публикациях.

Заключение / Conclusion

Согласно проведенному исследованию у пациентов I и II групп верифицирована сочетанная церебральная патология с преобладанием комбинированных врожденных пороков развития, преимущественно связанных с аномальным течением процессов нейрональной миграции, являющихся одним из факторов неблагоприятного прогноза заболевания; у 75% пациентов с сочетанной АМТ, ассоциированной с эпилепсией височно-лобной локализации, выявлен максимальный когнитивный дефицит; в 72% наблюдений у пациентов с изолированной АМТ отмечались легкие когнитивные расстройства, имеющие относительно благоприятный прогноз.

Литература:

- Manfredi R., Tognolini A., Bruno C., Raffaelli R., Franchi M., Pozzi Mucelli R. Agenesis of the corpus callosum in fetuses with mild ventriculomegaly: role of MR imaging. *Radiol Med.* 2010; Mar; 115 (2): 301-12. DOI: 10.1007/s11547-009-0474-7.
- Glass H. C., Shaw G. M., Ma C., Sherr E. H. Agenesis of the corpus callosum in California 1983-2003: a population-based study. *Am J Med Genet A.* 2008; 146A: 2495-2500. DOI: 10.1002/ajmg.a.32418.
- Booth R., Wallace G. L., Happé F. Connectivity and the corpus callosum in autism spectrum conditions: insights from comparison of autism and callosal agenesis. *Prog Brain Res.* 2011;189: 303-17. DOI: 10.1016/B978-0-444-53884-0.00031-2.
- Lau Y. C., Hinkley L. B. N., Bukshpun P., Strominger Z. A., Wakahiro M. L. J., Baron-Cohen S. et al. Autism traits in individuals with agenesis of the corpus callosum. *J. Autism Dev. Disord.* 2013; 43 (5): 1106-1118. DOI: 10.1007/s10803-012-1653-2.
- Paul L. K., Corsello C., Kennedy D. P., Adolph R. Agenesis of the corpus callosum and autism: a comprehensive comparison. *Brain.* 2014; 137: 1813-1829. DOI: 10.1093/brain/awu070.
- Kuřak W., Sobaniec W., Gościk M., Oleński J., Okurowska-Zawada B. Clinical and neuroimaging profile of congenital brain malformations in children with spastic cerebral palsy. *Adv Med Sci.* 2008; 53 (1): 42-8. DOI: 10.2478/v10039-008-0006-z.
- Shevell M. I. Clinical and diagnostic profile of agenesis of the corpus callosum. *J Child Neurol.* 2002 Dec; 17 (12): 896-900. PubMed: 12593462.
- Cheng B, Sun C., Li S. et al. Gelastic epilepsy in combination with hypothalamic hamartoma and partial agenesis of the corpus callosum: A case report and review of the literature. *Exp and Ther.* 2013; Med. 6: 1540-1542. DOI: 10.3892/etm.2013.1331.
- Милованова О. А., Коновалов Р. Н., Иллариошкин С. Н. Пороки развития мозолистого тела. Клинические и нейровизуализационные проявления. М. 2015; 104 с.
- Moutard M. L., Kieffer V., Feingold J., Kieffer F., Lewin F., Adamsbaum C. et al. Agenesis of corpus callosum: prenatal diagnosis and prognosis. *Childs Nerv. Syst.* 2003; 19: 471-476. DOI: 10.1007/s00381-003-0781-6. DOI: 10.1007/s00381003-0781-6.
- Paul L. K., Van Lancker-Sidtis D., Schieffer D., Dietrich R., Brown W. S. Communicative deficits in agenesis of the corpus callosum: nonlateral language and affective prosody. *Brain Lang.* 2003; 85: 313-24. DOI: 10.1016/S0093-934X(03)00062-2.
- Лурия А. П. Основы нейропсихологии. Учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений. М. 2013; 384 с.
- Яхно Н. Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Неврол. журн.* 2006; Т. 11 (Приложение № 1): 4-12.
- Скворцов И. А., Адашинская Г. А. Психологическое обследование детей первых 7 лет в клинике нейрореабилитации. Методическое пособие. М. 2008; 104 с.
- Троицкая Л. А. Нарушения познавательной деятельности у детей с эпилепсией и их коррекция: дисс. ... докт. психол. наук. М., 2007.
- Schouten A., Oostrom K. J., Pestman W. R., et al. Learning and memory of school children with epilepsy: a prospective controlled longitudinal study. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2002; 44: 803-811. DOI: 10.1017/S0012162201002973.
- Болдырев А. И. Психические особенности больных эпилепсией. М. 2000; 384 с.
- Скворцов И. А., Адашинская Г. А., Нефедова И. В. Модифицированная методика нейропсихологической диагностики и коррекции при нарушениях развития высших психических функций у детей: учеб.-метод. пособие. М. 2000; 50 с.
- Семенович А. В. Нейропсихологическая диагностика и коррекция в детском возрасте М. 2002; 232 с.
- Яссман Л. В., Данюков В. Н. Основы детской психопатологии. Учеб.-метод. пособие для психол. фак. пед. Вузов. М., 1999; 253 с.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia.* 1989; 30: 389-399. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1989.tb05316.x.
- Germano E., Gagliano A., Magazu A., Sferro C., Calarese T., Mannarino E, Calamoneri F. Benign childhood epilepsy with occipital paroxysms: neuropsychological findings. *Epilepsy Res.* 2005; 64: 137-150. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2005.03.004.
- Roeschl-Heils A., Bledowski C., Elger C. E., Heils A., Helmstaedter C. Neuropsychological functioning among 32 patients with temporal lobe epilepsy and their discordant siblings. *Epilepsia.* 2002; 43 (7): 85.
- Smith M. L., Elliott I. M., Lach L. Cognitive skills in children with intractable epilepsy: comparison of surgical and nonsurgical candidates. *Epilepsia.* 2002; 43: 631-637. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2002.26101.x.
- Lábadi B., Beke A. M. Mental State Understanding in Children with Agenesis of the Corpus Callosum. *Front. Psychol.* 2017; 8: 94. DOI: 10.3389/fpsyg.2017.00094. DOI: 10.3389/fpsyg.2017.00094.
- Fischer M., Ryan S. B., Dobyns W. B. Mechanisms of interhemispheric transfer and patterns of cognitive function in acallosal patients of normal intelligence. *Archives of Neurology.* 1992; 49(3): 271-277. DOI: 10.1001/archneur.1992.00530270085023.

References:

- Manfredi R., Tognolini A., Bruno C., Raffaelli R., Franchi M., Pozzi Mucelli R. Agenesis of the corpus callosum in fetuses with mild ventriculomegaly: role of MR imaging. *Radiol Med.* 2010; Mar; 115 (2): 301-12. DOI: 10.1007/s11547-009-0474-7.
- Glass H. C., Shaw G. M., Ma C., Sherr E. H. Agenesis of the corpus callosum in California 1983-2003: a population-based study. *Am J Med Genet A.* 2008; 146A: 2495-2500. DOI: 10.1002/ajmg.a.32418.
- Booth R., Wallace G. L., Happé F. Connectivity and the corpus callosum in autism spectrum conditions: insights from comparison of autism and callosal agenesis. *Prog Brain Res.* 2011;189: 303-17. DOI: 10.1016/B978-0-444-53884-0.00031-2.
- Lau Y. C., Hinkley L. B. N., Bukshpun P., Strominger Z. A., Wakahiro M. L. J., Baron-Cohen S. et al. Autism traits in individuals with agenesis of the corpus callosum. *J. Autism Dev. Disord.* 2013; 43 (5): 1106-1118. DOI: 10.1007/s10803-012-1653-2.
- Paul L. K., Corsello C., Kennedy D. P., Adolph R. Agenesis of the corpus callosum and autism: a comprehensive comparison. *Brain.* 2014; 137: 1813-1829. DOI: 10.1093/brain/awu070.
- Kuřak W., Sobaniec W., Gościk M., Olerński J., Okurowska-Zawada B. Clinical and neuroimaging profile of congenital brain malformations in children with spastic cerebral palsy. *Adv Med Sci.* 2008; 53 (1): 42-8. DOI: 10.2478/v10039-008-0006-z.
- Shevell M. I. Clinical and diagnostic profile of agenesis of the corpus callosum. *J Child Neurol.* 2002 Dec; 17 (12): 896-900. PubMed: 12593462.
- Cheng B, Sun C., Li S. et al. Gelastic epilepsy in combination with hypothalamic hamartoma and partial agenesis of the corpus callosum: A case report and review of the literature. *Exp and Ther.* 2013; Med. 6: 1540-1542. DOI: 10.3892/etm.2013.1331.
- Milovanova O. A., Konovalov R. N., Illarionov S. N. Malformations of a corpus callosum. Clinical and neurovisualization manifestations. Moscow. 2015; 104 s. (in Russian).
- Moutard M. L., Kieffer V., Feingold J., Kieffer F., Lewin F., Adamsbaum C. et al. Agenesis of corpus callosum: prenatal diagnosis and prognosis. *Childs Nerv. Syst.* 2003; 19: 471-476. DOI: 10.1007/s00381-003-0781-6. DOI: 10.1007/s00381003-0781-6.
- Paul L. K., Van Lancker-Sidtis D., Schieffer D., Dietrich R., Brown W. S. Communicative deficits in agenesis of the corpus callosum: nonliteral language and affective prosody. *Brain Lang.* 2003; 85: 313-24. DOI: 10.1016/S0093-934X(03)00062-2.
- Luriya A. R. Neuropsychology bases. Manual for students of higher educational institutions. Moscow. 2013; 384 s. (in Russian).
- Yaxno N. N. Cognitive disorders in neurologic clinic). *Neurologic magazine.* 2006; 11 (1): 4-12 (in Russian).
- Skvorcov I. A., Adashinskaya G. A. Psychological diagnostics of children of the first 7 years in clinic of neurorehabilitation. Moscow. 2008; 104 s. (in Russian).
- Troickaya L. A. Disorders of cognitive activity at children with epilepsy and their correction. Thesis of the doctor of psychological sciences. Moscow. 2007 (in Russian).
- Schouten A., Oostrom K. J., Pestman W. R., et al. Learning and memory of school children with epilepsy: a prospective controlled longitudinal study. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 2002; 44: 803-811. DOI: 10.1017/S0012162201002973.
- Boldyrev A. I. Mental features of patients with epilepsy. Moscow. 2000; 384 s.
- Skvorcov I. A., Adashinskaya G. A., Nefedova I. V. The modified technique of neuropsychological diagnostics and correction at development disorders of the highest mental functions in children. Moscow. 2000; 50 s. (in Russian).
- Semenovich A. V. Neuropsychological diagnostics and correction at children's age. Moscow. 2002; 232 s. (in Russian).
- Yassman L. V., Danyukov V. N. Osnovy detskoj psixopatologii. Ucheb.-metod. posobie dlya psixol. fak. ped. Vuzov. M., 1999; 253 s.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia.* 1989; 30: 389-399. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1989.tb05316.x.
- Germano E., Gagliano A., Magazu A., Sferro C., Calarese T., Mannarino E., Calamoneri F. Benign childhood epilepsy with occipital paroxysms: neuropsychological findings. *Epilepsy Res.* 2005; 64: 137-150. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2005.03.004.
- Roeschl-Heils A., Bledowski C., Elger C. E., Heils A., Helmstaedter C. Neuropsychological functioning among 32 patients with temporal lobe epilepsy and their discordant siblings. *Epilepsia.* 2002; 43 (7): 85.
- Smith M. L., Elliott I. M., Lach L. Cognitive skills in children with intractable epilepsy: comparison of surgical and nonsurgical candidates. *Epilepsia.* 2002; 43: 631-637. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2002.26101.x.
- Lábadí B., Beke A. M. Mental State Understanding in Children with Agenesis of the Corpus Callosum. *Front. Psychol.* 2017; 8: 94. DOI: 10.3389/fpsyg.2017.00094. DOI: 10.3389/fpsyg.2017.00094.
- Fischer M., Ryan S. B., Dobyns W. B. Mechanisms of interhemispheric transfer and patterns of cognitive function in acallosal patients of normal intelligence. *Archives of Neurology.* 1992; 49(3): 271-277. DOI: 10.1001/archneur.1992.00530270085023.

Сведения об авторах:

Милованова Ольга Андреевна – д.м.н., профессор кафедры неврологии детского возраста, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. E-mail: milovanova_olga@yahoo.com.

Комиссарова Ольга Андреевна – студентка 4-го курса филологического факультета, кафедра социальной и дифференциальной психологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Тараканова Татьяна Юрьевна – аспирант кафедры неврологии детского возраста, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Бугрий Софья Владимировна – аспирант кафедры детской психиатрии и психотерапии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. E-mail: sofialunina2015@gmail.com.

Авакян Георгий Гагикович – к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова. E-mail: avakyan_georgy@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0978-1398>.

About the authors:

Olga A. Milovanova – MD, Professor at the Department of Pediatric Neurology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education. E-mail: milovanova_olga@yahoo.com.

Olga A. Komissarova – 4-year Student at the Department of Social and Differential Psychology, Philological Faculty, Peoples' Friendship University of Russia.

Tatyana Yu. Tarakanova – Graduate Student, Department of Pediatric Neurology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education.

Sofia V. Bugryi – Graduate Student, Department of Pediatric Psychiatry and Psychotherapy, Russian Medical Academy of Postgraduate Education. E-mail: sofialunina2015@gmail.com.

Avakyan Georgii Gagikovich – MD, PhD, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: avakyan_georgy@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0978-1398>.

Современные проблемы диагностики и лечения неонатальных судорог

Морозова Е. А.¹, Сергеева Р. Р.², Морозов Д. В.¹

¹ Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (ул. Муштари, д. 11, г. Казань 420012, Россия)

² Государственное автономное учреждение здравоохранения «Детская городская больница № 8» г. Казани (ул. Б. Галеева, д. 11, г. Казань 420061, Россия)

Для контактов: Морозова Елена Александровна, e-mail: ratner@bk.ru.

Резюме

Цель – проанализировать тактику ведения пациентов с неонатальными судорогами и перинатальной патологией мозга и определить пути профилактики их отдаленных последствий. **Материалы и методы.** Основную группу исследования составили 140 детей в возрасте от 2 недель до 18 месяцев с неонатальными судорогами и перинатальной патологией мозга. В ходе исследования изучался акушерский и ранний постнатальный анамнез, всем пациентам проводились такие методы диагностики как видео-ЭЭГ-мониторинг, рентгенография шейного отдела позвоночника, нейровизуализация и ультразвуковая доплерография. **Результаты.** Доказано наличие достоверных ante- и интранатальных предикторов неонатальных приступов. Анализ выписных эпикризов из родильных домов и отделений патологии новорожденных демонстрирует низкую осведомленность врачей в отношении типов приступов новорожденных и подходов к их терапии. Показана роль видео-ЭЭГ-мониторинга в диагностике приступов. У большинства новорожденных выявлены признаки родовых повреждений на уровне шейного отдела позвоночника по данным рентгенографии и выраженные изменения по данным нейровизуализации. **Заключение.** Полученные в результате исследования данные показывают, что неонатальные судороги являются одним из первых симптомов тяжелого повреждения головного мозга, в том числе интранатального. Одна из главных проблем эволюции неонатальных судорог в резистентную эпилепсию и роста инвалидизации связана с отсутствием должных представлений клиницистов о проблеме неонатальных судорог, стандартов их диагностики, терапии и мультидисциплинарного наблюдения.

Ключевые слова

Неонатальные судороги, новорожденные, эпилепсия, церебральная ишемия.

Статья поступила: 26.09.2018 г.; в доработанном виде: 14.11.2018 г.; принята к печати: 20.12.2018 г.

Представление на научном мероприятии

Данный материал был представлен на IX Международном Форуме эпилептологов стран СНГ/ЕврАзЭС «Эпилепсия и Пароксизмальные состояния» (26-27 октября 2018 г., г. Ростов-на-Дону, Россия).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Морозова Е. А., Сергеева Р. Р., Морозов Д. В. Современные проблемы диагностики и лечения неонатальных судорог. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018; 10 (4): 017-025. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.4.017-025.

Practical aspects of diagnosis and treatment of neonatal seizures

Morozova E. A.¹, Sergeeva R. R.², Morozov D. V.¹

¹ Kazan State Medical Academy (11 Mushtari Str., Kazan 420012, Russia)

² Pediatric City Hospital No. 8, Kazan city (11 B. Galeeva Str., Kazan 420012, Russia)

Corresponding author: Elena A. Morozova, e-mail: ratner@bk.ru.

Summary

Aim – analyze the current practice of management in patients with neonatal seizures and perinatal brain disorders, and determine the ways to prevent long-term neurological complications. **Materials and methods.** The study group included 140 children (aged from 2 weeks to 18 months) with neonatal seizures and perinatal brain abnormalities. In these cases, the obstetric and early postnatal history was analyzed; all patients underwent video-EEG monitoring, cervical spine X-ray, neuroimaging, and a Doppler ultrasound test. **Results.** We found a number of reliable ante- and intra- partum predictors of neonatal seizures. According to the medical documentation from the neonatal pathology departments, local neonatologists have difficulties in diagnosing and verifying the type and duration of seizures. In most patients with neonatal seizures, we detected epileptiform EEG activity, signs of birth defects (according to X-ray) and marked changes (according to neuroimaging) in the cervical spine. **Conclusion.** The results confirm that neonatal seizures are one of the first symptoms of severe brain damage, including intra-natal damage. Evolution of neonatal seizures into drug-resistant epilepsy and further disability is associated with insufficient knowledge of neonatal seizures, standards for their diagnosis, therapy and multidisciplinary observation.

Key words

Neonatal seizures, newborn infants, epilepsy, cerebral ischemia.

Received: 26.09.2018; **in the revised form:** 14.11.2018; **accepted:** 20.12.2018.

Meeting Presentation

This paper was presented at the IX International Forum of Epileptologists CIS/ EurAsEC "Epilepsy and Paroxysmal Conditions" (26-27 October 2018, Rostov-on-Don, Russia).

Conflict of interests

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Morozova E. A., Sergeeva R. R., Morozov D. V. Practical aspects of diagnosis and treatment of neonatal seizures. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2018; 10 (4): 017-025 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.4.017-025.

Введение / Introduction

Актуальность изучения неонатальных судорог (НС) обусловлена многими причинами и, прежде всего, отсутствием настороженности практического врача в отношении НС. Несвоевременная их диагностика приводит к таким неблагоприятным неврологическим исходам как фармакорезистентная эпилепсия, детский церебральный паралич (ДЦП) и когнитивные нарушения [1-4].

Неонатальные судороги (НС) – достоверный признак тяжелого повреждения мозга новорожденного, возникающие в первые четыре недели жизни [5,6].

Неонатальные судороги, по мнению различных специалистов, наблюдаются у 0,7-16% на 1000 живорожденных детей [5]. Чаще НС встречаются у недоношенных детей, особенно при массе менее 1500 г [7].

Среди всех причин возникновения неонатальных судорог во всем мире в 50-75% на первом месте остается гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) [5,8]. В Европе ГИЭ находится на 3-м месте среди причин неонатальной смертности [9]. Второе место по распространенности причин судорог у новорожденных занимает перинатальный ишемический инсульт, с частотой 7,5-20% [14,15]. При этом очевидно, что ГИЭ и неонатальный инсульт могут быть следствием использования авторами различной терминологии в трактовке перинатальной ишемии-гипоксии как причине возникновения НС. Размытость терминологических понятий приводит в том числе к большим статистическим ошибкам. Анализ мировой статистики показывает существенную разницу числа новорожденных с НС в различных странах и регионах внутри одной страны. Вероятно, этот факт обусловлен и глубиной изучения проблемы в данном конкретном регионе.

Исследования последних 10 лет показывают, что оценка ниже 5 по шкале Апгар через 5 мин., РН<7, необходимость реанимационных мероприятий и судорожные приступы, продолжительностью более 30 мин. являются ранними предикторами развития ИС [12].

Диагностика ИС является сложной задачей. Сложность диагностики обусловлена частым отсутствием приступных коррелятов на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) в связи с анатомо-физиологическими особенностями мозга новорожденного. На данный момент специальные инструментальные методы позволяют проводить дифференциальную диагностику неонатальных судорог с другими пароксизмальными состояниями периода новорожденности. Видео-ЭЭГ-мониторинг (ВЭМ) – золотой стандарт диагностики неонатальных судорог и контроля эффективности противосудорожной терапии [14,15].

По мнению многих исследователей, ВЭМ лучше всего проводить в тандеме с магнитно-резонансной томографией (МРТ) [16,17]. Метод МРТ и обнаружение тех или иных структурных нарушений в 87% является важнейшим прогностическим фактором неблагоприятного исхода [16].

Вопросы лечения ИС вызывают наибольшее количество споров. Ряд авторов считает необходимым назначать антиэпилептический препарат (АЭП) только после подтверждения эпилептиформной активности на ЭЭГ [7,18], другие рекомендуют воздержаться от раннего лечения ИС антиэпилептическими препаратами в связи с отсутствием доказательной базы эффективности данной тактики в отношении отдаленных последствий [10,19].

Препаратом первого выбора остается фенobarбитал, который является приоритетным в отделениях патологии новорожденных (ОПН), несмотря на имеющиеся в литературе доказательные данные о его неблагоприятном воздействии на развивающийся мозг.

Цель исследования – проанализировать тактику ведения пациентов с неонатальными судорогами и перинатальной патологией мозга и определить пути профилактики их отдаленных последствий.

Материалы и методы / Materials and Methods

Наша работа базировалась на изучении 140 пациентов в возрасте от двух недель до 18 месяцев с диагнозом неонатальные судороги, на фоне достоверной перинатальной патологии ЦНС, за исключением детей с идиопатическими ИС. Группу сравнения составили 40 пациентов, репрезентативных по возрасту и полу, без ИС. В ходе исследования изучался акушерский и ранний постнатальный анамнез, проводился неврологический осмотр детей, нейросонографическое исследование (НСГ), оценивались параметры церебрального кровотока (ультразвуковая и транскраниальная доплерография сосудов

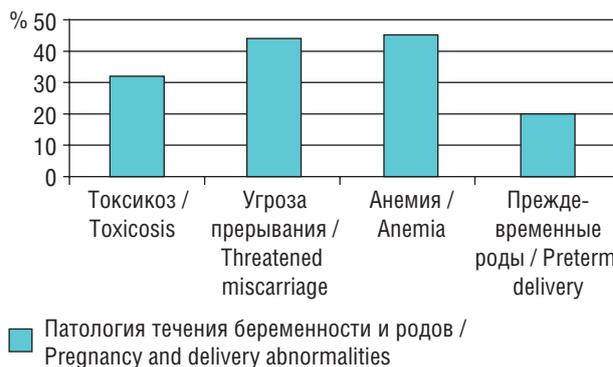


Рисунок 1. Факторы риска развития церебральной ишемии.

Figure 1. Risk factors for cerebral ischemia.

мозга), всем пациентам проводилась оценка биоэлектрической активности головного мозга (стандартная электроэнцефалография и видео-ЭЭГ-мониторинг), рентгенография шейного отдела позвоночника, применялись нейровизуализационные методики (рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга), офтальмоскопия.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

При изучении детей с неонатальными судорогами было выявлено, что у 125 новорожденных (89%) судороги дебютировали в течение первых 72 ч жизни на фоне церебральной ишемии II-III степени.

Среди антенатальных факторов риска статистически достоверными показали себя как острая, так и хроническая внутриутробная гипоксия плода, возникшие в результате анемии (45%), ОРВИ (32%), длительного токсикоза (32%), позднего гестоза (28%), хронической фетоплацентарной недостаточности (21%), угрозы прерывания беременности на ранних сроках у 60 беременных (43%), преждевременного начала родовой деятельности (20%) (рис. 1). Медикаментозное лечение, включающее гормональную и антибактериальную терапию, получали достоверно большее число беременных женщин группы исследования ($p<0,001$).

Одной из наиболее значимых причин развития ИС является патология родов [20,21]. Анализ акушерского анамнеза показал, что у 42 беременных группы исследования (30%) применялась родостимуляция. Важно подчеркнуть, что родостимуляция в большинстве родильных домов применяется без объективных причин и может быть расценена как неадекватная акушерская активность. То же относится и к методам обезболивания в родах. К примеру, у 64 рожениц (46%) эпидуральная анестезия применялась при естественных родах. Активная родостимуляция (23 больных – 62,2%), использование акушерских пособий (12 пациентов – 17%), техники «выдавливания

Таблица 1. Варианты неврологических нарушений у исследуемых пациентов.**Table 1.** Types of neurological disorders in the studied patients.

Неврологический статус / Neurological condition	Частота встречаемости в исследовании / Occurrence in this study, %
Спастический тетрапарез / Spastic teraparesis	64
Гемипарез / Hemiparesis	28
Диффузная мышечная гипотония в сочетании с гидроцефалией, гиперкинезами, гиперрефлексией / Diffuse muscle hypotonia combined with hydrocephalus, hyperkinesis, and hyperreflexia	8
Задержка в развитии высших корковых функций / Delayed development of higher cortical functions	86

плода» (45 исследуемых – 32%) при «застревании» головки и дистонии плечиков (22 пациента – 31%) достоверно чаще встречались в основной группе ($p < 0,002$).

С первых дней жизни на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) находилось 102 новорожденных (73%), из них 21 (15%) – в течение длительного времени: 7-10 дней. Оценка по шкале Апгар менее 5 баллов на 5-й минуте жизни была отмечена у 88 детей (63%).

Анализ документации, полученной при выписке из родильных домов и ОПН, показал, что классификация неонатальных судорог по мировым стандартам не была проведена ни в одном случае, также ни у кого не отмечено продолжительности приступов, их длительности, проведенной терапии по купированию приступов и реакции на нее. Каждый из перечисленных факторов должен был быть чрезвычайно важным для мультидисциплинарной команды врачей, наблюдающей за новорожденным с НС в дальнейшем: педиатра, детского невролога, эпилептолога в случае формирования эпилепсии.

У 112 пациентов (80%) с НС в заключительном диагнозе при выписке ребенка из ОПН в качестве дополнительного диагноза звучит «судорожный синдром», в единичных случаях – «двигательные нарушения». Данные термины, по нашему мнению, не способны отразить корректную феноменологию приступов, так как подразумевают наличие моторных проявлений в структуре приступа, которые отсутствуют при

бессудорожных приступах у новорожденных. В то же время визуально многие движения часто не отличаются от моторных феноменов, свойственных ребенку с тяжелым поражением головного мозга без приступов, например, дистонические пароксизмы. 122 пациентам (87%) с указанием на судорожный синдром был назначен фенобарбитал, без аргументированного подтверждения эпилептического характера приступов на ЭЭГ, лишь на основании клинических проявлений. У 49 пациентов с НС (35%) в схему терапии АЭП были включены ноотропные препараты. При этом известно, что ноотропная терапия при наличии эпилептических приступов считается весьма спорной [6,14]. ВЭМ и МРТ проводились только двум пациентам с диагнозом «синдром Отахара» (ранняя эпилептическая энцефалопатия). В рекомендациях при выписке ребенка из ОПН 7 (5%) пациентам было рекомендовано проведение рутинной ЭЭГ с последующей консультацией невролога и ни одному – контроль ВЭМ.

Формирование последствий перинатальной патологии ЦНС отчетливо наблюдается в возрасте 12-18 мес. Согласно полученным данным было выявлено формирование стойких неврологических нарушений (варианты спастического тетра- или гемипареза в сочетании с грубой задержкой психомоторного развития) к возрасту 12 мес. у 129 пациентов (табл. 1). В возрасте 18 мес. 73 пациента (52%) с наличием неонатальных судорог имели диагноз «эпилепсия».

Таблица 2. Частота встречаемости нарушений, выявленных при проведении ультразвуковой доплерографии сосудов (УЗДГ).**Table 2.** Occurrence of abnormalities detected with ultrasound vascular Doppler test (USDT).

Основные показатели УЗДГ / Major parameters of USDT	Основная группа / Study group		Группа Сравнения / Control group		P
	Абс. / Abs	%	Абс. / Abs	%	
Снижение линейной скорости кровотока / Reduced linear flow velocity	88	62,8	3	7,5	P<0,001
Асимметрия кровотока по позвоночным артериям / Flow asymmetry in the spine arteries	109	77,8	28	70	P=0,0955
Умеренная венозная дистония / Moderate venous dystonia	82	58,57	11	27,5	P<0,001
Выраженная венозная дистония / Pronounced venous dystonia	38	27,14	4	10	P<0,001

Методы анатомической нейровизуализации (МРТ, РКТ) являются неотъемлемой частью диагностического алгоритма детей с НС во всем мире.

Среди детей основной группы в 100% случаев отмечались выраженные изменения по данным МРТ. Наиболее частыми из них были признаки наружной гидроцефалии и кистозно-атрофический процесс в головном мозге.

Всем детям основной группы была проведена нейросонография (НСГ). Наиболее частыми изменениями при проведении НСГ являлись кисты перивентрикулярных областей (56%), кровоизлияния в желудочки (45%), перивентрикулярная лейкомаляция (54%) и гидроцефалия разной степени выраженности (42%).

С целью определения влияния церебро-васкулярной дисциркуляции на формирование НС всем пациентам был проведен такой информативный метод исследования, как УЗДГ. У большинства младенцев группы исследования, по результатам УЗДГ, отмечались: снижение ЛСК у 88 (62,8%) пациентов, асимметрия кровотока свыше нормативных возрастных значений – у 109 (77,8%) детей, признаки грубого и умеренного нарушения венозного оттока из полости черепа – у 120 (85,7%) больных (табл. 2).



Рисунок 2. Ребенок С., 1 мес. Рентгенограмма ш.о.п. в боковой проекции. Дислокация С1-С2 кпереди.

Figure 2. Patient S, One month old. Cervical spine X-ray (lateral view). C1-C2 dislocation towards the anterior segment.

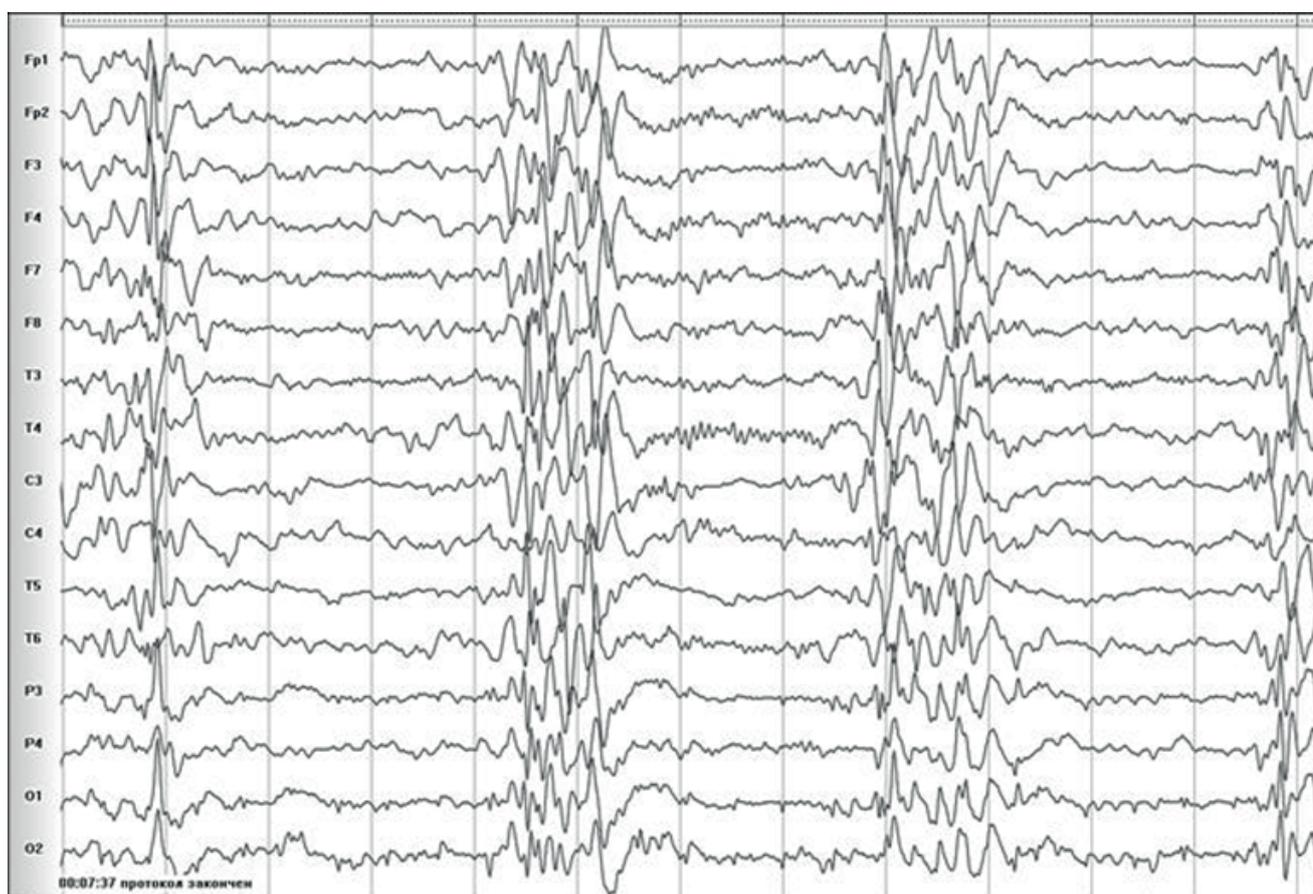


Рисунок 3. Электроэнцефалограмма пациента Г., 6 мес. Паттерн «вспышка-угнетение».

Figure 3. Electroencephalogram of patient G., 6 months old. The “excitation-inhibition” pattern.

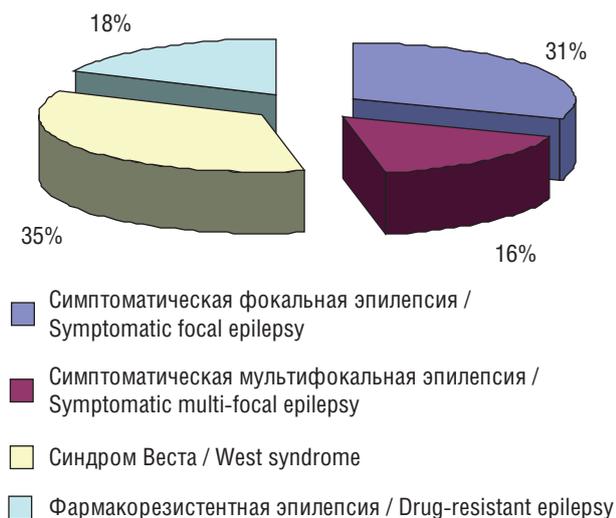


Рисунок 4. Трансформация неонатальных судорог в различные формы эпилепсии.

Figure 4. Transformation of neonatal seizures into various forms of epilepsy.

Как видно из таблицы 2, такие показатели как снижение линейной скорости кровотока ($p < 0,001$) и признаки умеренной и выраженной дисциркуляции ($p \leq 0,001$) достоверно чаще наблюдались у детей в основной группе.

Явления атрофии зрительных нервов были обнаружены у 39 (28%) пациентов, признаки ангиопатии сетчатки были выявлены у 102 (73%) детей. По нашему мнению, вышеописанные данные офтальмоскопии отражают явления церебро-васкулярной недостаточности.

Одной из наиболее драматичных статистических аномалий можно с уверенностью назвать показатели родового травматизма вообще и шейного отдела позвоночника, в частности, причем противоречивые представления о родовом травматизме присущи как зарубежным, так и российским ученым [19,21,22]. Очевидно, что в подобных, порой, маргинальных представлениях основную роль играет квалификация врача в понимании симптомов родовой травмы и ее происхождения, то есть знание проблемы в целом. Статистика родовой травмы в России, отраженная в руководствах по детской неврологии и составляющая 4%, на наш взгляд, далека от действительности [5,6]. Родовые повреждения на уровне шейного отдела позвоночника у новорожденных с НС и перинатальной патологией ЦНС были обнаружены у 121 пациента (86,5%) и имели достоверные отличия по частоте встречаемости и степени выраженности в группах исследования и сравнения ($p < 0,001$). Проведенная рентгенография шейного отдела позвоночника выявила такие признаки нестабильности позвонков как смещение позвонков по отношению друг к другу – 92 (66%) пациента, асимметрия боковых масс атланта по отношению к зубовидному отростку II шейного позвонка –

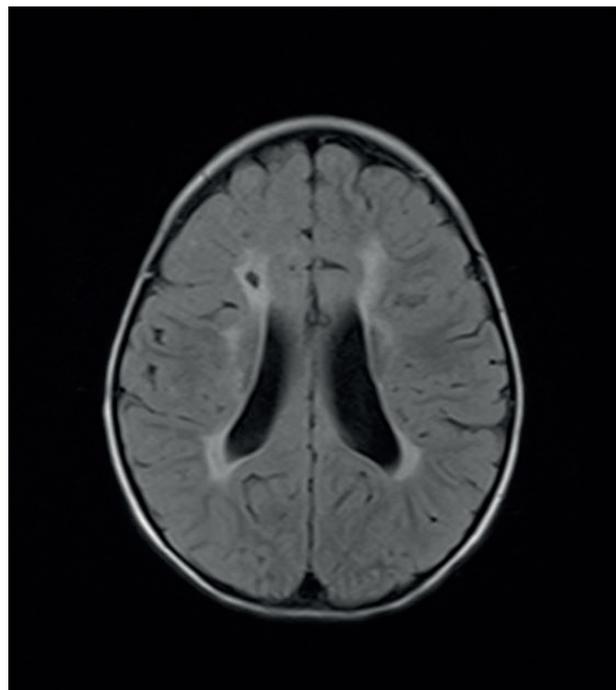


Рисунок 5. МРТ головного мозга. Пациент С., 8 мес. ПВЛ. Атрофические изменения лобных долей полушарий мозга.

Figure 5. MRI of the brain. Patient S., 8 months old. Atrophic changes in the frontal lobes of the cerebral hemisphere.

34 (24%) пациента, увеличение щели в суставе Крювелье – 18 (13%) пациентов (**рис. 2**).

Для корректной верификации диагноза «эпилепсия» в настоящее время необходимо проведение видео-ЭЭГ-мониторинга. С помощью продолженной записи ЭЭГ были выделены многочисленные специфичные паттерны ЭЭГ, характерные для доношенных и недоношенных детей. Наиболее неблагоприятными феноменами неонатальной ЭЭГ являются изоэлектрический паттерн (амплитуда фоновой активности менее 10 мкВ), паттерн «вспышка-угнетение», особенно при персистировании в структуре записи исследования.

Продолженный мониторинг ЭЭГ с видеофиксацией зарегистрировал эпилептиформную активность у 129 пациентов с НС (92%) в возрасте 2 недель жизни: паттерн «вспышка-угнетение» – 36 (28%) пациентов, «острая-медленная волна» – 45 (35%) пациентов, «пик-медленная волна» – 36 (29%) пациентов, «полиспайк-паттерн» – 23 (18%) пациента, гипсаритмия – 15 (12%) человек (**рис. 3**).

При периодической оценке электроэнцефлограммы пациентов основной группы была отмечена эволюция эпилептиформных паттернов по мере взросления пациентов. Была отмечена трансформация паттерна «вспышка-угнетение» в мультифокальную эпилептиформную активность с последующим формированием классической и модифицированной гипсаритмии у 38 (27%) больных.

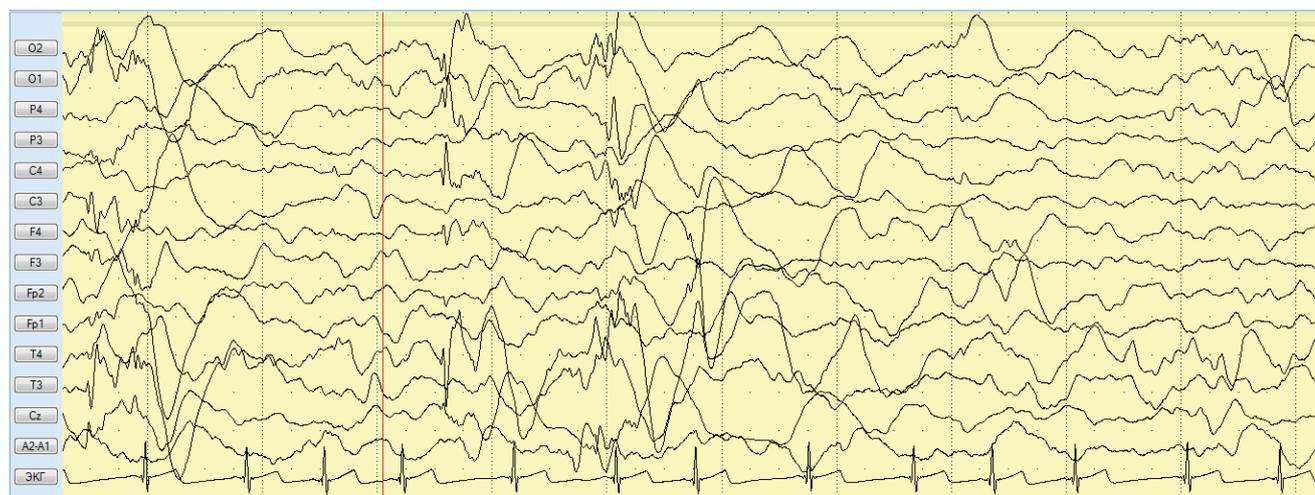


Рисунок 6. Видео-ЭЭГ-мониторинг. Пациент С., 9 мес. Вариант модифицированной гипсаритмии.

Figure 6. Video-EGG. Patient S., 9 months old. Modified hypsarrhythmia.

У 87 пациентов (62%) были обнаружены изменения на ЭЭГ с последующей нормализацией на фоне отсутствия рецидивов приступов, у 49 (35%) исследуемых отмечалась негативная динамика картины ЭЭГ и к возрасту 18 мес. сформировались различные формы эпилепсии: симптоматическая фокальная – 15 (30,6%) пациентов и мультифокальная эпилепсия – 8 (16%) пациентов, симптоматический синдром Веста – 17 (34,7%) пациентов (рис. 4). У 9 (18%) исследуемых из 49 отмечалась отрицательная динамика не только по данным ЭЭГ, но и по клиническому ответу на прием АЭП, и в последующем сформировалась фармакорезистентная форма эпилепсии.

Клинический пример

Пациент С., 6 мес., поступил в ГАУЗ «Детская городская больница №8» с жалобами на единичные пароксизмы в виде пропульсивных сжиманий от 3 до 5 раз в день, вздрагивания при резких звуках, подергивание правого угла рта и правой руки, беспокойный и кратковременный сон.

Анамнез: беременность 2-я, протекала на фоне ОРВИ на сроке 20 нед. (применение антибактериальной терапии), угрозы прерывания беременности на сроке 35 нед. на фоне позднего гестоза. Роды 2-е, преждевременные, на сроке 35 нед., путем экстренного кесарева сечения. Оценка по шкале Апгар – 1-4 балла. На ИВЛ в течение 7 дней в отделении реанимации новорожденных (ОРН).

Диагноз в ОПН: «церебральная ишемия 3-й степени: гипертензионный синдром (предотек мозга), нейроэндокринный синдром, синдром двигательных нарушений».

В выписке из ОПН имеются указания на клонические подергивания в правых конечностях, которые

купировались самостоятельно. Была проведена рутинная ЭЭГ – эпилептиформной активности не выявлено. Повторная ЭЭГ в 3 мес. – без патологии.

Неврологический статус на момент поступления (6 мес.): голова микроцефальной формы; ЧМН: сходящееся косоглазие, взгляд фиксирует кратковременно; гипертонус мышц по пирамидному типу в сгибателях рук и ног; сухожильные рефлексы с рук и ног спастичные, равные; элементы атетоза в руках; опора на руки снижена, опора на ноги на «носочки» с перекрестом, голову держит неуверенно.

Видео-ЭЭГ-мониторинг (ВЭМ): зарегистрированы мультирегиональные эпилептиформные разряды из комплексов пик-, полипик-медленная волна, по морфологии напоминающие паттерн модифицированной гипсаритмии.

Диагноз: Симптоматические инфантильные спазмы. Перинатальная патология головного мозга в форме спастического тетрапареза, атетоза, задержки психомоторного развития.

Лечение: вальпроевая кислота в каплях в начальной дозе 10 мг/кг/сут.

Рекомендовано: проведение МРТ головного мозга (рис. 5), титрование дозы антиэпилептического препарата, консультация эпилептолога через месяц, проведение ВЭМ через 3 мес. (рис. 6).

Данный клинический пример является убедительным аргументом отсутствия алгоритма ведения пациентов с НС, который типичен для большинства медицинских учреждений России. Прежде всего, не представлено описание четкого клинического коррелята пароксизмального события. То есть, не соблюдено одно из важнейших правил врачебной диагностики: «диагноз настолько точен, насколько полон анамнез». Не известна длительность приступа, не проведен комплекс необходимых исследований,

включая регистрацию пароксизма с помощью продолженного ЭЭГ-исследования. В выписном эпикризе также не отражена реакция пациента на проводимую терапию, что чрезвычайно важно в попытке понять — какие именно препараты или процедуры помогают больному. Логичным следствием явилась эволюция НС в симптоматическую эпилептическую энцефалопатию к возрасту 6 мес. Можно предположить, что данная эволюция в целом типична для НС. Отсутствие четкого диагностического и терапевтического алгоритма для детей с перинатальной патологией и неонатальными судорогами, несомненно, вносит большой вклад в формирование отсроченной эпилепсии у данной категории детей.

Заключение / Conclusion

Полученные в результате исследования данные показывают, что НС являются одним из первых симптомов тяжелого повреждения головного мозга, в т.ч. интранатального. Причем, часть интранатальных повреждений может быть снижена за счет ограничения неадекватного акушерского участия в ро-

довом акте. Неонатальным судорогам свойственна трансформация в различные формы эпилепсии, в т.ч. фармакорезистентные. При большей тяжести перинатальной патологии и персистирующей эпилептиформной активности типично формирование ДЦП и когнитивных нарушений. Основная проблема эволюции неонатальных судорог и роста инвалидизации связана с отсутствием мультидисциплинарного этапного алгоритма ведения новорожденных с НС. Кроме этого, анализ выписных эпикризов из отделений патологии новорожденных показывает отсутствие понимания клиницистами проблемы неонатальных судорог, в т.ч. условий, при которых целесообразно назначение АЭП.

Важно понимать, что проблема НС определена не только воздействием самих приступов на развивающийся мозг, но и нейрональным апоптозом, развивающимся в результате перинатального повреждения мозга. Поиск алгоритма врачебной тактики у детей с неонатальными судорогами должен учитывать все составляющие патоморфогенеза, начиная с первых часов жизни ребенка.

Литература:

- Pisani F., Facini C., Pavlidis E., Spagnoli C., Boylan G. Epilepsy after neonatal seizures: Literature review. *European journal of pediatric neurology*. 2015; 19: 6-14.
- Морозова Е. А., Сергеева Р. Р., Петрова А. В., Багирова С. Ф., Шаймарданова Г. А. Роль перинатальных факторов в формировании психоневрологических расстройств. *Практическая медицина*. 2017; 1 (3): 127.
- Морозова Е. А. Клиническая эволюция перинатальной патологии мозга. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Казань. 2012.
- Siddharth V. J., Amit M., Srinivasakumar P., Wallendor M., Culver J. P., Zempel J. M. Prediction of Neonatal Seizures in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Using Electroencephalograph Power Analyses. *Pediatric Neurology*. May 2017; 64-70.e2.
- Гузева В. И. Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей: монография. М. 2007; 568 с.
- Петрухин А. С. Эпилептология детского возраста: руководство для врачей. М. 2000; 624 с.
- Donovan M. D., Griffin B. T., Kharoshankaya L., Cryan J. F. and Boylan G. B. Pharmacotherapy for Neonatal Seizures: Current Knowledge and Future Perspectives. *Drugs*. 2016; 76 (6): 647-661.
- Заваденко А. Н., Медведев М. И., Дегтярева М. Г., Рогаткин С. О., Заваденко Н. Н. Причины неонатальных судорог у детей различного гестационного возраста. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018;10(3):19-30. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2018.10.3.019-030>.
- Spagnoli C., Cilio M. R., Pavlidis E., Pisani F. Symptomatic Neonatal Seizures Followed by Febrile Status Epilepticus: The two-Hit Hypothesis for the Subsequent Development of Epilepsy. *Journal of Child Neurology*. 2014; 30 (5): 615-618.
- Fox C. K., Glass H. C., Sidney S., Smith S. E., Fullerton H. J. Neonatal seizures triple the risk of a remote seizure after perinatal ischemic stroke. *Neurology*. 2016; 86: 1-8.
- Fox C. K., Glass H. C., Sidney S., Smith S. E., Fullerton H. J. Neonatal seizures triple the risk of a remote seizure after perinatal ischemic stroke. *Neurology*. 2016; 86: 1-8.
- Baumer F. M., Wusthoff C. J. Neonatal seizures: evaluation, treatment and prognosis. In: *Fetal and neonatal brain injury*. Eds. Stevenson D. K., Benitz W. E., Sunshine Ph., Hintz S. R., Druzin M. L. 5th ed. Cambridge University Press. 2018; 655-681.
- Pisania F., Facinia C., Pelosib A., Mazzotta S., Spagnolia C., Pavlidisa E. Neonatal seizures in preterm newborns: A predictive model for outcome. *European Journal of Paediatric Neurology*. March 2016; 243-251.
- Murrey D. M., Ryan C. A., Boylan C. B. Prediction of seizures in asphyxiated neonates: correlation with continuous video-electroencephalographic monitoring. *Pediatrics*. 2006; 1: 1140-1151.
- Nagarajan L., Palumbo N. L. Neurodevelopmental Outcomes in Neonates With Seizures: A Numerical Score of Background Electroencephalography to Help Prognosticate. *J. Child. Neurol.* 2010; 25 (8): 961-968.
- Gano D., Sargent M. A., Miller S. P. et al. MRI findings in infants with infantile spasms after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Neurol*. 2013; 49: 401-17.
- Lombroso C. T. Neonatal seizures I C. T. Lombroso II Epilepsy: diagnosis and management Eds. Brown T., Feldman R. I Boston. 1983; 297-31.
- Nicholas S., Huh H., Mark A., Dennis J. Anticonvulsant Medications in the Pediatric Emergency Room and Intensive Care Unit. *Pediatric Emergency Care*. 2008; 24 I (10): 705-718.
- Vasudevan C., Levene M. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2013; 18 (4): 185-191.
- Бабкин П. С. Роды и новорожденный: Эволюционные, неврогенные и ятрогенные проблемы: монография. Воронеж. 2004; 248 с.
- Михайлов М. К. Нейрорентгенология детского возраста. Казань. 1983; 117 с.
- Ратнер А. Ю. Родовые повреждения нервной системы. Казань. 1985; 332 с.

References:

- Pisani F., Facini C., Pavlidis E., Spagnoli C., Boylan G. Epilepsy after neonatal seizures: Literature review. *European journal of pediatric neurology*. 2015; 19: 6-14.
- Morozova E. A., Sergeeva R. R., Petrova A. V., Bagirova S. F., Shajmardanova G. A. The role of perinatal factors in the formation of neuropsychiatric disorders. *Prakticheskaya medicina*. 2017; 1 (3): 127 s. (in Russian).
- Morozova E. A. Clinical evolution of perinatal pathology of the brain. Abstract of dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences. Kazan'. 2012. (in Russian).
- Siddharth V. J., Amit M., Srinivasakumar P., Wallendor M., Culver J. P., Zempel J. M. Prediction of Neonatal Seizures in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Using Electroencephalograph Power Analyses. *Pediatric Neurology*. May 2017; 64-70.e2.
- Guzeva V. I. Epilepsy and non-epileptic paroxysmal states in children: monograph. Moscow. 2007; 568 s. (in Russian).
- Petruxin A. S. Epileptology of childhood: a guide for doctors. Moscow. 2000; 624 s. (in Russian).
- Donovan M. D., Griffin B. T., Kharoshankaya L., Cryan J. F. and Boylan G. B. Pharmacotherapy for Neonatal Seizures: Current Knowledge and Future Perspectives. *Drugs*. 2016; 76 (6): 647-661.
- Zavadenko A. N., Medvedev M. I., Degtyareva M. G., Rogatkin S. O., Zavadenko N. N. Causes of neonatal seizures in children of different gestational age. *Epileptiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2018;10(3):19-30. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2018.10.3.019-030>.
- Spagnoli C., Cilio M. R., Pavlidis E., Pisani F. Symptomatic Neonatal Seizures Followed by Febrile Status Epilepticus: The two-Hit Hypothesis for the Subsequent Development of Epilepsy. *Journal of Child Neurology*. 2014; 30 (5): 615-618.
- Christine K. Fox, Hannah C. Glass, Stephen Sidney, Sabrina E. Smith, Heather J. Fullerton. Neonatal seizures triple the risk of a remote seizure after perinatal ischemic stroke. *Neurology*, 2016; 86:1-8.
- Fox C. K., Glass H. C., Sidney S., Smith S. E., Fullerton H. J. Neonatal seizures triple the risk of a remote seizure after perinatal ischemic stroke. *Neurology*. 2016; 86: 1-8.
- Baumer F. M., Wusthoff C. J. Neonatal seizures: evaluation, treatment and prognosis. In: *Fetal and neonatal brain injury*. Eds. Stevenson D. K., Benitz W. E., Sunshine Ph., Hintz S. R., Druzin M. L. 5th ed. Cambridge University Press. 2018; 655-681.
- Pisania F., Facinia C., Pelosib A., Mazzotta S., Spagnolia C., Pavlidisa E. Neonatal seizures in preterm newborns: A predictive model for outcome. *European Journal of Paediatric Neurology*. March 2016; 243-251.
- Murrey D. M., Ryan C. A., Boylan C. B. Prediction of seizures in asphyxiated neonates: correlation with continuous video-electroencephalographic monitoring. *Pediatrics*. 2006; 1: 1140-1151.
- Nagarajan L., Palumbo N. L. Neurodevelopmental Outcomes in Neonates With Seizures: A Numerical Score of Background Electroencephalography to Help Prognosticate. *J. Child. Neurol.* 2010; 25 (8): 961-968.
- Gano D., Sargent M. A., Miller S. P. et al. MRI findings in infants with infantile spasms after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Neurol*. 2013; 49: 401-17.
- Lombroso C. T. Neonatal seizures I C. T. Lombroso II Epilepsy: diagnosis and management Eds. Brown T., Feldman R. Boston. 1983; 297-313.
- Nicholas S., Huh H., Mark A., Dennis J. Anticonvulsant Medications in the Pediatric Emergency Room and Intensive Care Unit. *Pediatric Emergency Care*. 2008; 24 I (10): 705-718.
- Vasudevan C., Levene M. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2013; 18 (4):185-191.
- Babkin P. S. Childbirth and newborn: Evolutionary, neurogenic and iatrogenic problems: monograph. Voronezh. 2004; 248 s. (In Russian).
- Mixajlov M. K. Neurorehabilitation of childhood. Kazan. 1983; 117 s. (In Russian).
- Ratner A. Yu. Birth injuries of the nervous system. Kazan. 1985; 332 s. (In Russian).

Сведения об авторах:

Морозова Елена Александровна – д.м.н., профессор кафедры детской неврологии, КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. E-mail: ratner@bk.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3794-215X>.

Сергеева Римма Рустамовна – врач-невролог, ГАУЗ «Детская городская больница № 8» г. Казани. E-mail: rimmelka24@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5141-2038>.

Морозов Дмитрий Валерьевич – к.м.н., доцент кафедры детской неврологии, КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. E-mail: kiverkot@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4389-9143>.

About the authors:

Elena A. Morozova – MD, Professor at the Department of Pediatric Neurology, Kazan State Medical Academy. E-mail: ratner@bk.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3794-215X>.

Rimma R. Sergeeva – MD, Neurologist, Pediatric City Hospital No. 8, city of Kazan. E-mail: rimmelka24@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5141-2038>.

Dmitry V. Morozov – MD, PhD, Assistant Professor at the Department of Pediatric Neurology, Kazan State Medical Academy. E-mail: Kiverkot@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4389-9143>.

Исследование и разработка наноформы 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината для лечения эпилепсии

Авакян Г.Г.¹, Воронина Т.А.², Неробкова Л.Н.², Авакян Г.Н.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Островитянова, д. 1, Москва 117997, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова» (ул. Балтийская, д. 8, Москва 125315, Россия)

Для контактов: Авакян Георгий Гагикович, e-mail: avakyan_georgy@mail.ru.

Резюме

Цель – создание противосудорожного средства для профилактики и лечения эпилепсии на основе полимерных наночастиц с 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинатом, который облегчает транспорт препарата через гемато-энцефалический барьер и целенаправленно воздействует на органы-мишени. **Материалы и методы.** Разработан нанопрепарат с использованием биологически активного вещества 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината и полибутилцианоакрилатных (ПБЦА) наночастиц. Преимущества наноформы препарата перед 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинатом в субстанции изучались на экспериментальных моделях: тесте максимального электрошока (МЭШ); тесте антагонизма с коразолом; модели с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом и вторично-генерализованными судорогами; модели эпилептического статуса. **Результаты.** Выявлены противосудорожные эффекты наноформы препарата на экспериментальных моделях эпилепсии. **Заключение.** Наноформа препарата в 7,8 раз уменьшает число вторично-генерализованных клонико-тонических приступов (ВГКТП); в 10 раз снижает процент погибших животных и ослабляет моторные судорожные проявления, возникающие при эпилептическом статусе в межприступном периоде.

Ключевые слова

Эпилепсия, противосудорожные препараты, наномедицина, нанотехнология, нанопрепарат, полибутилцианоакрилатные наночастицы.

Статья поступила: 11.09.2018 г.; в доработанном виде: 23.11.2018 г.; принята к печати: 20.12.2018 г.

Представление на научном мероприятии

Данный материал был представлен на IX Международном Форуме эпилептологов стран СНГ/ЕврАзЭС «Эпилепсия и Пароксизмальные состояния» (26-27 октября 2018 г., г. Ростов-на-Дону, Россия).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Авакян Г.Г., Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Авакян Г.Н. Исследование и разработка наноформы 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината для лечения эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018; 10 (4): 026-038. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.4.026-038.

Research and development of 2-ethyl-6-methyl-3-oxypyridine succinate nano-form for the treatment of epilepsy

Avakyan G. G.¹, Voronina T. A.², Nerobkova L. N.², Avakyan G. N.¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University (1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia)

² Zakusov Institute of Pharmacology (8 Baltijskaja Str., Moscow 125315, Russia)

Corresponding author: Georgiy G. Avakyan, e-mail: avakyan_georgiy@mail.ru.

Summary

*The aim is to develop an antiepileptic drug based on polymer nanoparticles with 2-ethyl-6-methyl-3-oxypyridine succinate to facilitate the drug transport through the blood-brain barrier. **Materials and methods.** The nano-drug was created using the biologically active substance 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate and polybutyl cyanoacrylate (PBCA) nanoparticles. The advantages of this nano-form over the active ingredient of the same drug were studied using experimental models: the maximum electroshock test (MES), the antagonism test with corazol, models with a cobalt-induced epileptic focus and secondary generalized convulsions, and models of status epilepticus. **Results.** The anti-seizure effects of the nanoform on the experimental models of epilepsy are identified. **Conclusion.** The nano-drug reduces the number of secondary generalized clonic-tonic seizures by 7.8 times; it also reduces 10-fold the animal mortality and diminishes the seizure manifestations that occur in the interictal period of the epileptic status.*

Key words

Epilepsy, antiepileptic drugs, nano-medicine, nano-technology, nano-preparation, polybutylcyanoacrylate nanoparticles.

Received: 11.09.2018; **in the revised form:** 23.11.2018; **accepted:** 20.12.2018.

Meeting Presentation

This paper was presented at the IX International Forum of Epileptologists CIS/ EurAsEC "Epilepsy and Paroxysmal Conditions" (26-27 October 2018, Rostov-on-Don, Russia).

Conflict of interests

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

Authors contributed equally to this article.

For citation

Avakyan G. G., Voronina T. A., Nerobkova L. N., Avakyan G. N. Research and development of 2-ethyl-6-methyl-3-oxypyridine succinate nano form for the treatment of epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2018; 10 (4): 026-038 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.4.026-038.

Введение / Introduction

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении эпилепсии в последние годы, не менее чем у 30% пациентов не удается добиться полного прекращения приступов: они остаются «резистентными» к проводимой противэпилептической терапии [1]. Для преодоления фармакорезистентности необходима разработка новейших технологий и противэпилептических препаратов (ПЭП) с возможностями воздействия на новые патогенетические звенья – «мишени» эпилептической системы.

Достижения науки создали предпосылки для появления нового перспективного направления, определяемого термином «нанотехнологии». В разных странах проводятся доклинические и клинические исследования различных наночастиц и нанокapsул в качестве переносчиков, помогающих проникнуть через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) лекарственным формам, используемым для лечения различных заболеваний, особенно активно при эпилепсии, болезни Альцгеймера, онкологических заболеваниях, болевых синдромах [2,3].

2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат широко применяется в медицинской практике России в качестве противоишемического, нейропротекторного, противосудорожного, ноотропного, анксиолитического средства. 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат является ингибитором свободнорадикальных процессов, способствует снижению уровня продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), повышению активности эндогенной антиоксидантной системы, стабилизирует биологические мембраны, вызывает конформационные изменения в протеиновых компонентах мембраны и модулирует функционирование бензодиазепинового и ГАМК-рецепторов [4].

Ранее в эксперименте было установлено, что 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат в субстанции и таблетках обладает способностью ослаблять судороги, вызванные введением коразола, бемегрида, биксукуллина, тиосемикарбазида, пикротоксина и проведением максимального электрошока. Под влиянием 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината наблюдается уменьшение числа животных с судорожными припадками, увеличивается латентное вре-

мя наступления судорог и снижается длительность судорожного припадка [5].

На модели парциальной эпилепсии установлено, что в стадии генерализации 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат уменьшает длительность разрядов [6]. Действие производных 3-оксипиридина реализуется в детерминантных очагах – в лимбико-гипоталамических структурах; в дуотерапии они потенцируют противосудорожный эффект ПЭП. Производные 3-оксипиридина влияют на характер эпилептической активности (ЭпА); активируют ГАМК-системы; снижают повышенный при судорогах уровень продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в коре мозга; ингибируют, ПОЛ в мембранах клеток снижают повышенный уровень NO в коре мозга и предотвращают NO-генерацию при судорогах и ишемии [7].

Вместе с тем 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат уступает по противосудорожной активности традиционным, современным противосудорожным препаратам, таким как вальпроаты и карбамазепин. В сравнении с другими противосудорожными препаратами 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат не обладает значимой активностью при эпилептическом статусе [5,6]. Кроме того, при повышении доз 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината могут возникнуть побочные эффекты с нарушением моторных функций [6-8].

Преимуществами наночастиц препаратов являются: снижение действующих доз и повышение эффективности препарата; обеспечение прохождения через ГЭБ; целенаправленная транспортная доставка препарата; снижение побочных эффектов и токсичности препарата; улучшение фармакокинетики и фармакодинамики [2,9-11]. Поэтому большой научный и практический интерес представляет разработка наночастиц 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината.

Цель исследования – создание противосудорожного средства для профилактики и лечения эпилепсии на основе полимерных наночастиц с 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинатом, которые облегчают транспорт препарата через гематоэнцефалический барьер для целенаправленного воздействия на ЦНС.

Материалы и методы / Materials and Methods

Разработан нанопрепарат с использованием биологически активного вещества 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината и полибутилцианоакрилатных (ПБЦА) наночастиц и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ (с лецитина с добавлением твина). Полимерные носители меняют фармакокинетику в кровотоке и распределение биологически активных соединений с обеспечением целенаправленного транспорта в головной мозг [8-10].

В настоящее время существует значительное количество работ, посвященных разработке и фарма-

кологическому изучению наносомальных форм лекарственных веществ [12-16]. Известен способ получения наносомальной формы лекарственного вещества (ЛВ), где в качестве полимерного носителя использовались поли(бутил)цианоакрилатные наночастицы, полученные методом эмульсионной полимеризации мономера [13]. Недостаток способа – лекарственное вещество вводилось после начала полимеризации, что увеличивало долю ЛВ, сорбированного на поверхности частиц, а не внутри. Если же активное вещество вводить до начала полимеризации, то в водной среде лекарственное вещество иницирует полимеризацию мономера и образование наночастиц. Однако это может привести к неконтролируемому образованию полимерной массы: к потерям по массе как носителя, так и ЛВ; полимеризация проходит слишком быстро, и вместо тонкой наносуспензии образуется грубый осадок [14,15].

Опытным путем установлено, что введение 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцината до начала полимеризации (введения мономера в кислую водную среду) не препятствует проведению контролируемой полимеризации и способствует сорбции данного соединения по всему объему частиц, а не только по поверхности. Используемая наночастица, содержащая в качестве биологически активного вещества 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат, сорбированный на полимерном носителе, в качестве которого используются полибутилцианоакрилатные (ПБЦА), наночастицы и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, в частности лецитина с добавлением твина, лишен недостатков прототипа; размер используемых наночастиц при этом не превышает 1000 нм.

Изучались преимущества наночастиц препарата перед 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинатом в субстанции на экспериментальных моделях: тесте максимального электрошока (МЭШ); тесте антагонизма с коразолом; у крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом и вторично-генерализованными судорогами; эпилептического статуса и в межприступном периоде при эпилептическом статусе, а также изучались побочные нейротоксические эффекты 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината на наночастицах. Дизайн экспериментального исследования представлен на **рисунке 1**.

Тест МЭШ

Тест МЭШ – базисная методика оценки действия веществ с противосудорожной активностью [8,9]. Электрическим воздействием моделируются первично-генерализованные судороги, «большие» (Grand mal) судорожные припадки. Исследование 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината на наночастицах проводили в опытах на белых беспородных мышам-самцах массой 20-26 г. МЭШ создавали путем проведения через корнеальные электроды электрических стимулов (50 Hz, 50mA длительностью 0,2 сек.).

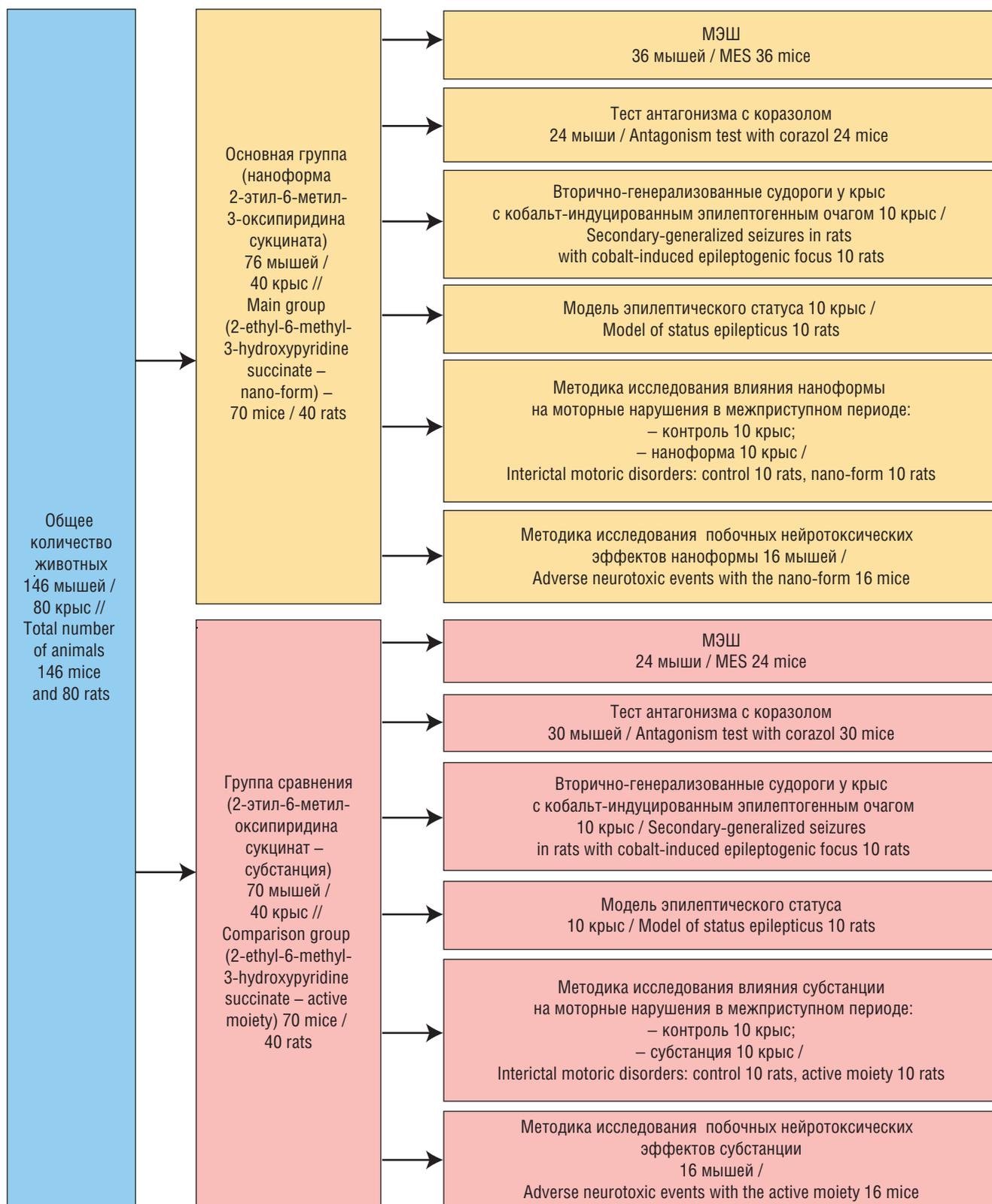


Рисунок 1. Дизайн экспериментального исследования.

Примечание. Компьютеризированные ЭЭГ-исследования влияния наноформы 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината и субстанции проводились у крыс с кобальт-индуцированным эпилептическим очагом на второй генерализованной стадии формирования эпилептической системы и моделях эписатуса (см. методики).

Figure 1. Study design.

Note. Computerized EEG studies on the 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate (nano-form and active moiety) effect were carried out in rats with cobalt-induced epileptic focus at the second generalized stage of the formation of the epileptic system and models of the epileptic status (see techniques).

После проведения МЭШ у всех мышей возникает тоническая экстензия задних и передних конечностей и затем клонические судороги и гибель животных. Противосудорожный эффект вещества оценивали по его способности предупреждать тоническую экстензию и гибель животных в процентах. Методом пробит-анализа (Litchfield J. T., Wilcoxon F. H. (1949) [10] рассчитывали эффективную дозу (ЭД50) – дозу, при введении которой противосудорожный эффект наблюдался у 50% животных и ЭД16 – дозу, при введении которой противосудорожный эффект наблюдался у 16% животных. В качестве препарата сравнения использовали 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат в субстанции. Исследуемые вещества вводили внутривентриально за 30 мин. до начала эксперимента.

Тест антагонизма с коразолом

Тест антагонизма с коразолом, как и тест максимального электрошока, является базисной методикой при оценке действия веществ с противосудорожной активностью [8,9]. Судороги вызываются химическим воздействием и моделируют первично-генерализованные судороги так называемых «малых» (Petit mal) судорожных припадков в виде клонических судорог. Исследование 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината на наночастицах в тесте антагонизма с коразолом проводили в опытах на белых беспородных мышах-самцах, массой 20-26 г. Коразол в дозе, вызывающей судороги у 97% животных (ЭД97), вводили подкожно в область шейного отдела спины. На первом этапе определяли кривую зависимости «доза – эффект для коразола». Животных наблюдали в течение 60 мин. после инъекции коразола и регистрировали процент животных с наличием генерализованных клонических судорог с утратой рефлекса переворачивания. На основе полученных данных рассчитывали методом пробит-анализа [10] дозу коразола, вызывающую судороги у 97% животных (ЭД97). Для определения противосудорожной активности 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината коразол в дозе ЭД97 вводили подкожно через 30 мин. после 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината (на пике максимального эффекта 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината) и затем осуществляли регистрацию судорог в течение 60 мин. отдельно у каждого животного. Животных, у которых не наблюдалось (после введения вещества и затем коразола) в течение 60 мин. повторяющихся клонических судорог передних и/или задних конечностей длительностью более чем 3 сек. без потери и с потерей рефлекса переворачивания, тонические судороги и гибель, считали защищенными. Регистрировали число генерализованных клонических судорог с утратой рефлекса переворачивания в среднем у животного, латентное время 1-го генерализованного приступа и процент выживших животных у которых наблюдается защитный противосу-

дорожный эффект 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината, вводимого в различных дозах. На основании полученных данных методом пробит-анализа рассчитывали ЭД50 – дозу, при введении которой противосудорожный эффект наблюдался у 50% животных и ЭД16 – дозу, при введении которой противосудорожный эффект наблюдался у 16% животных. В качестве препарата сравнения использовали 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат в субстанции. Исследуемые вещества вводили внутривентриально за 30 мин. до коразола.

Вторично-генерализованные судороги у крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом

Эпилептогенный очаг создавался аппликацией порошка металлического кобальта на поверхность двигательной области (сенсомоторной) коры левого полушария мозга крыс [8,11]. В кости черепа на расстоянии 1,2 мм вперед от брегмы и 1,5 мм в сторону от сагиттального шва просверливалось трепанационное отверстие, в которое вводилась стеклянная канюля с порошком кобальта. Операцию проводили в условиях анестезии под нембуталовым наркозом (40 мг/кг, внутримышечно). Канюлю закрепляли на поверхности черепа при помощи висват-цемента. Одновременно в мозг крысы вживляли электроды, изготовленные из нихромовой проволоки (диаметром 90-120 мкр), в лаковой изоляции для регистрации электрограмм. Концы электродов припаивали к посеребрянным штырькам, которые закрепляли на кости черепа, также как и канюлю. Электроды вживляли в ипсилатеральную и контрлатеральную (по отношению к очагу) зону сенсомоторной коры и структуры лимбико-гипоталамического комплекса (гиппокамп и гипоталамус). Индифферентный электрод вживляли в носовую кость черепа.

Биоэлектрическую активность исследуемых структур регистрировали у свободно передвигающихся животных ежедневно, начиная со 2-го дня после аппликации кобальта. Формирующийся эпилептогенный очаг является началом развития динамической постоянно усложняющейся структурно-функциональной системы.

В развитии эпилептической активности (ЭПА) в электрограммах мозга контрольных крыс с кобальтовым эпилептогенным очагом в сенсомоторной области коры можно выделить три стадии: 1-й этап – начало развития ЭПА с наличием пароксизмальных разрядов в электрограммах коры ипсилатерального полушария и значительно меньшей выраженностью ее в других отведениях (24-48 ч после аппликации кобальта); 2-й этап – наличие вторичных генерализованных эпилептиформных разрядов как в контрлатеральном полушарии, так и в подкорковых структурах (5-7-е сут.), 3-й этап – уменьшение эпилептических разрядов в кортикограммах первичного (истинного) очага и сохранность их в электрограммах зеркального очага и подкорковых структур (14 сут).

Таблица 1. Влияние наноформы 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината на судороги, вызванные максимальным электрошоком (МЭШ).

Table 1. Effect of the 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate nano-form on seizures caused by maximum electroshock (MES).

Препарат / воздействие // Drug / Effect	Доза мг/кг, в/б // Dose mg/kg, i/p	Процент мышей с тоническими судорогами / Mice with tonic seizures, %	Процент выживших мышей / Mice survived, %	ЭД ₁₆ / ED ₁₆	ЭД ₅₀ / ED ₅₀
МЭШ / MES	–	100 (10/10)	0		
2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат Субстанция + МЭШ / 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxy-pyridine succinate active moiety + MES	100 200 300	100 (8/8) 75,0 (6/8) 37,5 (3/8)	12,5(1/8) 37,5 (3/8) 75 (6/8)	120,30 (100,25÷144,96)	229,72 (191,0÷294,97)
2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат-PLGA-лецитин-твин + МЭШ / 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate-PLGA- lecitine-twin + MES	12,8 27,0 64,0 112,8	100 (6/6) 80,0 (8/10) 80,0 (8/10) 60,0 (6/10)	33,3 (2/6) 20,0 (2/10) 30,0 (3/10) 70,0 (7/10)	24,14 (20,11÷28,96)	85,11 (70,92÷102,13)

Примечание. Здесь и в таблице 2: ЭД₁₆ – Доза, при которой наблюдается предупреждение судорог и гибель 16% мышей, ЭД₅₀ – доза, при которой наблюдается предупреждение судорог и гибель 50% мышей.

Note. Here and in Table 2: ED₁₆ – the dose at which the prevention of seizures and the death of 16% of mice is observed, ED₅₀ – the dose at which the prevention of seizures and the death of 50% of mice is observed.

Модель эпилептического статуса

Эксперименты проводили на белых беспородных крысах-самцах массой тела 220-250 г с хронически живленными электродами и кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом в сенсомоторной области коры. Эпилептогенный очаг создавали по методике, описанной выше. Начиная с 4-го дня после аппликации кобальта ежедневно проводили ЭЭГ-мониторинг. На 7-8-й день после аппликации кобальта, когда у всех крыс отмечались стойкие изменения электрической активности, клонические подергивания передних лап или головы, проводили провокацию эпилептического статуса по методике, описанной ранее [8,11].

Эпилептический статус вызывали внутримышечным введением тиолактона гомоцистеина (DL-homocysteine thiolactone, НСТ) в дозе 5,5 ммоль/кг, разводимого в 3,5 мл/кг нормального физиологического раствора непосредственно перед использованием. Мониторинг электрической активности проводили сразу после инъекции НСТ и до конца эксперимента, что позволяет определить точное время наступления вторично генерализованных клонико-тонических приступов (ВГКТП) и определить временные интервалы между последовательными приступами. Для оценки способности вещества устранять развившийся статус исследуемые вещества вводили за 15 мин. до введения нейротоксина (сразу после регистрации фоновой активности).

Введение препаратов при моделировании вторично-генерализованных судорог и эпистатуса

Наноформу 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината вводили внутрибрюшинно в дозе 44 мг/кг. В качестве препарата сравнения использовали субстанцию 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината в дозе 100 мг/кг внутрибрюшинно. Исследуемые вещества вводили однократно, через 15 мин. после начала регистрации ЭЭГ. Регистрацию вторично генерализованной ЭпА проводили в течение часа после введения веществ. Биоэлектрическую активность мозга крыс регистрировали в течение 15 мин до (фоновая регистрация) и в течение 2 ч после введения нейротоксина. Контрольной группе животных в те же сроки вводили физиологический раствор в равных объемах. Способность веществ устранять эпилептический статус оценивали по уменьшению числа ВГКТП и латентного времени наступления ВГКТП, а в межприступный период оценивали моторные проявления судорог, характеризующиеся комплексными подергиваниями и «барабанным боем». Кроме того, регистрировали гибель животных.

Исследование побочных нейротоксических эффектов наноформы 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината

Оценку нейротоксичности (ухудшение моторной функции) проводили у мышей по нарушению координации движений в тесте вращающегося стержня

Таблица 2. Влияние наноформы 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината и 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината в субстанции на генерализованные клонические судороги и гибель животных, вызванные коразолом (105 мг/кг, подкожно).

Table 2. Effect of the 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate nano-form and 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate active moiety on corazol-induced generalized clonic seizures and death of the animals (105 mg/kg, subcutaneously).

Препарат / Drug	Доза, мг/кг // Dose, mg/kg	Число судорог у одного животного / Number of seizures per animal	Латентное время до первого приступа, мин. / Latent period prior to first seizure, min	Процент выживших мышей / Mice survived, %	ЭД ₁₆ / ED ₁₆	ЭД ₅₀ / ED ₅₀
Коразол (контроль) / Corazol (Control)	105	1,50±0,22	5,30±0,70	10 (1/10)		
2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат субстанция+ коразол / 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate active moiety + corazol	120 160 200	2,20±0,26 1,90±0,27 1,80±0,20	9,13±2,10 10,30±2,90 9,10±2,10*	30 (3/10) 50 (5/10) 80 (8/10)	ЭД ₁₆ – 89,5 (74,50÷107,40)	ЭД ₅₀ – 166,81 (139,10÷200,20)
2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат- PLGA- лецитин- твин + коразол / 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate- PLGA-lecithine-twin + corazol	64 96 112 128	1,30±0,20 1,10±0,16 1,00±0,25 2,50±0,34*	7,20±0,60 10,70±1,10* 10,10±2,30* 19,80±2,70*	16,6 (1/6) 33,3 (2/6) 50,0 (3/6) 66,6 (4/6)	ЭД ₁₆ – 65,51 (54,59÷78,61)	ЭД ₅₀ – 110,90 (92,38÷133,03)

* $P < 0,05$ в сравнении с контролем.

* $P < 0,05$ compared to control.

[8]. Использовали стержень диаметром 2,5 см и скоростью вращения 6 об./мин. Животных помещали на вращающийся стержень и они, перебирая лапами, удерживались на нем. Неспособность животных удерживаться на вращающемся стержне в течение 1 мин. хотя бы один раз из трех попыток учитывалась как показатель нарушения координации движений, нарушения походки, поз, мышечного тонуса. Исследовались несколько доз наноформы 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината и 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината в субстанции. Затем методом пробит-анализа (Litchfield, Wilcoxon) рассчитывалась ТД₅₀ – доза, оказывающая нейротоксическое действие у 50%.

Организация и проведение экспериментальных работ осуществлялись в соответствии с приказом Минздрава России №199 от 01 апреля 2016 года «Об утверждении правил надлежущей лабораторной практики». Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова».

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного пакета Excel 2016 и Stat Plus 2008 (Analyst Soft Inc.). Использовались параметрические критерии оценки Стьюдента. На основании полученных данных методом пробит-

анализа (Litchfield, Wilcoxon) рассчитывали ЭД₅₀ – дозу, при введении которой противосудорожный эффект наблюдался у 50% животных и ЭД₁₆ – дозу, при введении которой противосудорожный эффект наблюдался у 16% животных и ТД₅₀ – доза, оказывающая нейротоксическое действие на животных.

Результаты / Results

Противосудорожное действие наноформы 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината на судороги, вызванные МЭШ

Установлено, что наноформа 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината предупреждает как развитие тонической экстензии, так и гибель крыс, вызванную проведением МЭШ (табл. 1).

Противосудорожный эффект наноформы 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината зависит от дозы препарата и усиливается с ее повышением. В малой дозе 12,8 мг/кг наноформа 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината устраняет гибель 16% мышей, в дозе 27 мг/кг – 20%, в дозе 64 мг/кг – 40% и в дозе 112 мг/кг – 70% мышей.

Доза, при которой наблюдается предупреждение судорог и гибель 16% мышей (ЭД₁₆) составляет для наноформы 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукци-

Таблица 3. Влияние наноформы 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината на вторично-генерализованную эпилептиформную активность у крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом на второй генерализованной стадии формирования эпилептической системы.

Table 3. Effect of the 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate nano-form on secondary-generalized epileptiform activity in rats with cobalt-induced epileptogenic focus at the second generalized stage of the epileptic system formation.

Показатель / Parameter	Контроль (до введения веществ) / Base line (before drug injection)	Наноформа 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината, 44 мг/кг // 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate nano-form, 44 mg/kg	2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат в субстанции, 100 мг/кг // 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate active moiety, 100 mg/kg
Число разрядов в минуту / Number of discharges per min	17,1± 4,95	5,5±0,57*	13,6±3,12
Длительность разрядов в минуту / Duration of discharges for 1 min	2,75±0,55	3,04±0,08	2,2±0,47
Длительность одного разряда / Duration of a single discharge	0,74±0,025	0,76±0,03	0,62±0,04

* $P < 0,01$ по сравнению с контролем.

* $P < 0,05$ compared to control.

ната 24,14 (20,11÷28,96) мг/кг, а доза, при которой наблюдается предупреждение судорог и гибель 50% мышей ($ЭD_{50}$) – 85,11 (70,92÷102,13) мг/кг (см. табл. 1).

По противосудорожной активности в тесте МЭШ наноформа 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината значительно превосходит 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат в субстанции. Доза, при которой наблюдается предупреждение судорог и гибель 16% мышей ($ЭD_{16}$) составляет для 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината в субстанции 120,3 (100,25÷144,96) мг/кг, а доза, при которой наблюдается предупреждение судорог и гибель 50% мышей ($ЭD_{50}$) – 229,72 (191,02÷294,97) мг/кг (см. табл. 1).

Таким образом, наноформа 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината обладает выраженным противосудорожным действием, предупреждая как развитие тонической экстензии, так и гибель животных, вызванную МЭШ. Противосудорожный эффект наноформы 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината является дозозависимым и увеличивается с повышением дозы. По противосудорожной активности в тесте МЭШ наноформа 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината на наночастицах значительно (в несколько раз) превосходит 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат в субстанции: по показателю $ЭD_{50}$ – в 2,7 раза, а по показателю $ЭD_{16}$ – в 5 раз.

Противосудорожное действие наноформы 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината на судороги, вызванные коразолом

Установлено, что у контрольных животных после введения коразола в дозе 90 мг/кг генерализованные

клонические судороги и гибель наблюдаются у 50% мышей, в дозе 100 мг/кг – у 70% мышей и в дозе 105 мг/кг – у 90% мышей.

Рассчитанная доза коразола, при введении которой судороги и гибель возникает у 97% животных ($ЭD_{97}$), составляет 105 мг/кг. У контрольных животных после введения коразола в дозе $ЭD_{97}$ судорожные проявления развивались в следующей последовательности: 1 – одно или более миоклонических подергиваний всего тела; 2 – повторяющиеся клонические судороги передних и/или задних конечностей длительностью более чем 3 сек. без потери рефлекса переворачивания; 3 – генерализованные клонические судороги передних и задних конечностей с утратой рефлекса переворачивания; 4 – тоническая экстензия передних конечностей с потерей рефлекса переворачивания; 5 – тоническая экстензия передних и задних конечностей с утратой рефлекса переворачивания; 6 – гибель животных. Основным показателем при оценке противосудорожного эффекта препарата является предупреждение генерализованных клонических судорог передних и задних конечностей с утратой рефлекса переворачивания и предупреждение гибели животных, что и оценивалось в настоящем исследовании.

Установлено, что наноформа 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината предупреждает как развитие генерализованных клонических судорог, так и гибель животных, вызванную введением коразола (табл. 2).

Противосудорожный эффект наноформы 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината зависит от дозы препарата и усиливается с ее повышением. В дозе 64 мг/кг наноформа 2-этил-6-метил-3-оксипиридина

Таблица 4. Противосудорожный эффект наноформы 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцината при эпилептическом статусе.

Table 4. Anti-seizure effect of the 2-ethyl-6-methyl-3-oxypyridine succinate nano-form on the animals in the epileptic status.

Вещества / Compound	Доза в/б, мг/кг // Dose i.p., mg/kg	Число ВГКТП за 2 ч / Number of SGCTS per 2 h	Животные с ВГКТП / Animals with SGCTS, %	Погибшие Животные / Animals died, %
Контроль / Control	–	3,90±0,24	100	100
2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат в субстанции / 2-ethyl-6-methyl-3-oxypyridine succinate active moiety	100,0	2,40±0,12	80	80
2-Наноформа этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината / 2-ethyl-6-methyl-3-oxypyridine succinate nano-form	44,0	0,50±0,03*	30*	10*

Примечание. ВГКТП – вторично-генерализованные клонико-тонические приступы; *P<0,01 по сравнению с контролем.

Note. SGCTS – secondary generalized clonic-tonic seizures; *P<0.01 compared to control.

сукцината устраняет судороги и гибель 16% мышей, в дозе 96 мг/кг – 33%, в дозе 112 мг/кг – 50% и в дозе 128 мг/кг – 66,6% мышей. Наноформа 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината достоверно увеличивает время наступления первого генерализованного приступа: в дозе 96 мг/кг – в 2 раза, а в дозе 128 мг/кг – в 3,7 раза.

Доза, при которой наблюдается предупреждение судорог и гибели 16% мышей ($ЭD_{16}$), составляет для наноформы 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцината 65,51 (54,59÷78,61) мг/кг, а доза, при которой наблюдается предупреждение судорог и гибель 50% мышей ($ЭD_{50}$) – 110,80 (92,38÷133,03) мг/кг (см. табл. 2).

По противосудорожной активности в тесте антагонизма с коразолом наноформа 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината значительно превосходит 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат в субстанции. Доза, при которой наблюдается предупреждение судорог и гибель 16% мышей ($ЭD_{16}$), составляет для 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината в субстанции 89,5 (74,58÷107,4) мг/кг, а доза, при которой наблюдается предупреждение судорог и гибель 50% мышей ($ЭD_{50}$) – 166,81 (139,08÷200,17) мг/кг (см. табл. 2). Следовательно, наноформа 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината по противосудорожной активности в тесте антагонизма с коразолом превосходит 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат в субстанции по показателю $ЭD_{50}$ в 1,4 раза, а по показателю $ЭD_{16}$ – в 1,5 раза. Наряду с этим 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат в субстанции достоверно повышает латентное время наступления первого приступа только в дозе 200 мг/кг, тогда как наноформа 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината достоверно увеличивает время наступления первого приступа в дозе 96 мг/кг.

Таким образом, наноформа 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината обладает выраженным

противосудорожным действием в тесте антагонизма с коразолом, увеличивая время наступления первого генерализованного приступа и предупреждая развитие генерализованных клонических судорог и гибель животных. Противосудорожный эффект наноформы 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината является дозозависимым и увеличивается с повышением дозы. По противосудорожной активности в тесте антагонизма с коразолом наноформа 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината значительно превосходит 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат в субстанции.

Противосудорожное действие наноформы 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината на вторично-генерализованные судороги у крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом

Противосудорожный эффект наноформы 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината оценивали по способности вещества ослаблять вторично-генерализованные судороги у крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом на второй стадии формирования эпилептической системы на 7-й день после аппликации кобальта. Эта стадия характеризуется наличием вторичной генерализованной эпилептиформной активности (ЭПА) в различных структурах мозга со стабильным уровнем синхронизированных пароксизмальных разрядов. Регистрировали число вторично-генерализованных эпилептиформных разрядов (отдельных пароксизмов) за минуту, длительность разрядов за минуту и длительность одного разряда в электрограммах зеркального (контралатерального) очага и подкорковых структур (дорзальный гиппокамп и латеральный гипоталамус).

Наноформу 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината вводили внутривенно в дозе 44 мг/кг. В качестве препарата сравнения использовали суб-

Таблица 5. Влияние наноформы 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината на моторные нарушения (приступы по типу «барабанного боя»), возникающие в межприступный период при эпилептическом статусе.

Table 5. Effect of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate nano-form on motoric disorders (“drumbeat” type) arising in the interictal period of the epileptic status.

Вещество / Compound	Латентное время наступления приступов по типу «барабанного боя», мин. / Latent period prior to “drumbeat” attack, min	Число приступов по типу «барабанного боя» / Number of “drumbeat” attacks
Контроль (НСТ) / Control (HCT)	1060,00±181,17	4,10±0,38
2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат (субстанция), 100 мг/кг // 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate active moiety, 100 mg/kg	1659,25±231,14	2,75±0,25
Наноформа 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината 44 мг/кг // 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate nano-form, 44 mg/kg	2972,67±299,23*	2,00±0,37*

* $P < 0,01$ по сравнению с контролем.

* $P < 0.01$ compared to control.

станцию 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината в дозе 100 мг/кг внутривенно. Исследуемые вещества вводили однократно, через 15 мин. после начала регистрации ЭЭГ.

Регистрацию вторичной генерализованной эпилептиформной активности проводили в течение часа после введения веществ.

Установлено, что наноформа 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината в дозе 44 мг/кг обладает выраженной способностью ослаблять вторично-генерализованные судороги у крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом на второй стадии формирования эпилептической системы (наличие стабильной генерализованной эпилептиформной активности в различных структурах мозга). Наноформа 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината достоверно в 3 раза уменьшала число судорожных разрядов (см. табл. 3).

2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат в субстанции не обладал достоверными противосудорожными эффектами на данной модели и существенно уступал по активности наноформе 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината (см. табл. 3).

Таким образом, 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат на наночастицах (PLGA-лецитин) с твином обладает выраженной способностью достоверно в 3 раза уменьшать число судорожных разрядов на модели парциальной эпилепсии у крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом с вторично-генерализованными судорогами. 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат в субстанции не обладает достоверным эффектом по данной модели.

Противосудорожное действие наноформы 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината при эпилептическом статусе

Установлено, что наноформа 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината в дозе 44 мг/кг существенно

(в 7,8 раз) и достоверно уменьшает число вторично-генерализованных клонико-тонических приступов (ВГКТП), уменьшает в 3 раза долю животных с ВГКТП и в 10 раз снижает долю погибших животных (табл. 4). 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат в субстанции в дозе 100 мг/кг достоверно уменьшает число вторично-генерализованных клонико-тонических приступов (ВГКТП) и практически не влияет на долю животных с ВГКТП и долю погибших животных (см. табл. 4).

Таким образом, наноформа 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината значительно превосходит 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат в субстанции по противосудорожной активности в тесте эпилептического статуса.

Наноформа 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината в дозе 44 мг/кг оказывает выраженное влияние на моторные судорожные проявления, возникающие при эпилептическом статусе в межприступный период и характеризующиеся комплексными подергиваниями и «барабанным боем». Под влиянием наноформы 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината достоверно в 1,5 раз уменьшается число судорожных приступов по типу «барабанного боя» и в 2,8 раз увеличивается латентное время наступления этих моторных судорожных проявлений (табл. 5).

Влияние на моторные нарушения в межприступном периоде

2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат в субстанции в дозе 100 мг/кг не оказывает существенного влияния на межприступные моторные судорожные проявления при эпилептическом статусе, характеризующиеся комплексными подергиваниями и «барабанным боем» и, таким образом, значительно уступает по активности наноформе 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината (см. табл. 5).

Таким образом, при эпилептическом статусе, вызванном введением нейротоксина тиолактона гомо-

цистеина крысам с кобальтовой эпилепсией, наноформа 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината достоверно в 7,8 раз уменьшает число вторично-генерализованных клонико-тонических приступов (ВГКТП); в 3 раза уменьшает долю животных с ВГКТП; снижает в 10 раз долю погибших животных и ослабляет моторные судорожные проявления, возникающие при эпилептическом статусе в межприступный период, что характеризуется достоверным уменьшением в 1,5 раз числа судорожных приступов по типу «барабанного боя» и увеличением в 2,8 раз латентного времени наступления моторных судорожных проявлений.

Побочные нейротоксические эффекты наноформы 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцината и 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат в субстанции

По методике определения побочных нейротоксических эффектов установлено, что контрольные мыши удерживаются на вращающемся стержне по несколько минут и у них не наблюдается нарушения походки, поз, мышечного тонуса.

Наноформа 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината в дозах 50-150 мг/кг (внутрибрюшинно) не вызывает нарушений координации движений мышей на вращающемся стержне, нарушений походки и мышечного тонуса.

2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат в субстанции в дозе 100 мг/кг (внутрибрюшинно) вызывает у мышей нарушение координации движений на вращающемся стержне и нарушение походки у 30% мышей, а в дозе 150 мг/кг – у 50% животных (TD_{50}).

Таким образом, наноформа 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината, в отличие от 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината в субстанции, не вызывает нейротоксических эффектов, выражающихся в изменении моторных функций.

Заключение / Conclusion

Исследования показали, что 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат на наночастицах (PLGA-лецитин) с твином обладает выраженным противосудорожным действием. Наноформа 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината на предупреждает развитие тонической экстензии и гибель животных в базисном тесте МЭШ, моделирующем первично-генерализованные судороги по типу «больших» судорожных припадков (Grand mal); превосходит 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат в субстанции по показателю ЭД₅₀ – в 2,7 раза, а по показателю ЭД₁₆ – в 5 раз. Наноформа 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината предупреждает развитие генерализованных клонических судорог и гибель животных в тесте антагонизма с коразолом, моделирующем генерализованные судороги по типу «малых» судорожных припадков (Petit mal). Противосудорожный эффект наноформы 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината является дозозависимым и увеличивается

с повышением дозы. По противосудорожной активности в тестах МЭШ и антагонизма с коразолом 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат на наночастицах (PLGA-лецитин) с твином значительно превосходит 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат в субстанции.

2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат на наночастицах (PLGA-лецитин) с твином обладает выраженной способностью достоверно уменьшать в 3 раза число судорожных разрядов на модели парциальной эпилепсии у крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом с вторично-генерализованными судорогами в противоположность 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинату в субстанции, который не обладает достоверным эффектом по данной модели.

При эпилептическом статусе, вызванном введением нейротоксина тиолактона гомоцистеина крысам с кобальтовой эпилепсией, наноформа 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината достоверно в 7,8 раз уменьшает число вторично-генерализованных клонико-тонических приступов (ВГКТП); в 3 раза уменьшает процент животных с ВГКТП; в 10 раз снижает долю погибших животных и ослабляет моторные судорожные проявления, возникающие при эпилептическом статусе в межприступный период, что характеризуется достоверным уменьшением в 1,5 раз числа судорожных приступов по типу «барабанного боя» и увеличением в 2,8 раз латентного времени наступления моторных судорожных проявлений. 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат в субстанции не оказывает противосудорожного действия на модели эпилептического статуса.

Таким образом, исследование нанокапсулированного препарата на экспериментальных моделях эпилепсии и модели эпистатуса показало эффективность и перспективность его применения. Наноформа 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината обладает широким спектром противосудорожных эффектов:

- Оказывает защитное действие при первично-генерализованных судорогах при моделировании больших и малых припадков;
- На моделях фокальной (парциальной) эпилепсии достоверно уменьшает в 7,8 раз число вторично-генерализованных тонико-клонических судорог;
- Наноформа 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината принципиально отличается по противосудорожным эффектам от субстанции данного препарата – в 10 раз снижает долю погибших животных при эпилептическом статусе и не оказывает нейротоксических эффектов в виде нарушения моторных функций, возникающих в межприступном периоде.

Экспериментальное изучение и наработка образцов наноформ, обладающих противосудорожным действием, с возможностью их промышленного масштабирования, создают предпосылки для создания препаратов направленного действия для «точечных» воздействий на патологическую эпилептическую систему.

Литература:

1. Kwan P., Brodie M. J. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions. *Expert Rev Neurother.* 2006; 6 (3): 397-406.
2. Рукосуева Н. В. Препараты на основе нано частиц в клинической практике: достижения и перспективы. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2014; 2 (4): 19-22.
3. Wagner V., Dullaart A., Bock A. K., Zweck A. The emerging nanomedicine landscape. *Nat Biotechnol.* 2006; 24 (10): 1211-1217. <https://www.bibliofond.ru/view.aspx?id=817342>.
4. Воронина Т. А. Мексидол: основные нейрпсихотропные эффекты и механизм действия. *Фарматека;* 2009; 180 (6): 1-4.
5. Воронина Т. А., Смирнов Л. Д., Алиев А. Н. и др. Зависимость между химическим строением и противосудорожной активностью производных 3-оксипиридина. *Фармакология и токсикология.* 1987; 1: 27-30.
6. Авакян Г. Н., Бурд С. Г., Вальдман Е. А., Бадалян О. Л., Воронина Т. А. Экспериментальная и клиническая эпилептология: Глава 8. Эпилепсия. С-Пб., 2010; 215-243.
7. Bashkatova V., Narkevich V., Vitskova G. et al. The influence of anticonvulsant and antioxidant drugs on nitric oxide level and lipid peroxidation in the rat brain during penthylene-tetrazole-induced epileptiform model seizures. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2003; 27: 487-492.
8. Воронина Т. А., Неробкова Л. Н. Методические указания по изучению противосудорожной активности фармакологических веществ. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М. 2005; 277-294.
9. Löscher W., Fassbender C. P., Nolting B. The role of technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evaluation of anticonvulsant drugs. II. Maximal electroshock seizure models. *Epilepsy Res.* 1991; 8 (2): 79-94.
10. Litchfield J. T., Wilcoxon F. A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 1949; 96: 99; W a u d D. R. Analysis of dose-response curves, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac. P Bd 308, Suppl., S. 1, 1979.
11. Walton N.Y., Jaing Q., Hyun B., Treiman D. M. Lamotrigine vs. phenytoin for treatment of status epilepticus: comparison in an experimental model. *Epilepsy Res.* 1996; 24 (1): 19-28.
12. Аляутдин Р. Н., Джинджихашвили И. А., Курахмаева К. Б., Балабаньян В. Ю., Петров В. Е., Воронина Т. А. Направленный транспорт лекарственных веществ в мозг с помощью нанотранспортных систем. *Молекулярная медицина.* 2008; 3: 17-24.
13. Gulyaev A. E., Gelperina S. E., Skidan I. N., Antropov A. S., Kivman G. Y., Kreuter J. Significant transport of doxorubicin into the brain with polysorbate 80-coated nanoparticles, *Pharm. Res.* 1999; 16: 1564-1569.
14. Behan N., Birkinshaw C., Clarke N. Poly n-butyl cyanoacrylate nanoparticles: a mechanistic study of polymerisation and particle formation. *Biomaterials.* 2001 Jun; 22 (11): 1335-44.
15. Vauthier C., Dubernet C., Fattal E., Pinto-Alphandary H., Couvreur P. Poly.(alkylcyanoacrylates) as biodegradable materials for biomedical applications. *Adv Drug Deliv Rev.* 2003 Apr 25; 55 (a): 519-48.
16. Воронина Т. А., Разживина В. А., Джинджихашвили И. А., Балабаньян В. Ю., Неробкова Л. Н., Авакян Г. Г. Перспективы создания нейрпсихотропных препаратов с использованием нанотехнологий. *Материалы IV съезда фармакологов России.* 18-21 сентября 2012 г. Казань. 2012; с. 40.

References:

1. Kwan P., Brodie M. J. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions. *Expert Rev Neurother.* 2006; 6 (3): 397-406.
2. Rukosueva N. V. Preparations on the basis of nano particles in clinical practice: achievements and prospects. *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii.* 2014; 2 (4): 19-22 (in Russian).
3. Wagner V., Dullaart A., Bock A. K., Zweck A. The emerging nanomedicine landscape. *Nat Biotechnol.* 2006; 24 (10): 1211-1217.
4. Voronina T. A. Mexidol: main neuropsychotropic effects and mechanism of action. *Farmateka.* 2009; 180 (6): 1-4 (in Russian).
5. Voronina T. A., Smirnov L. D., Aliev A. N. et al. The relationship between the chemical structure and the anticonvulsant activity of 3-hydroxypyridine derivatives. *Farmakologiya i toksikologiya.* 1987; 1: 27-30 (in Russian).
6. Avakyan G. N., Burd S. G., Val'dman E. A., Badalyan O. L., Voronina T. A. Experimental and clinical epileptology: Chapter 8. Epilepsy. S-Pb. 2010; 215-243 (in Russian).
7. Bashkatova V., Narkevich V., Vitskova G. et al. The influence of anticonvulsant and antioxidant drugs on nitric oxide level and lipid peroxidation in the rat brain during penthylene-tetrazole-induced epileptiform model seizures. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2003; 27: 487-492.
8. Voronina T. A., Nerobkova L. N. Guidelines for the study of anticonvulsant activity of pharmacological substances. Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. Moscow. 2005; 277-294 (in Russian).
9. Löscher W., Fassbender C. P., Nolting B. The role of technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evaluation of anticonvulsant drugs. II. Maximal electroshock seizure models. *Epilepsy Res.* 1991; 8 (2): 79-94.
10. Litchfield J. T., Wilcoxon F. A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 1949; 96: 99; W a u d D. R. Analysis of dose-response curves, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac. P Bd 308, Suppl., S. 1, 1979.
11. Walton N.Y., Jaing Q., Hyun B., Treiman D. M. Lamotrigine vs. phenytoin for treatment of status epilepticus: comparison in an experimental model. *Epilepsy Res.* 1996; 24 (1): 19-28.
12. Alyautdin R. N., Dzhindzhishvili I. A., Kurahmaeva K. B., Balabanyan V. Yu., Petrov V. E., Voronina T. A. Directed transport of drugs to the brain with nanotransport system. *Molekulyarnaya-medicina.* 2008; 3: 17-24.
13. Gulyaev A. E., Gelperina S. E., Skidan I. N., Antropov A. S., Kivman G. Y., Kreuter J. Significant transport of doxorubicin into the brain with polysorbate 80-coated nanoparticles, *Pharm. Res.* 1999; 16: 1564-1569.
14. Behan N., Birkinshaw C., Clarke N. Poly n-butyl cyanoacrylate nanoparticles: a mechanistic study of polymerisation and particle formation. *Biomaterials.* 2001 Jun; 22 (11): 1335-44.
15. Vauthier C., Dubernet C., Fattal E., Pinto-Alphandary H., Couvreur P. Poly.(alkylcyanoacrylates) as biodegradable materials for biomedical applications. *Adv Drug Deliv Rev.* 2003 Apr 25; 55(a): 519-48.
16. Voronina T. A., Kurahmaeva K. B., Razzhivina V. A., Avakyan G. G. Perspectives of creation neuropsychotropic drugs with nanotechnology. *Materialy IV sezda-farmakologov Rossii.* 18-21 sentyabrya 2012 g. Kazan. Russia. 2012. s. 40.

Сведения об авторах:

Авакян Георгий Гагикович – к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова. E-mail: avakyan_georgy@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8985-8227>.

Воронина Татьяна Александровна – профессор, д.м.н., руководитель лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ Фармакологии им. В. В. Закусова». E-mail: voroninata38@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3566-6203>.

Неробкова Любовь Николаевна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ Фармакологии им. В. В. Закусова». E-mail: Ln_Nerobkova@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0314-1258>.

Авакян Гагик Норайрович – д.м.н., заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова. E-mail: gavakyan@yandex.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0978-1398>.

About the authors:

Avakyan Georgii Gagikovich – MD, PhD, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: avakyan_georgy@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8985-8227>.

Voronina Tatyana Aleksandrovna – MD, Professor & Head, Laboratory of Psychopharmacology, Zakusov Institute of Pharmacology of RAS. Address: Baltiiskaya str., 8, Moscow, 125315, Russia. Tel.: +74956012414. E-mail: voroninata38@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3566-6203>.

Nerobkova Lyubov Nikolaevna – PhD, Senior Research Fellow, Zakusov Institute of Pharmacology of RAS. Address: Baltiiskaya str., 8, Moscow, 125315, Russia. E-mail: Ln_Nerobkova@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0314-1258>.

Avakyan Gagik Norairovich – MD, PhD, Honored Scientist of Russia, Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University E-mail: gavakyan@yandex.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0978-1398>.

Эпилепсия при синдроме Вольфа-Хиршхорна: обзор литературы и описание клинических случаев

Миронов М. Б.¹, Чебаненко Н. В.², Айвазян С. О.^{2,3}, Владимирова С. А.⁴,
Осипова К. В.², Бурд С. Г.⁵, Рублева Ю. В.^{5,6}, Красильщикова Т. М.⁵,
Быченко В. Г.⁷

¹ *Детский медицинский центр неврологии и педиатрии
(проспект Андропова, д. 13/32, Москва 119021, Россия)*

² *Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический
центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого
Департамента здравоохранения города Москвы» (ул. Авиаторов, д. 38, Москва 119620, Россия)*

³ *Медицинский центр «Невромед» (ул. Шаболовка, д. 34, Москва 115419, Россия)*

⁴ *Центр современной медицины (ул. Ленина, д. 2/2, г. Лобня 141730, Московская область, Россия)*

⁵ *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ул. Островитянова, д. 1, Москва 117997, Россия)*

⁶ *Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр цереброваскулярной
патологии и инсульта» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ул. Островитянова, д. 1, стр. 10, Москва 117342, Россия)*

⁷ *Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии
и перинатологии» имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения
Российской Федерации (ул. академика Опарина, д. 4, Москва 117198, Россия)*

Для контактов: Миронов Михаил Борисович, e-mail: mironovmb@mail.ru.

Резюме

В настоящей статье описываются анамнестические, клинические, электро-энцефалографические и нейровизуализационные характеристики пяти пациентов с эпилепсией, ассоциированной с синдромом Вольфа-Хиршхорна. По нашим данным и результатам других исследований, эпилепсия при синдроме Вольфа-Хиршхорна имеет свои особенности, к которым относятся следующие: высокая частота встречаемости эпилепсии у пациентов с СВХ (50-100% случаев); ранний дебют приступов (преимущественно на первом году жизни); характерны фебрильнопровоцируемые приступы; возможны разные типы приступов – фокальные пароксизмы, билатеральные тонико-клонические приступы, атипичные фебрильные приступы, атипичные абсансы и эпилептические спазмы; эпилептические приступы частые, склонные к статусному течению; на ЭЭГ характерны замедление основной активности, региональные замедления (преимущественно в задних отделах, а также бифронтально), региональная/мультирегиональная эпилептиформная активность; в более чем в 50% случаев – диффузная пик-волновая активность, высокая эффективность АЭП широкого спектра действия (80% случаев). В результате проведенного исследования сформулированы рекомендации по ведению пациентов с эпилепсией при СВХ.

Ключевые слова

Синдром Вольфа-Хиршхорна, хромосомные аномалии, эпилепсия, билатеральные тонико-клонические приступы, фебрильные приступы, атипичные абсансы, видео-ЭЭГ-мониторинг.

Статья поступила: 01.10.2018 г.; в доработанном виде: 19.11.2018 г.; принята к печати: 21.12.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Миронов М. Б., Чебаненко Н. В., Айвазян С. О., Владимировна С. А., Осипова К. В., Бурд С. Г., Рублева Ю. В., Красильщикова Т. М., Быченко В. Г. Эпилепсия при синдроме Вольфа-Хиршхорна: обзор литературы и описание клинических случаев. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018; 10 (4): 039-052. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.4.039-052.

Epilepsy combined with Wolf-Hirschhorn syndrome: a literature review and description of clinical cases

Mironov M. B.¹, Chebanenko N. V.², Ayvazyan S. O.^{2,3}, Vladimirova S. A.⁴, Osipova K. V.², Burd S. G.⁵, Rubleva Yu. V.^{5,6}, Krasilshchikova T. M.⁵, Bychenko V. G.⁷

¹ Medical Center for Pediatric Neurology and Pediatrics (13/32 prospekt Andropova, Moscow 101100, Russia)

² St. Luka's Clinical Research Center for Children (38 Aviatorov Str., Moscow 119620, Russia)

³ "Nevromed" Medical Center (34 Shabolovka Str., Moscow 115419, Russia)

⁴ Center of modern medicine (2/2 Lenina, Lobnja 141730, Moscow region, Russia)

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow (1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia)

⁶ Federal Center for Cerebrovascular Pathology and Stroke (1-10 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia)

⁷ Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V. I. Kulakov of the Ministry of Health of Russian Federation (4 akademika Oparina Str., Moscow 117198, Russia)

Corresponding author: Mikhail B. Mironov, e-mail: mironovmb@mail.ru.

Summary

This article presents the anamnestic, clinical, electro-encephalographic and neuroimaging findings in 5 patients with epilepsy combined with Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS). According to our data and the results of others, this combination has its specific characteristics. These include: a high incidence of epilepsy in patients with WHS (50-100% of cases), an early debut of seizures (mainly in the first year of life), fever-provoked seizures, and a variety of seizure types – focal paroxysms, bilateral tonic-clonic seizures, atypical febrile seizures, atypical absences and epileptic spasms. In addition, there may be frequent epileptic seizures tending toward status epilepticus, a slowing of the major EEG activity, a local EEG slowing (mainly in the posterior and bi-frontal areas), and regional / multiregional epileptiform activity. In more than 50% of cases, the diffuse peak-wave activity is observed; the broad spectrum anti-epileptic drugs are highly efficient in 80% of cases. Based on this study, we propose recommendations for the management of patients with epilepsy combined with WHS.

Key words

Wolf-Hirschhorn syndrom, chromosomal abnormalities, epilepsy, bilateral tonic-clonic seizures, febrile seizures, atypical absences, video-EEG monitoring.

Received: 01.10.2018; **in the revised form:** 19.11.2018; **accepted:** 21.12.2018.

Conflict of interests

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Mironov M. B., Chebanenko N. V., Ayvazyan S. O., Vladimirova S. A., Osipova K. V., Burd S. G., Rubleva Yu. V., Krasilshchikova T. M., Bychenko V. G. Epilepsy combined with Wolf-Hirschhorn syndrome: a literature review and description of clinical cases. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2018; 10 (4): 039-052 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.4.039-052.

Введение / Introduction

Сочетание эпилептических приступов с задержкой моторного, речевого и психического развития у детей является частым проявлением хромосомных синдромов. Эпилепсия при данной патологии нередко имеет резистентное течение. Кроме того, при хромосомных аномалиях возможно возникновение эпилептических энцефалопатий, способствующих прогрессированию неврологических и/или когнитивных нарушений с неблагоприятным прогнозом.

Синдром Вольфа-Хиршхорна (СВХ) впервые описан в 1961 г. двумя учеными-генетиками Гербертом Л. Купером и Куртом Хиршхорном [1]. Они наблюдали ребенка с комплексом врожденных пороков развития, с последующим подтверждением делеции короткого плеча 4-й хромосомы цитогенетическим методом. В дальнейшем синдром получил всемирную известность, благодаря публикациям немецкого ученого Ульриха Вольфа, К. Хиршхорна и их коллег [2,3]. Позже данный синдром стал носить эпонимное название в честь заслуг этих авторов.

Синдром Вольфа-Хиршхорна является результатом делеции конца короткого плеча 4-й хромосомы. Размер делеции варьируется от небольших терминальных до занимающих около половины дистальной части короткого плеча. Данная патология возникает в случае утраты сегмента 4p16. Также причиной возникновения синдрома могут быть кольцевые хромосомы 4p- (в данном случае они делятся не продольно, как это должно быть, а поперечно). При таком развитии событий у детей выделяются еще дополнительные симптомы, не характерные для чистых делеций 4p-. В большинстве случаев синдрома Вольфа-Хиршхорна делеция 4-й хромосомы происходит спонтанно во время эмбрионального развития. В некоторых случаях СВХ возникает из-за сбалансированной транслокации у одного из родителей.

Частота встречаемости синдрома составляет 1:50000 новорожденных, с соотношением между женским и мужским полом 2:1. Данная патология отличается высокой летальностью, особенно в раннем возрасте. Около 35% детей умирают в первые 2 года жизни. Более поздние исследования показывают, что частота встречаемости синдрома недооценивается в связи с поздней диагностикой [4].

Клинические проявления

Характерные особенности фенотипа синдрома Вольфа-Хиршхорна включают в себя: черепно-лицевой дисморфизм – «шлем греческого воина» (выступающее надпереносье, продолжающее линию лба), микроцефалию, высокий лоб с выраженной формой глабеллы, орбитальным гипертелоризмом с большими и выпуклыми глазами, эпикантальные складки, короткий губной желобок, опущенные углы рта, микрогнатия и недоразвитие ушных раковин. У всех пациентов с данным синдромом отмечается задержка

внутриутробного развития в анамнезе, задержка моторного развития с выраженными трудностями кормления, врожденная мышечная гипотония, задержка психического и речевого развития, умственная отсталость, также у большинства из них возникают судорожные приступы. Другими проявлениями могут быть аномалии развития костей, врожденные пороки сердца, потеря слуха, пороки развития мочевых путей и структурные изменения головного мозга.

Эпилепсия встречается у 50-100% пациентов с СВХ согласно данным разных авторов [4-9].

Эпилептические приступы, как правило, дебютируют в течение первых двух лет жизни с пиком в возрасте 9-10 мес. [4].

Большинство авторов отмечают, что наиболее часто возникают следующие виды пароксизмов: фокальные моторные клонические, билатеральные или генерализованные тонико-клонические приступы (БТКП, ГТКП) и атипичные абсансы [4,5,10]. Ряд ученых сообщают, что у пациентов с СВХ возможны эпилептические спазмы, фокальные тонические и миоклонические приступы [11].

Характерно наличие у пациентов в анамнезе нескольких типов приступов. Так, в одном из самых больших исследований, посвященных изучению эпилепсии при синдроме Вольфа-Хиршхорна, в которое был включен 141 пациент, выявлена частота встречаемости различных типов приступов: абсансы – 72% случаев, ГТКП и БТКП – 66% случаев, фокальные тонические – 63% случаев, фокальные клонические или миоклонические – 57%, фокальные моторные (неклассифицированные) – 52% [12]. В работе Blanco-Lago R и соавт. показаны другие статистические данные: в 74% случаев выявлялись генерализованные тонико-клонические приступы, 40% пациентов имели только ЭЭГ-паттерны приступов, которые протекали субклинически, в 33% случаев регистрировались атипичные абсансы, тонические спазмы возникали у 18% больных, сложные парциальные приступы (фокальные моторные с типичными автоматизмами) – 12%, и фокальные моторные клонические – в 7% [13].

Характерным фактором провокации эпилептических приступов является лихорадка и высокая температура пациента, нередко сопровождающиеся атипичными фебрильными приступами [5,10,14,15].

Приступы, особенно в период подъема температуры тела пациента, могут быть склонны к кластерному течению и нередко продолжительны по времени. У более чем 50% пациентов может развиваться эпилептический статус фокальных клонических или билатеральных/генерализованных тонико-клонических приступов, возникающий чаще в первые годы жизни, несмотря на адекватное противосудорожное лечение [5]. Атипичные абсансы возникают, как правило, в возрастном интервале от 1 до 5 лет. Наиболее часто абсансные приступы при СВХ сопровождаются миоклоническим компонентом в периорбитальной

мускулатуре [5,16]. На ЭЭГ в период данного типа приступов регистрируется генерализованный разряд медленных комплексов острая-медленная волна (с частотой менее 2,5 Гц) [5].

Характерные изменения на ЭЭГ наблюдаются у 90% пациентов. К ним относят следующие нарушения [5,13]:

- частые длительные (до 25 сек.) диффузные или генерализованные разряды или разряды с альтернативным амплитудным преобладанием над обоими полушариями в виде высокоамплитудных комплексов острая-медленная волна с частотой от 2 до 3,5 Гц с активацией медленным сном. Данные разряды выявлялись у пациентов с атипичными абсансами;

- частые высокоамплитудные спайк-, полиспайк-волновые разряды с частотой от 4 до 6 Гц в задних височно-париетально-затылочных областях, часто вызываемые закрытием глаза;

- замедление основной активности головного мозга;

- редуцирование альфа-ритма и сенсомоторного ритма при закрытии глаз;

- редукция сонных веретен сна.

На сегодняшний день, с точки зрения нейровизуализации, синдром изучен слабо. В большинстве случаев, при СВХ изменения на МР-томограммах неспецифичны и включают в себя (перечислено по частоте встречаемости в порядке убывания): диффузное снижение вертикального размера мозолистого тела с аномалиями его развития, расширение внутренних ликворных пространств с «плоскими» латеральными поверхностями передних рогов боковых желудочков, снижение объема белого вещества обеих гемисфер, наличие очагов либо кист в белом веществе головного мозга [17].

Различные публикации показали разные данные об эффективности антиэпилептических препаратов у пациентов с СВХ. Так, Battaglia, один из ведущих экспертов, изучающих эпилепсию при СВХ, сообщает, что приступы могут эффективно контролироваться преимущественно на фоне приема вальпроатов (VPA) в монотерапии или в комбинации с этосуксимидом (ESM) [5], особенно в ситуации присоединения атипичных абсансов. У части пациентов автор рекомендует добавление в схему терапии бензодиазепинов. Другие ученые в своих работах показали высокую эффективность клобазама, леветирацетама, ламотриджина и топирамата [12]. Однако подчеркивается, что на фоне приема топирамата наблюдается высокий процент ускользания в связи с нежелательными эффектами (75% пациентам, принимающих изначально данный препарат, приходилось переходить на новый препарат из-за возникающих побочных эффектов). Фенобарбитал может быть эффективным для контроля над тонико-клоническими судорогами.

Большинство исследователей подчеркивают низкую эффективность карбамазепина, окскарбамазе-

пина и фенитоина в лечении эпилепсии у пациентов с СВХ [12].

Несмотря на ранний дебют, возможность статусного течения приступов, резистентность к АЭП в начале терапии, долгосрочный катамнез в большинстве публикаций показывает хороший результат. Отмечается, что приступы, как правило, купируются с возрастом на фоне антиэпилептической терапии [4].

По данным Blanco-Lago R. и соавт. эпилепсия хорошо контролировалась у 81% пациентов. Контроль был достигнут путем монотерапии в 21% случаев и политерапии (два или три противоэпилептических препарата) в 60% случаев. Процент достижения ремиссии приступов нарастал с возрастом у всех пациентов. В 55% случаев пациенты с эпилепсией и СВХ находились в стойкой длительной медикаментозной ремиссии. Приступы купировались в среднем возрасте 4 года 6 мес. (в возрастном интервале от 1,5 до 13 лет) [13].

Прогноз

Синдром Вольфа-Хиршхорна связан с частыми случаями мертворождения, перинатальной смертностью и смертью в течение первого года жизни. Смертность составляет около 34% случаев СВХ в течение первых двух лет жизни. Самыми частыми причинами смерти являются пороки сердца, аспирационная пневмония, инфекции и эпилептические приступы со статусным течением.

Развитие когнитивных функций медленно улучшается с возрастом. Отмечается зависимость психоречевого развития от течения эпилепсии.

Пять клинических случаев синдрома Вольфа-Хиршхорна

Мы наблюдали пять пациентов (четыре девочки, один мальчик) в возрасте от 2 лет 4 месяцев до 10 лет с верифицированным диагнозом Q93.3 синдром Вольфа-Хиршхорна (микроделеция короткого плеча 4-й хромосомы del 4p). Характеристики случаев представлены в **таблице 1**.

Анамнез

Обращает на себя внимание большое количество сходных анамнестических признаков. Во внутриутробном периоде у всех была низкая двигательная активность плода. Все наблюдаемые пациенты родились путем Кесарева сечения из-за задержки внутриутробного развития плода (ЗВУР). Доношенными родились четыре пациента. Один пациент родился на 33-й неделе. Два пациента родились с сопутствующей патологией: ВУИ, внутриутробной пневмонией. Масса тела при рождении варьировала от 1290 до 2500 г. Длина тела колебалась от 39 до 48 см. У всех наблюдаемых пациентов при рождении выявлена ЗВУР различной степени выраженности. Оценка по Апгар была 7-8 баллов у всех пациентов.

Клинические проявления

У всех пациентов наблюдались общие фенотипические особенности: орбитальный гипертелоризм, экзофтальм, выступающее надпереносье, гипоплазия средней трети лица, микрогнатия, короткий фильтр, диспластичные уши, крыловидные складки шеи билатерально, расхождение прямых мышц живота.

Трудности кормления отмечались у четырех пациентов. У одного из них с 1 года жизни установлена гастростома из-за отсутствия рефлекса глотания. Глухота наблюдалась у одного пациента.

Неврологический статус

Голова микроцефальной формы была у всех пациентов. Все пациенты имели врожденную гипотонию, атаксию, смешанный тетрапарез различных степеней выраженности. Синдром астазии абазии наблюдался у трех пациентов. Задержка моторного развития наблюдалась во всех наблюдаемых случаях. Два пациента могли лишь удерживать голову. Один пациент удерживал голову и переворачивался. Два пациента начали ходить самостоятельно после двух лет, походка – атаксическая.

Психическое развитие

Наблюдала вариации от выраженной задержки психического развития у двух пациентов до 3 лет до умственной отсталости средней степени тяжести с нарушением поведения (два пациента) и умственной отсталости тяжелой степени тяжести (один пациент).

Развитие речи

У всех пациентов наблюдалось расстройство экспрессивной и рецептивной речи. Общее недоразвитие речи диагностировалось от 0 степени до 2-й степени выраженности. Четыре пациента могли произносить только звуки. Один пациент имел фразовую дизартричную речь из 10 слов.

Эпилептические приступы

У всех пациентов первые эпилептические приступы отмечены на первом году жизни. Возраст дебюта варьировал от первого до девятого месяца жизни. В дебюте заболевания констатировались различные типы эпилептических приступов. У одного пациента эпилепсия дебютировала с фебрильного приступа в 8 месяцев. У двух пациентов начало заболевания наблюдалось в виде билатеральных тонико-клонических приступов. В одном случае в дебюте были эпилептические спазмы. Неонатальные приступы наблюдались также в одном случае. Приступы в разгар заболевания провоцировались повышением температуры тела. Во всех случаях констатировались БТКП как фебрильнопровоцируемые, так и не связанные с гипертермией, возникающие с высокой частотой, резистентные к проводимой терапии в начале лечения. В двух случаях выявлялись атипичные абсансы.

Таблица 1. Основные характеристики пациентов с эпилепсией при синдроме Вольфа-Хиршхорна.

Table 1. Clinical characteristics of patients with epilepsy combined with Wolf-Hirschhorn syndrome.

ФИО, пол	П. Е., девочка	Д. А., девочка	П. Д., девочка	Ж. Е., девочка	Р. С., мальчик
Возраст на момент обследования	4 года	2,5 года	10 лет	4 года 8 мес.	2 года 4 мес.
Диагноз	Синдром Вольфа-Хиршхорна (del 4p). Q93.3. Атонически-астатический синдром. Синдром. Задержка моторного развития. Вальгусная деформация стоп. ОНР нулевого уровня. Умственная отсталость легкой степени с нарушением поведения. Сходящееся альтернирующее косоглазие. Гиперметропия слабой степени обоих глаз. Анизометропия. Синдактилия 2-го, 3-го пальцев ног справа. Симптоматическая (генетическая) фокальная эпилепсия	Синдром Вольфа-Хиршхорна (del 4p). Q93.3. Смешанный тетрапарез. Атонически-астатический синдром. Астазия. Абазия. Грубая задержка моторного развития. Симптоматическая (генетическая) фокальная эпилепсия с билатеральными тонико-клоническими приступами, в т.ч. и фебрильно-провоцируемыми. Медикаментозная ремиссия с 2017 г. Расходящееся содружественное альтернирующее косоглазие. Анизометропия. Врожденная миопия высокой степени. Выраженная задержка психического развития	Синдром Вольфа-Хиршхорна (del 4p). Q93.3. Симптоматическая (генетическая) фокальная эпилепсия с билатеральными тонико-клоническими приступами, в т.ч. и фебрильно-провоцируемыми. Медикаментозная ремиссия приступов с сентября 2012 г. Умственная отсталость средней степени тяжести с нарушением поведения	Синдром Вольфа-Хиршхорна (del 4p). Q93.3. Симптоматическая (генетическая) фокальная эпилепсия с фебрильнопровоцируемыми приступами. Смешанный тетрапарез. Атонически-астатический синдром. ОНР 2-го уровня. Умственная отсталость легкой степени тяжести с нарушением поведения	Синдром Вольфа-Хиршхорна (del 4p). Q93.3. Симптоматическая (генетическая) фокальная эпилепсия с фебрильнопровоцируемыми приступами. Смешанный тетрапарез. Атонически-астатический синдром. Астазия. Абазия. Выраженная задержка моторного, психического и преемственного развития

Продолжение таблицы 1.

Метод выявления хромосомной патологии	Цитогенетическое обследование. Кровь на кариотип. По результатам карiotипирования выявлен патологический женский кариотип, микроделеция короткого плеча 4-й хромосомы (Синдром Вольфа-Хиршорна)	От 1-й беременности, протекавшей на фоне гестоза, уреоплазмоза, хронического аднексита, фето-плацентарной недостаточности, 1-х преждевременных оперативных родов на 33-й нед., масса тела – 1290 г, длина тела – 39 см. По шкале Апгар – 7/7 баллов. ЗВУР 3-й ст. С рождения находилась на диффузном кислорододе до 5-х суток жизни. Гемодинамика с рождения стабильна. По результатам НСГ – субэпендимальные гематомы, признаки незрелости. По данным ЭХО-КГ: 000 – 2 мм, ОАП – 1 мм, миксома передней створки МК. В возрасте 6 сут. жизни ребенок был переведен в педиатрическое отделение в тяжелом состоянии, обусловленном течением внутриутробной пневмонии, микроциркуляторными нарушениями, симптомами угнетения ЦНС на фоне недоношенности, задержки внутриутробного развития	От 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания на 6-м мес., на фоне гипертонуса матки. У мамы на плече большое пятно гиперпигментации. Роды на сроке 42-й нед. путем Кесарева сечения. Масса тела при рождении – 2300 г, длина тела – 46 см., оценка по шкале Апгар – 7/7 баллов. Ранее психомоторное развитие с грубой задержкой	От 2-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания во 2-м триместре, на фоне хронической гипоксии плода. Роды срочные на сроке 39 нед. В связи с остановкой роста плода проведено экстренное кесарево сечение. Масса тела при рождении – 1940 г, длина тела – 47 см, оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. ЗВУР 3 ст.	От 1-й беременности, 1-х родов на 39-й неделе – экстренное Кесарево сечение, вес при рождении – 2060 г, рост – 48 см. ЗВУР. Ранее развитие с выраженной задержкой моторного, предпречного и психического развития. С 1 года жизни установлена гастростомия
Анамнез	Голова микроцефальной формы. Долихоцеалия. Выступающий лоб, выступающий затылок, широкое переносье, широкий раздвоенный кончик носа. Макростомия, диспластичные ушные раковины с выраженным завитком. Гипотония диффузная выраженная, атаксия, сходящаяся косоглазие	Голова микроцефальной формы, выступающий лоб, широкое переносье, широкий раздвоенный кончик носа. Орбитальный гипертелоризм, акрофталм, микрогнатия, недоразвитие ушных раковин. Увеличение печени на 2 см. Гипотония, атаксия, сходящаяся косоглазие	Телосложение микроцефальной формы. Выступающий лоб, выступающий затылок, широкое переносье, широкий раздвоенный кончик носа. Орбитальный гипертелоризм, акрофталм, микрогнатия, недоразвитие ушных раковин. Увеличение печени на 2 см. Гипотония, атаксия, сходящаяся косоглазие	Голова микроцефальной формы. Широко переносье, широкий раздвоенный кончик носа. Множественные стигмы дизэмбриогенеза. Астенического телосложения, пониженного питания. Питание через гастростому. Увеличение печени на 1 см	Голова микроцефальной формы. Широко переносье, широкий раздвоенный кончик носа. Множественные стигмы дизэмбриогенеза. Астенического телосложения, пониженного питания. Питание через гастростому. Увеличение печени на 1 см
Особенности неврологического статуса	Голова микроцефальной формы, выступающий лоб, выступающий затылок, широкое переносье, широкий раздвоенный кончик носа. Орбитальный гипертелоризм, акрофталм, микрогнатия, недоразвитие ушных раковин. Увеличение печени на 2 см. Гипотония, атаксия, сходящаяся косоглазие	Голова микроцефальной формы, выступающий лоб, выступающий затылок, широкое переносье, широкий раздвоенный кончик носа. Орбитальный гипертелоризм, акрофталм, микрогнатия, недоразвитие ушных раковин. Увеличение печени на 2 см. Гипотония, атаксия, сходящаяся косоглазие	Голова микроцефальной формы, выступающий лоб, выступающий затылок, широкое переносье, широкий раздвоенный кончик носа. Орбитальный гипертелоризм, акрофталм, микрогнатия, недоразвитие ушных раковин. Увеличение печени на 2 см. Гипотония, атаксия, сходящаяся косоглазие	Голова микроцефальной формы. Широко переносье, широкий раздвоенный кончик носа. Множественные стигмы дизэмбриогенеза. Астенического телосложения, пониженного питания. Питание через гастростому. Увеличение печени на 1 см	Голова микроцефальной формы. Широко переносье, широкий раздвоенный кончик носа. Множественные стигмы дизэмбриогенеза. Астенического телосложения, пониженного питания. Питание через гастростому. Увеличение печени на 1 см

Продолжение таблицы 1.

Уровень задержки моторного развития	Задержка моторного развития. Самостоятельно начала ходить в 2 года.	Голову удерживает с трудом. Самостоятельно не сидит, посаженная не сидит. На четвереньках не стоит	Ранее психомоторное развитие с грубой задержкой: с 1 года ползает по-пластунски, с 1 г 4 мес. ползает на четвереньках, самостоятельно ходит с 2 лет	Ранее психомоторное развитие с задержкой: сидит с 10 мес., на 2 червенышках, самостоятельно ходит с 2,5 лет	Выраженная гипотония. Голову не держит, не группируется при тракции
Психическое развитие	Эмоции малодифференцированные. Стереотипии. Полевое поведение. Эхολалия. Интерес к игрушкам проявляется. Знает маму. Навыки самообслуживания не сформированы. Умственная отсталость средней степени с нарушением поведения.	Улыбается. Комплекс оживления. Эмоции не дифференцированные. Не отличает своих от чужих. Навыки самообслуживания не сформированы. Выраженная задержка психического развития	Умственная отсталость средней степени тяжести с нарушением поведения	В сознании, аутистична. В контакт вступает формально. Эмоции не дифференцированы. Стереотипии. Эхολалия. Интерес к игрушкам проявляется. Знает маму. Навыки самообслуживания не сформированы. Понимает простые инструкции, подкрепленные жестом. Умственная отсталость легкой степени	К игрушкам не тянется. Не улыбаются. В сознании. На осмотр реагирует повышением двигательной активности. Эмоции не дифференцированы. Интерес к игрушкам не проявляется. Навыки самообслуживания не сформированы. Задержка познавательного развития
Речевое развитие	Издает гортанные звуки, очень редко – звуки, похожие на слоги. ОНР 0-1 уровня. Расстройство экспрессивной и рецептивной речи	Элементы гуления. 3 звуки не произносит. Речи нет. Отсутствие экспрессивной и рецептивной речи	Задержка психо-речевого развития	Понимает простую обращенную речь. ОНР 2-го уровня. Экспрессивная речь – 10 фраз	Элементы гуления. Звуки не произносит. Речи нет. Задержка преречевого развития. Отсутствие экспрессивной и рецептивной речи.
Возраст дебюта эпилепсии	На 2-е сут. жизни	В 3 мес.	В 4 мес.	В 8 мес.	В 9 мес.
Тип приступов в дебюте	Неонатальные судороги	Билатеральный тонико-клонический приступ	Эпилептические спазмы	Атипичный фебрильный приступ	Билатеральный тонико-клонический приступ
Спектр всех приступов	– Неонатальные судороги; – Билатеральные тонико-клонические приступы	– Билатеральные тонико-клонические приступы; – Фебрильные тонико-клонические приступы	– Фебрильные тонико-клонические приступы с рвотой; – Билатеральные тонико-клонические приступы; – Абсансы	– Эпилептические спазмы; – Фебрильные тонико-клонические приступы; – Билатеральные тонико-клонические приступы; – Абсансы	Фебрильные тонико-клонические приступы
Нейровизуализация головного мозга	Диффузные симметричные участки слабо выраженной лейкопатии головного мозга	Атрофические изменения головного мозга с дилатацией ликворных пространств. Вентрикуломегалия	Гипогиезия мозолистого тела	Недоразвитие мозолистого тела, вентрикуломегалия	Внутренняя открытая гидроцефалия 1 ст., киста промежуточного паруса

Окончание таблицы 1.

ЭЭГ	<ul style="list-style-type: none"> – Замедление основной активности. – Бифронтальное замедление. – Региональная эпилептиформная активность в задних отделах 	<ul style="list-style-type: none"> – Замедление основной активности; – Региональное замедление в левой затылочной области; – Региональная эпилептиформная активность в задних отделах, чаще в левой затылочной области 	<ul style="list-style-type: none"> – Основная активность в пределах возрастной нормы; – Региональное замедление в правой височной области; – Региональное замедление в левой височной области; – Бифронтальное замедление; – бипарието-темпорально-окулярное замедление; – Мультирегиональная эпилептиформная активность в правой затылочно-теменной области, в левой затылочно-теменной области; – Региональная эпилептиформная активность в левой височной области, в правой височной области, в правой лобной и центральной-лобной областях; – Латерализованные разряды 	<ul style="list-style-type: none"> – Основная активность в пределах возрастной нормы; – Региональное замедление в правой височной области; – Региональное замедление в левой височной области; – Бифронтальное замедление; – бипарието-темпорально-окулярное замедление; – Мультирегиональная эпилептиформная активность в правой затылочно-теменной области, в левой затылочно-теменной области; – Региональная эпилептиформная активность в правой височной области, в правой лобной и центральной-лобной областях; – Латерализованные разряды – бипарието-темпорально-окулярное замедление; – Мультирегиональная эпилептиформная активность в правой затылочно-теменной области, в левой затылочно-теменной области; – Региональная эпилептиформная активность в левой височной области, в правой височной области, в правой лобной и центральной-лобной областях; – Латерализованные разряды 	<ul style="list-style-type: none"> – Замедление основной активности; – Региональное замедление в левой затылочной области; – Региональная эпилептиформная активность в левой затылочной области; – диффузные пик-волновые разряды 	<ul style="list-style-type: none"> – Замедление основной активности; – Региональное замедление в левой затылочной области; – Региональная эпилептиформная активность в левой затылочной области; – диффузные пик-волновые разряды 	<ul style="list-style-type: none"> – Замедление основной активности; – Региональное замедление в левой затылочной области; – Региональная эпилептиформная активность в левой затылочной области; – диффузные пик-волновые разряды 	<ul style="list-style-type: none"> – Замедление основной активности; – Региональное замедление в левой затылочной области; – Региональная эпилептиформная активность в левой затылочной области; – диффузные пик-волновые разряды 	<ul style="list-style-type: none"> – Замедление основной активности; – Региональное замедление в левой затылочной области; – Региональная эпилептиформная активность в левой затылочной области; – диффузные пик-волновые разряды
АЭП	Не назначалась	<ul style="list-style-type: none"> 1. Вальпроат 30 мг/кг в сут. 2. Леветирацетам 30 мг/кг в сут. 	<ul style="list-style-type: none"> 1. Вальпроат 25 мг/кг в сут. 2. Леветирацетам 42 мг/кг в сут. 	<ul style="list-style-type: none"> 1. Вальпроат 30 мг/кг в сут. утром и вечером. 2. Этосуксимид 25 мг/кг в сут. 	<ul style="list-style-type: none"> 1. Леветирацетам 50 мг/кг в сут. 2. Фенобарбитал 25 мг+бромизовал+кофеин бензоат натрия+папаверина гидрохлорид+кальция глюконат(VУУ) по 1/2 табл. 2 раза в сут. 	<ul style="list-style-type: none"> 1. Леветирацетам 50 мг/кг в сут. 2. Фенобарбитал 25 мг+бромизовал+кофеин бензоат натрия+папаверина гидрохлорид+кальция глюконат(VУУ) по 1/2 табл. 2 раза в сут. 	<ul style="list-style-type: none"> 1. Леветирацетам 50 мг/кг в сут. 2. Фенобарбитал 25 мг+бромизовал+кофеин бензоат натрия+папаверина гидрохлорид+кальция глюконат(VУУ) по 1/2 табл. 2 раза в сут. 	<ul style="list-style-type: none"> 1. Леветирацетам 50 мг/кг в сут. 2. Фенобарбитал 25 мг+бромизовал+кофеин бензоат натрия+папаверина гидрохлорид+кальция глюконат(VУУ) по 1/2 табл. 2 раза в сут. 	<ul style="list-style-type: none"> 1. Леветирацетам 50 мг/кг в сут. 2. Фенобарбитал 25 мг+бромизовал+кофеин бензоат натрия+папаверина гидрохлорид+кальция глюконат(VУУ) по 1/2 табл. 2 раза в сут.
Эффективность АЭТ	100%	100%	100%	75%	50%	50%	50%	50%	50%
Возраст полного контроля над приступами с момента дебюта	2 года	1,5 года	5 лет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Динамика моторного, речевого и психического развития	Положительная, среднего темпа: после 2 лет самостоятельно ходит с атаксией	Положительная, медленная, минимальная: увереннее удерживает голову	Положительная, среднего темпа: после 2 лет самостоятельно ходит с атаксией	Положительная, среднего темпа: после 2 лет самостоятельно ходит с атаксией	Положительная, среднего темпа: после 2 лет самостоятельно ходит с атаксией	Положительная, среднего темпа: после 2 лет самостоятельно ходит с атаксией	Положительная, среднего темпа: после 2 лет самостоятельно ходит с атаксией	Положительная, среднего темпа: после 2 лет самостоятельно ходит с атаксией	Положительная, среднего темпа: после 2 лет самостоятельно ходит с атаксией

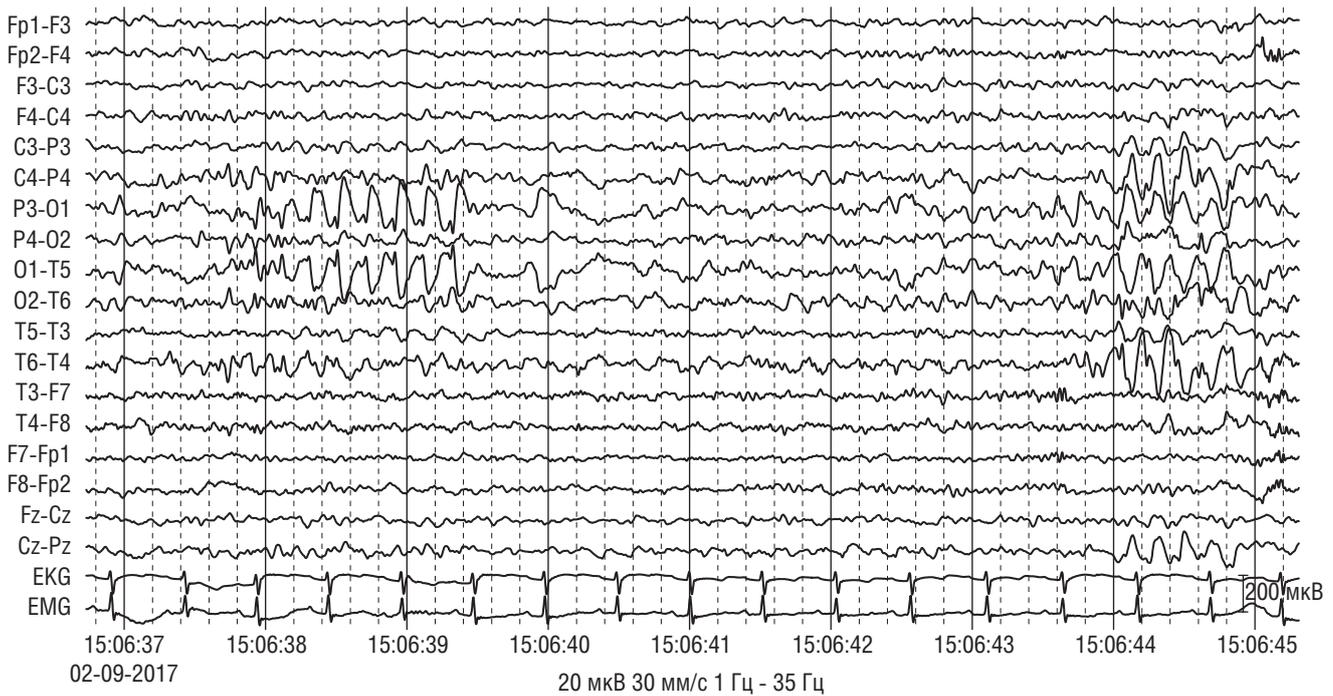


Рисунок 2 А. Видео-ЭЭГ-мониторинг пациентки Ж.Е.

В состоянии бодрствования регистрируется региональная эпилептиформная активность в структуре региональных замедлений, представленная независимо в левой затылочной и правой височно-затылочной областях.

Figure 2 A. Video-EEG monitoring of patient J.E.

In the awake EEG, regional epileptiform activity can be seen throughout the regional slowing segments; the epileptiform activities manifest independently in the left occipital and right temporal occipital areas.

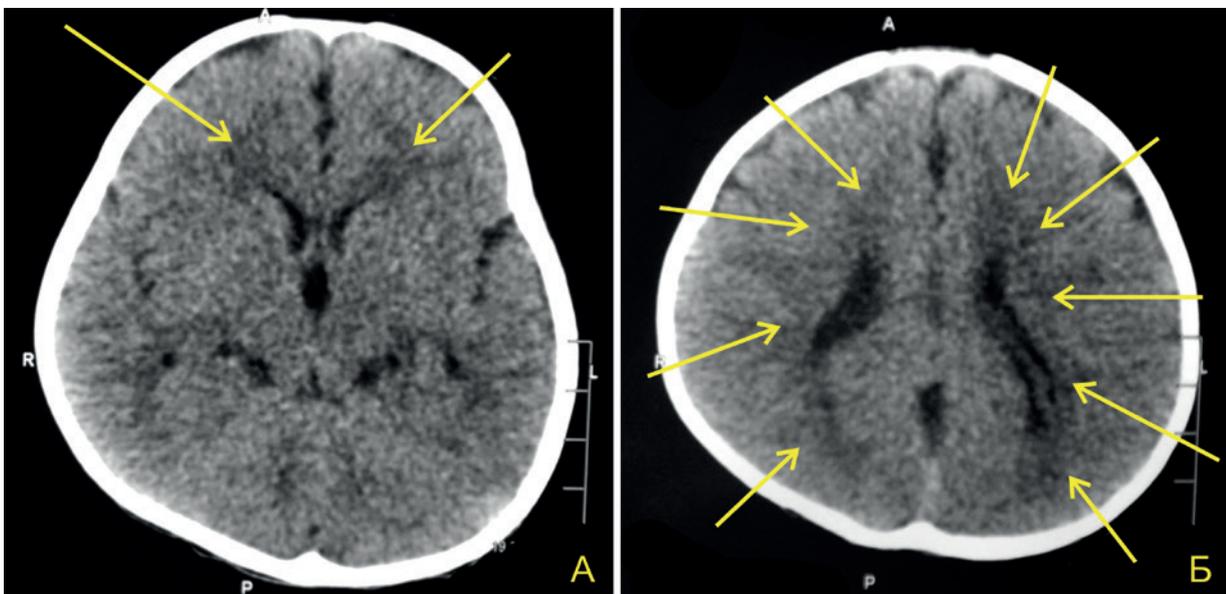


Рисунок 1. Компьютерная томография головного мозга пациентки Ж.Е.

А. Срез на уровне III желудочка. На томограмме определяется III желудочек, билатеральный размер которого находится в пределах нормы. У передних рогов боковых желудочков в белом веществе определяются гиподенсивные зоны (показано стрелками). Б. Срез на уровне боковых желудочков головного мозга, которые не расширены. Отмечается снижение плотности от белого вещества, преимущественно в перивентрикулярных областях (показано стрелками).

Figure 1. Brain computed tomography scans of patient J.E.

A. A CT slice at the level of the third ventricle. The ventricle has a normal bilateral size. There are hypo-intensive zones in the white matter of the anterior horns of both lateral ventricles. (indicated by arrows). B. The slice is made at the level of the lateral ventricles (not dilated). There are are zones of hypo-density in the white matter, mainly in the periventricular areas (indicated by arrows).

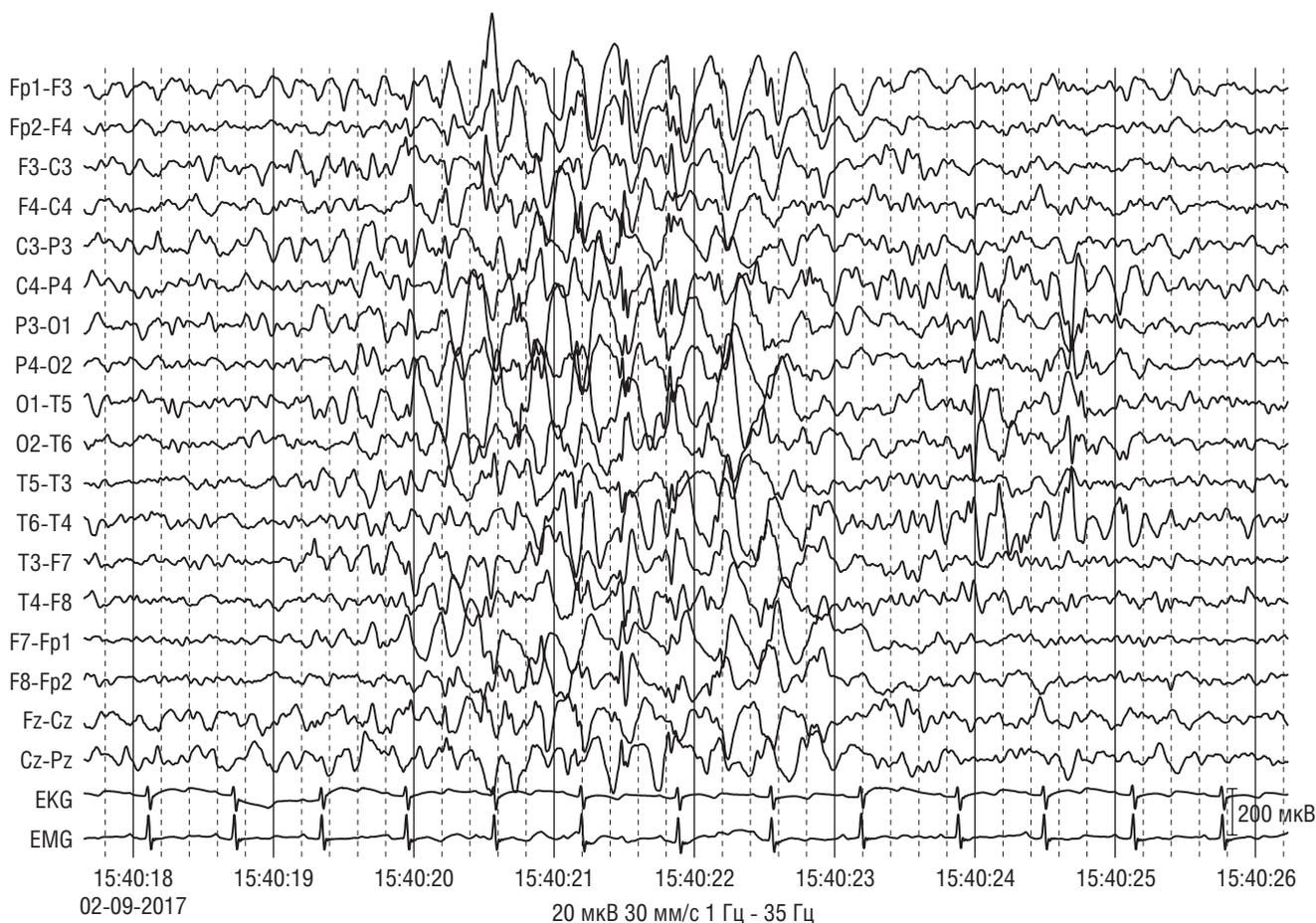


Рисунок 2 Б. Видео-ЭЭГ-мониторинг пациентки Ж.Е.

В ходе сна регистрируются диффузные разряды комплексов пик-волна, острая-медленная волна в сочетании с мультирегиональной эпилептиформной активностью.

Figure 2 B. Video-EEG monitoring of patient J.E.

In the sleep EEG, diffuse discharges of the peak-wave complexes and the acute-slow waves combined with the multiregional epileptiform activity are recorded.

Нейровизуализация головного мозга

В нашем исследовании наиболее часто встречалось расширение внутренних ликворных пространств (три пациента) и гипогинезия мозолистого тела (два пациента). Кроме того, выявлялись атрофические изменения головного мозга с расширением внутренних ликворных пространств, симметричные зоны перивентрикулярных изменений, киста промежуточно-го паруса (рис. 1 А, Б).

Электроэнцефалограмма (ЭЭГ)

В трех случаях отмечено замедление основной активности головного мозга. Региональное замедление наблюдалось во всех случаях, при этом наиболее устойчивые медленноволновые акцентуации выявлялись в задних отделах, а также бифронтально.

Региональная/мультирегиональная эпилептиформная активность выявлена у всех пациентов, в большинстве случаев отмечена в затылочных областях.

В трех случаях отмечены диффузные разряды комплексов пик-волна, острая-медленная волна различной степени билатеральной синхронизации (рис. 2 А, 2 Б, 3 А, 3 Б).

Эффективность антиэпилептических препаратов

Полный контроль над приступами достигнут у трех пациентов (60% случаев), два из них получают вальпроевую кислоту и леветирацетам, один пациент находится в ремиссии и не принимает антиэпилептическую терапию. У одного пациента с резистентными полиморфными приступами при назначенной комбинации вальпроевой кислоты с этосуксимидом стала наблюдаться положительная динамика в виде уменьшения частоты приступов на 75%. У второго пациента с резистентными полиморфными приступами при назначенной комбинации леветирацетам с фенобарбиталом также наблюдается положительная динамика: частота приступов уменьшилась на 50%.

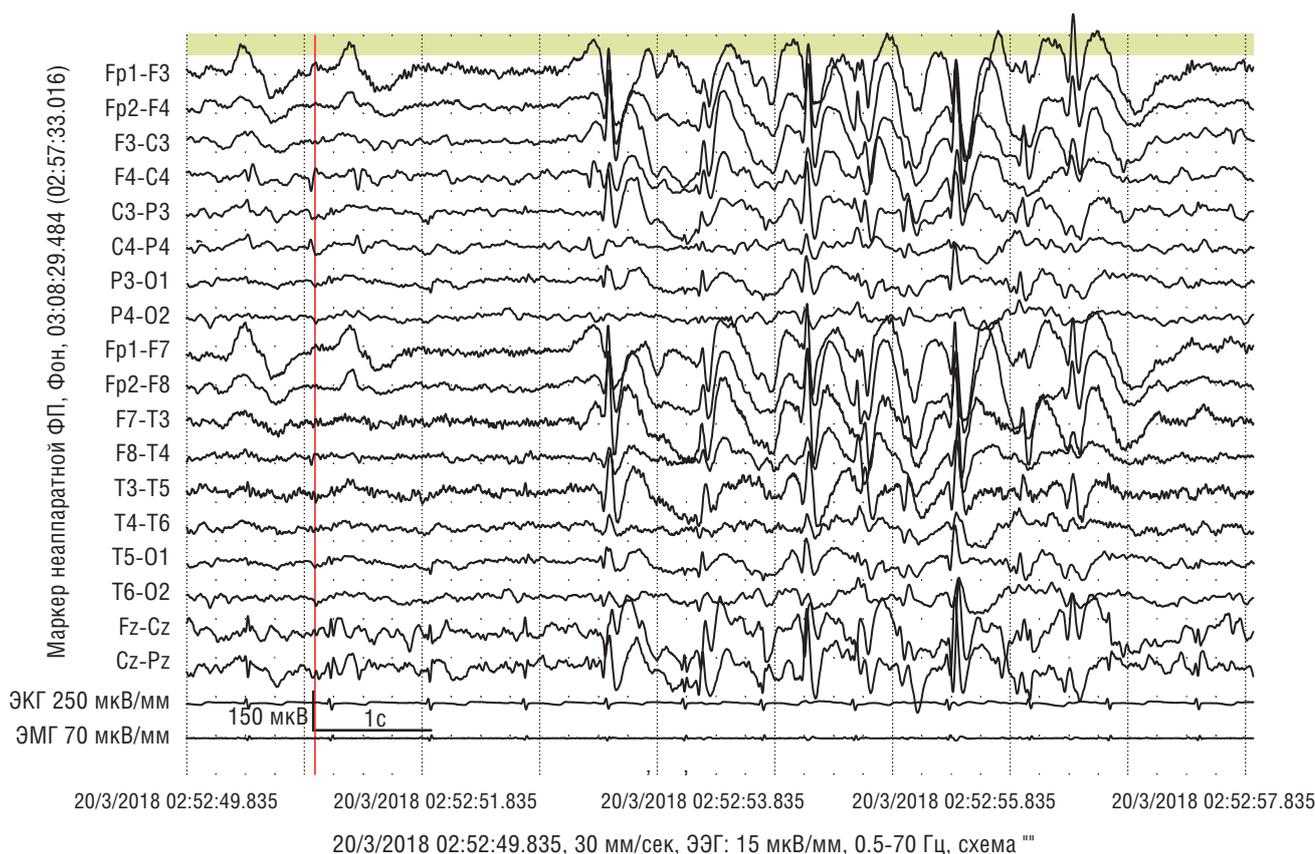


Рисунок 3 А. Видео-ЭЭГ-мониторинг пациентки П.Д.

В бодрствовании регистрируется региональная эпилептиформная активность в правой центральной области, а также диффузные разряды с высокой степенью билатеральной синхронизации медленных комплексов острая-медленная волна.

Figure 3 A. Video-EEG monitoring of patient P.D.

In the awake EEG, the regional epileptiform activity in the right central area, as well as diffuse discharges with a high degree of bilateral synchronization of the acute-slow wave complexes are recorded.

Обсуждение / Discussion

Во всех представленных нами случаях синдрома Вольфа-Хиршхорна присутствуют классические клинические проявления, описанные и другими авторами: ЗВУР; масса тела при рождении не более 3000 г; ранние нарушения развития головного мозга, которые клинически проявлялись умеренным уменьшением размеров черепа и головного мозга, задержкой моторного развития, диффузной мышечной гипотонией, атаксией, эпилептическими приступами, задержкой психического и речевого развития.

Совпадают с данными мировой литературы и фенотипические особенности наших пациентов, такие как: клювовидный нос; деформированные, низко расположенные ушные раковины; вертикальные складки кожи впереди ушных раковин; маленький рот с опущенными уголками, расщелины верхней губы и неба; деформации стоп; аномалии глазных яблок, вертикальные кожные складки у глаз.

По нашим данным и результатам других исследований, эпилепсия при синдроме Вольфа-Хиршхорна имеет свои особенности:

- высокая частота встречаемости эпилепсии у пациентов с СВХ (50-100% случаев);
- ранний дебют приступов (преимущественно на первом году жизни);
- характерны фебрильнопровоцируемые приступы;
- в клинической картине могут наблюдаться разные типы приступов, наиболее часто выявляются фокальные пароксизмы, в т.ч. и билатеральные тонико-клонические приступы; также характерны атипичные фебрильные приступы, реже отмечаются атипичные абсансы и эпилептические спазмы;
- эпилептические приступы частые, склонные к статусному течению;
- на ЭЭГ характерны замедление основной активности, региональные замедления (преимущественно в задних отделах, а также бифронтально), регио-

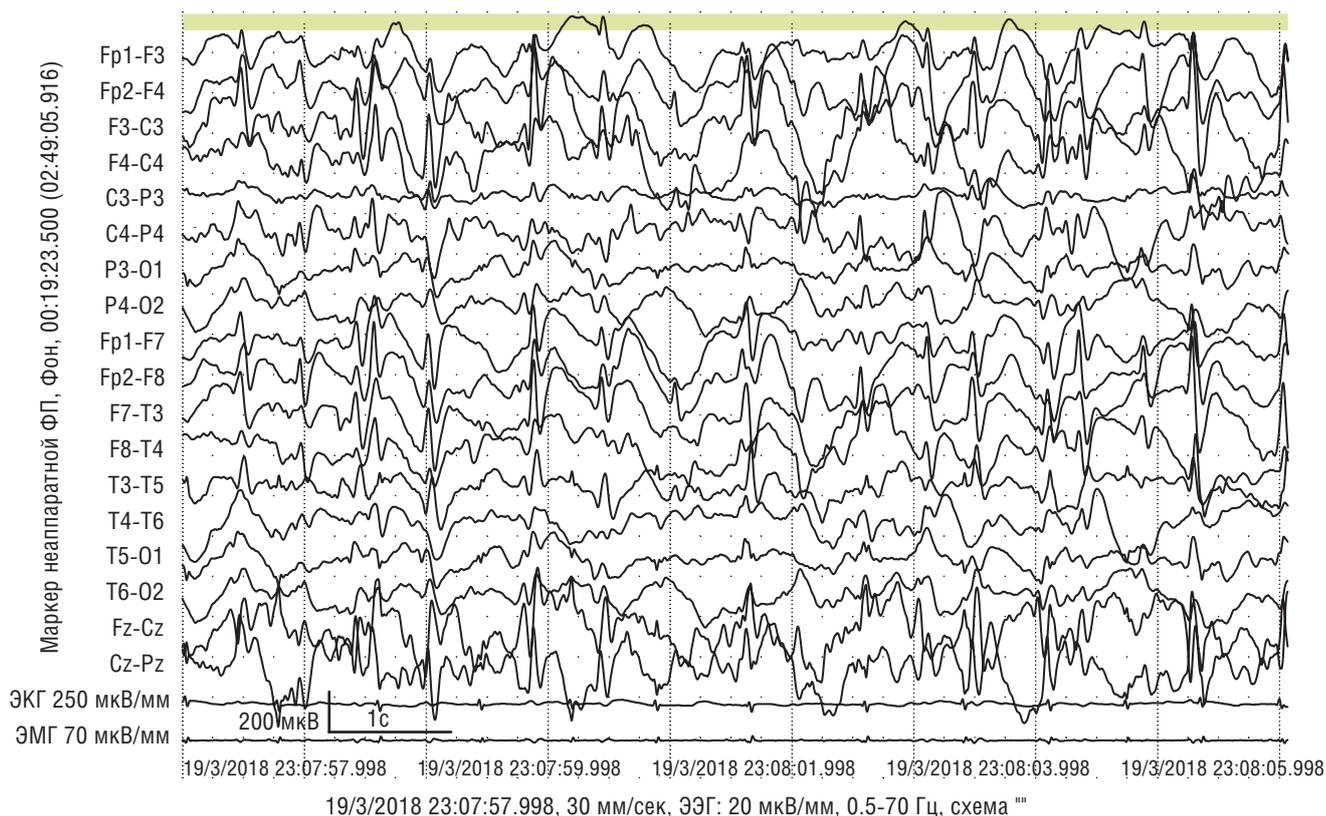


Рисунок 3 Б. Видео-ЭЭГ-мониторинг пациентки П.Д.

Во сне регистрируется мультирегиональная и диффузная эпилептиформная активность высокого индекса.

Figure 3 B. Video-EEG monitoring of patient P.D.

In the sleep EEG, the multiregional and diffuse epileptiform activity of a high index is recorded.

нальная/мультирегиональная эпилептиформная активность; более чем в 50% случаев наблюдается диффузная пик-волновая активность;

– высокая эффективность антиэпилептической терапии (80% случаев) при применении препаратов широкого спектра действия.

С учетом особенностей течения эпилепсии при СВХ можно сформулировать следующие рекомендации по ведению таких пациентов:

1. При установлении впервые диагноза «синдром Вольфа-Хиршхорна» – обязательное наблюдение невролога-эпилептолога с проведением продолженного видео-ЭЭГ-мониторинга с включением сна в динамике даже при отсутствии эпилептических приступов, особенно в раннем детском возрасте.

2. Контроль температуры тела у пациентов с СВХ. При гипертермии или лихорадке – назначение антипиретиков и физические методы борьбы с высокой температурой с целью уменьшения вероятности провокации приступов.

3. При возникновении первого приступа у пациентов с СВХ можно рекомендовать незамедлительное назначение длительной антиэпилептической терапии в связи с тем, что риск повторных приступов (возможно статусного течения) превышает 60%.

4. При возникновении эпилепсии у пациентов с СВХ с учетом большого спектра возможных типов приступов, как фокальных, так и генерализованных, и изменений на ЭЭГ, включая различные виды эпилептиформной активности (региональной, мультирегиональной и диффузной) необходимо тщательное уточнение анамнеза в ходе каждого контрольного приема и проведение видео-ЭЭГ-мониторинга в динамике (с целью исключения состояний мнимого благополучия и мнимого ухудшения).

5. С учетом высокой угрозы возникновения эпилептического статуса при эпилепсии, ассоциированной с СВХ, при возникновении генерализованных/билатеральных тонико-клонических или фокальных моторных приступов видится необходимым быстрое введение инъекционных форм таких препаратов как бензодиазепины, вальпроаты, леветирацетам (не дожидаясь развития непосредственно ЭС). Также родители данных пациентов должны быть информированы о необходимости, в случае начала приступа, незамедлительного вызова службы скорой помощи.

6. При подборе АЭП наиболее предпочтительны препараты широкого действия (вальпроаты, леветирацетам, топирамат). При присоединении атипичных абсансов эффективен в качестве добавочного препарата этосук-

симид. В крайне резистентных случаях, особенно при развитии длительных тяжелых приступов со статусным течением, оправдано назначение бензодиазепинов.

7. С учетом низкой эффективности и возможности аггравации псевдогенерализованных приступов и диффузной эпилептиформной активности на ЭЭГ применение карбамазепина, окскарбазепина и гедантоинов должно быть ограничено.

8. Отмечается хороший эффект в отношении приступов при назначении АЭП у большинства пациентов с эпилепсией при СВХ. Однако, по данным литературы и по нашим наблюдениям, полной ремиссии приступов удается добиться, как правило, при применении политерапии. В связи с этим целесообразно в резистентных случаях при подборе АЭП не ограничиваться принципом монотерапии (то есть последовательная сменяемость одного препарата на другой), а достаточно быстро переходить к политерапии.

Литература/References:

1. Cooper H., Hirschorn K. Apparent deletion of short arms of one chromosome (4 or 5) in a child with defects of midline fusion. *Mammalian ChromNwsl.* 1961; 4: 14.
2. Hirschhorn K., Cooper H. L., Firschein I. L. Deletion of short arms of chromosome 4-5 in a child with defects of midline fusion. *Human genetik.* 1961; 1 (5): 479-82. PMID 5895684.
3. Wolf U., Reinwein H., Porsch R., Schröter R., Baitsch H. Deficiency on the short arms of a chromosome No. 4. *Human genetik* (in German). 1965; 1 (5): 397-413.
4. Battaglia A., Guerrini R. Chromosomal disorders associated with epilepsy. *Epileptic Disord.* 2005 Sep; 7 (3): 181-92.
5. Battaglia A., Carey J. C., Wright T.J. Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *Adv Pediatr.* 2001; 48: 75-113.
6. Guthrie R. D., Aase J. M., Asper A. C., Smith D. W. The 4p-syndrome. A clinically recognizable chromosomal deletion syndrome. *Am J Dis Child.* 1971 Nov; 122 (5): 421-5.
7. Centerwall W. R., Thompson W. P., Allen I. E., Fobes C. D. Translocation 4p-syndrome. *Am J Dis Child.* 1975; 129: 366-70.
8. De Grouchy J., Turleau C. *Clinical atlas of human chromosomes.* 2nd ed. New York: John Wiley. 1984.
9. Stengel-Rutkowski S., Warkotsch A., Schimanek P., Stene J. Familial Wolf's syndrome with a hidden 4p deletion by translocation of an 8p segment. Unbalanced inheritance from a maternal translocation (4; 8) (p15.3; p22). Case report, review and risk estimates. *Clin Genet.* 1984; 25: 500-21.
10. Reid E., Morrison N., Barron L., Boyd E., Cooke A., Fielding D., Tolmie J. L. Familial Wolf-Hirschhorn syndrome resulting from a cryptic translocation: a clinical and molecular study. *J Med Genet.* 1996 Mar; 33 (3): 197-202.
11. Kanazawa O., Irie N., Kawai I. Epileptic seizures in the 4p-syndrome: report of two cases. *Jpn J Psychiatry Neurol.* 1991 Sep; 45 (3): 653-9.
12. Ho K. S., Markham L. M., Twede H., Lortz A., Olson L. M., Sheng X., Weng C., Wassman E. R. 3rd, Newcomb T., Wassman E. R., Carey J. C., Battaglia A. A survey of antiepileptic drug responses identifies drugs with potential efficacy for seizure control in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Epilepsy Behav.* 2018 Apr; 81: 55-61. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.12.008. Epub 2018 Mar 20.
13. Blanco-Lago R., Malaga-Dieguez I., Granizo-Martinez J.J., Carrera-Garcia L., Barruz-Galian P., Lapunzina P., Nevado-Blanco J. En Representacion Del Grupo Colaborativo Para El Estudio Del Sindrome de Wolf-Hirschhorn ERDGCPEEDSW. Wolf-Hirschhorn syndrome. Description of a Spanish cohort of 51 cases and a literature review. *Rev Neurol.* 2017 May 1; 64 (9): 393-400.
14. Battaglia A., Brothman A. R., Carey J. C., Cederholm P., Viskochil D. H., Galasso C. Natural history of Wolf-Hirschhorn syndrome: experience with 15 cases. *Pediatrics* 1999; 103: 830-6.
15. Ogle R., Sillence D. O., Merrick A. et al. The Wolf-Hirschhorn syndrome in adulthood: evaluation of a 24-year-old man with a rec(4) chromosome. *Am J Med Genet.* 1996; 65: 124-7.
16. Sgrò V., Riva E., Canevini M. P. et al. 4p-syndrome: a chromosomal disorder associated with a particular EEG pattern. *Epilepsia.* 1995; 36: 1206-14.
17. Righini A., Ciosci R., Selicorni A., Bianchini E., Parazzini C., Zollino M., Lodi M., Triulzi F. Brain Magnetic Resonance Imaging in Wolf-Hirschhorn Syndrome. *Neuropediatrics.* 2007; 38 (1): 25-28. DOI: 10.1055/s-2007-981685.

Заключение / Conclusion

Раннее установление синдрома Вольфа-Хиршхорна может помочь в правильном решении различных медицинских проблем, а также в проведении адекватной терапии детей, страдающих данным синдромом.

Необходима точная верификация типов приступов и установление конкретного эпилептического синдрома у детей с хромосомной патологией. Анализ фенотипа эпилепсии и сопоставление его с видом хромосомной аномалии позволит выбрать оптимальную антиэпилептическую терапию в отношении купирования приступов и эпилептиформной активности на ЭЭГ, что объективно сможет улучшить качество жизни пациентов и способствовать прогрессу моторного, речевого и психического развития у детей с эпилепсией и генетическими заболеваниями.

Сведения об авторах:

Миронов Михаил Борисович – к.м.н., заведующий лабораторией видео-ЭЭГ-мониторинга Медицинского центра детской неврологии и педиатрии. E-mail: mironovmb@mail.ru.

Чебаненко Наталья Владимировна – к.м.н., заведующая отделением общей психоневрологии, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗ г. Москвы. E-mail: nataqwe@yandex.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7231-0249>.

Айвазян Сергей Оганесович – к.м.н., ведущий научный сотрудник научного отдела ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ г. Москвы»; Медицинский центр «Невромед». Тел.: +7(495)7309847 (48, 52, 54). E-mail: soayvaz@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9363-8836>; Scopus Author ID: 35773251400.

Владиминова Светлана Анатольевна – врач-невролог Центра современной медицины. E-mail: svetlichok_74@mail.ru.

Осипова Карина Вартановна – к.м.н., заведующая психоневрологическим отделением, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ г. Москвы». Тел. +7 (499) 730-98-47. E-mail: sagamonyanc@mail.ru.

Бурд Сергей Георгиевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебно-го факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. Тел.: +7(901)5481785. E-mail: burds@yandex.ru.

Рублева Юлия Владимировна – к.м.н., заведующая 1-м неврологическим отделением, ФГБУ «Федеральный центр цереброваскулярной патологии и инсульта» Минздрава России; кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ.

Красильщикова Татьяна Михайловна – ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ. E-mail: mironovmb@mail.ru.

Быченко Владимир Геннадьевич – к.м.н., заведующий отделением лучевой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. E-mail: vbychenko@yandex.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1459-4124>; Scopus Author ID: 57200073130.

About the authors:

Mikhail B. Mironov – MD, PhD, Head of the Laboratory of Video-EEG Monitoring, Medical Center for Pediatric Neurology and Pediatrics. E-mail: mironovmb@mail.ru.

Natalya V. Chebanenko – MD, PhD, Head, Department of General Psychoneurology, St. Luka's Clinical Research Center for Children. E-mail: nataqwe@yandex.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7231-0249>.

Sergey O. Ayvazyan – MD, PhD, St. Luka's Research & Practical Center for Specialized Medical Care for Children, Moscow Department of Healthcare. Тел.: +7(495)7309847 (48, 52, 54); "Nevromed" Medical Center. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9363-8836>; Scopus Author ID: 35773251400.

Svetlana A. Vladimirova – MD, Neurologist at the Center for Advanced Medicine. E-mail: svetlichok_74@mail.ru.

Karina V. Osipova – MD, PhD, Head, Department of Psychoneurology, GBUZ Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children, Moscow. E-mail: sagamonyanc@mail.ru.

Sergey G. Burd – MD, PhD, Professor at the Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: burds@yandex.ru.

Yulia V. Rubleva – MD, PhD, Head, First Department of Neurology, Federal Center for Cerebrovascular Pathology and Stroke; Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: julia2105@rambler.ru.

Tatyana M. Krasilshchikova – Assistant, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Vladimir G. Bychenko – MD, PhD, Head, Department of Diagnostic Radiology, Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Тел.: +7(495)438-76-47. E-mail: vbychenko@yandex.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1459-4124>; Scopus Author ID: 57200073130.

Защитите будущее ваших пациентов с помощью VNS-терапии



Генератор импульсов работает круглосуточно, посылая **электрические импульсы** через равномерные интервалы времени в мозг по левому блуждающему нерву (n. vagus), проходящему в области шеи.

VNS-терапия это:

- Дополнительная терапия фокальных и генерализованных приступов
- Подходит детям и взрослым
- Имплантируется в ходе простой и непродолжительной процедуры
- Доказанная эффективность и безопасность
- Легкость соблюдения предписанного режима терапии

VNS-терапия рекомендована в качестве дополнительной терапии для снижения частоты приступов у детей и взрослых с ФРЭ, которым не подходит резекционная хирургия

При применении VNS-терапии у пациентов отмечается:

- Улучшение контроля приступов, результаты лучше при более раннем начале терапии
- Устойчивое снижение частоты приступов
- Значительное снижение тяжести приступов и уменьшение времени восстановления после приступа
- Существенное улучшение качества жизни

Успешный опыт применения:



100,000

пациентов с VNS стимуляторами

Уполномоченный представитель производителя в России:

ООО «СОРИН ГРУП РУС»
123458, Россия, г. Москва
Маршала Прошлякова ул., 30
Тел: +7.495.228.05.54

www.VNSTherapy.com

Применение функциональной гемисферотомии в лечении фармакорезистентной эпилепсии: клинический случай

Суфианов А. А.¹, Дениэл Р. Т.², Стефанов С. Ж.¹, Суфианова Г. З.³, Орлов А. С.¹, Чуркин С. В.¹, Костарев С. И.¹, Мирхайдаров С. В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр нейрохирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. 4 км. Червишевского тракта, д. 5, г. Тюмень 625032, Россия)

² Университетская клиника Лозанны, Швейцария

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» (ул. Одесская, д. 54, г. Тюмень 625023, Россия)

Для контактов: Суфианов Альберт Акрамович, e-mail: Sufianov@gmail.com.

Резюме

Несмотря на то что в структуре причин симптоматической эпилепсии гемиатрофия головного мозга находится не на лидирующих позициях, актуальность данной проблемы остается высокой и представляет собой практический интерес для неврологов и нейрохирургов России. В данной статье описывается пример успешного хирургического лечения синдрома Дайка-Давыдов-Массона. Проведенная пациентке функциональная гемисферотомия позволила добиться значительного уменьшения частоты и силы эпилептических приступов. Данный клинический пример наглядно показывает высокую эффективность функциональной гемисферотомии у пациентки 22 лет и позволяет надеяться на еще более высокие результаты при проведении функциональной гемисферотомии в раннем детском возрасте.

Ключевые слова

Синдром Дайка-Давидов-Массона, церебральная гемиатрофия, фармакорезистентная эпилепсия, функциональная гемисферотомия.

Статья поступила: 26.10.2018 г.; в доработанном виде: 22.11.2018 г.; принята к печати: 17.12.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Суфианов А. А., Дениэл Р. Т., Стефанов С. Ж., Суфианова Г. З., Орлов А. С., Чуркин С. В., Костарев С. И., Мирхайдаров С. В. Применение функциональной гемисферотомии в лечении фармакорезистентной эпилепсии: клинический случай. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018; 10 (4): 054-060. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.4.054-060.

Functional hemispherotomy in the treatment of drug-resistant epilepsy: a clinical case

Sufianov A. A.¹, Deniel R. T., Stefanov S. Zh.¹, Sufianova G. Z.³, Orlov A. S.¹, Churkin S. V.¹, Kostarev S. I.¹, Mirkhaydarov S. V.¹

¹ Federal Center of Neurosurgery (5 Chervishevsky tract 4 km. Str., Tyumen 625032, Russia)

² University Hospital of Lausanne (Rue du Bugnon 21 CH-1011 Lausanne, Vaud, Suisse)

³ Tyumen State Medical University (54 Odesskaja Str., Tyumen 625023, Russia)

Corresponding author: Albert A. Sufianov, e-mail: Sufianov@gmail.com.

Summary

Though brain hemiatrophy is not among the leading causes of symptomatic epilepsy, the problem remains important and is of great practical interest to neurologists and neurosurgeons in Russia. In this article, we present an example of successful surgical treatment of Dyke-Davidoff-Masson syndrome. Here, functional hemispherotomy was performed in a 22 years old female patient; as a result, the occurrence and intensity of epileptic seizures decreased. This clinical case provides hope for this procedure to show even better results if performed in early childhood.

Key words

Dyke-Davidoff-Masson syndrome (DDMS), Cerebral hemiatrophy, Drug-resistant epilepsy, functional hemispherectomy.

Received: 26.10.2018; **in the revised form:** 22.11.2018; **accepted:** 17.12.2018.

Conflict of interests

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Sufianov A. A., Deniel R. T., Stefanov S. Zh., Sufianova G. Z., Orlov A. S., Churkin S. V., Kostarev S. I., Mirkhaydarov S. V. Functional hemispherotomy in the treatment of drug-resistant epilepsy: a clinical case. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2018; 10 (4): 054-060 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.4.054-060.

Введение / Introduction

В российской медицинской литературе примеры описания и лечения синдрома Дайка-Давидофф-Массона встречаются довольно редко. В связи с этим приведенный ниже случай диагностики и разбор хирургической техники лечения гемиатрофии головного мозга на его примере представляет собой высокий практический интерес.

Целью написания данной статьи был анализ литературы, посвященной гемисферотомиям головного мозга при фармакорезистентной эпилепсии, а также предоставление собственного опыта лечения фармакорезистентной эпилепсии, сопряженной с церебральной гемиатрофией.

Представляем случай успешного лечения пациентки с резистентной к терапии эпилепсией путем функциональной гемисферотомии из собственной практики.

Клинический случай / Case study

Пациентка М., 22 года, находилась на стационарном лечении в ФГБУ «ФЦН» г. Тюмень с 14.05.2014 по 02.06.2014 г. Обратилась пациентка в ФГБУ «ФЦН» г. Тюмень с жалобами на частые клонические приступы в правых верхних и нижних конечностях при сохранном сознании с последующей генерализацией приступа. Больна пациентка с 2,5 лет. В тот момент приступы имели характер «Джексоновского марша» до 10 раз в сутки. За-

тем присоединились ночные вторично-генерализованные судорожные приступы. В терапии пациентки использовалось большое количество антиэпилептических препаратов (АЭП) в различных комбинациях и схемах: карбамазепин, ламотриджин, топирамат и др. Эффекта от проводимой терапии пациентка не отмечала.

Несмотря на то, что на момент госпитализации пациентка принимала окскарбазепин 1200 мг в сут., леветирацетам 2000 мг в сут., лакосамид 300 мг в сут., эпилептические приступы сохранялись с прежней частотой.

При поступлении пациентка находилась в ясном сознании, была адекватна и доступна вербальному контакту. Отмечались нарушение когнитивных функций и задержка умственного развития пациентки.

Менингеальных знаков и признаков повреждения ЧМН не определялось. Неврологическая картина двигательных нарушений была более выраженной и характеризовалась правосторонним центральным умеренным гемипарезом. Также отчетливо определялись патологические разгибательные рефлексы справа, тогда как слева данных патологических изменений не было выявлено.

При дообследовании пациентки использовались следующие методики: МРТ головного мозга и продолженный видео-ЭЭГ-мониторинг.

При МРТ головного мозга от 15.05.2014 г. (рис. 1) на серии FLAIR, T1- и T2- взвешенных томограмм го-

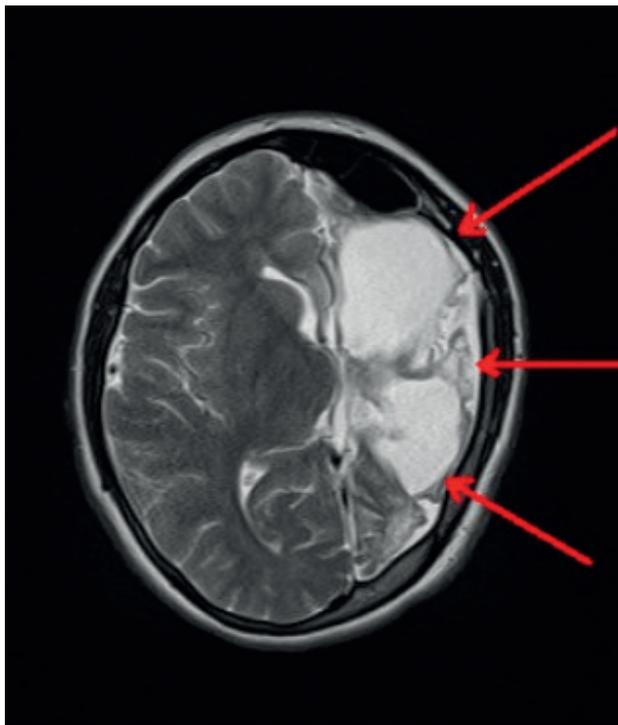


Рисунок 1. МРТ головного мозга.

Определяются следующие особенности: признаки кистозно-атрофической перестройки левого полушария головного мозга (показано стрелками); увеличение толщины костей свода черепа на стороне поражения.

Figure 1. Brain MRI scan.

The following changes are found: cystic atrophic rearrangement of the left cerebral hemispheres (denoted by arrows); cranial vault bone thickening on the side of the lesion.

лового мозга определялись следующие особенности: левое полушарие головного мозга с признаками кистозно-атрофической перестройки с частичным сохранением архитектоники в медианных отделах левой затылочной лобной и теменной долей; правое полушарие развито правильно. Дифференциация серого и белого вещества сохранена. Отмечается компенсаторное расширение лобной пазухи слева.

При продолженном видео-ЭЭГ-мониторинге от 16.05.2014 (рис. 2 а) были определены следующие изменения:

– На протяжении записи отмечалось наличие региональных изменений ритмики мозга в виде интермиттирующего регионального замедления до тета-, дельта-диапазона, в отведениях от задних отделов левого полушария (левая теменно-задневисочно-затылочная область), с включением в структуру замедления периодических одиночных и сгруппированных разрядов эпилептиформной активности, типа «пик-волна».

Зафиксирован иктальный паттерн: вспышки деформированных комплексов острая-медленная волна, острых волн в лобно-центрально-височных отведениях

слева, с распространением по правым отведениям, сопровождающихся клинически моторным фокальным Джексоновским приступом в правой руке.

По результатам всех вышеупомянутых исследований пациентке был выставлен диагноз: «церебральная гемиатрофия. Умеренный правосторонний центральный гемипарез. Симптоматическая лобно-височная эпилепсия, ежедневные простые фокальные моторные приступы, вторично-генерализованные приступы. Фармакорезистентная форма».

В ФГБУ «ФЦН» г. Тюмень 24.05.2014 г. выполнена функциональная гемисферотомия слева (хирург – проф. А. А. Суфианов). Произведен дугообразный разрез кожи и мягких тканей основанием к уху. Кожно-апоневротический лоскут откинут. С помощью краниотома из 4 фрезевых отверстий произведена теменно-височная краниотомия. Дальнейшие манипуляции производились с помощью операционного микроскопа. Выполнен дугообразный разрез твердой мозговой оболочки, лоскут ТМО был откинут к средней линии.

Дальнейшая операционная техника, выбранная в данном случае, включала в себя три этапа [1,2]:

1. **Формирование инфраинсулярного окна (рис. 3 а).** Верхняя височная извилина была резецирована с помощью биполярной коагуляции и аспиратора кпереди и медиально. Затем из глубины циркулярной цистерны по направлению к желудочку было рассечено белое вещество. Боковой желудочек вскрыт, визуализированы: сосудистое сплетение, гипокамп и миндалевидное тело. Следующим шагом была выполнена резекция миндалевидного тела.

2. **Формирование супраинсулярного окна (рис. 3 б).** С этой целью проведен дугообразный разрез лобно-теменной покрышечной коры параллельно Сильвиевой щели. Затем разрез был углублен в белое вещество до циркулярной цистерны. Проведена энцефалотомия перпендикулярно поверхности островка по направлению к боковому желудочку до границы инфраинсулярного окна. Таким образом, сформирована «С-образная» энцефалотомия и вскрыт боковой желудочек (рис. 3 в). Из просвета тела бокового желудочка в проекции мозолистого тела наложен вертикальный разрез, перпендикулярно предполагаемой колозотомии. Вскрыта перикалезная цистерна и верифицирован А2 сегмент ПМА [3]. Изнутри бокового желудочка произведена колозотомия. Лобно-базальная кора была разобщена в коронарной плоскости параллельно краю большого крыла основной кости.

3. **Резекция островка (рис. 3 г).** Островковая кора была резецирована аспиратором в межсосудистой зоне.

Таким образом, были разобщены все волокна, соединяющие полушария головного мозга между собой.

Послеоперационный период проходил без инфекционных и общехирургических осложнений. Неврологический статус остался неизменным в сравнении с предоперационным уровнем. Пациентка

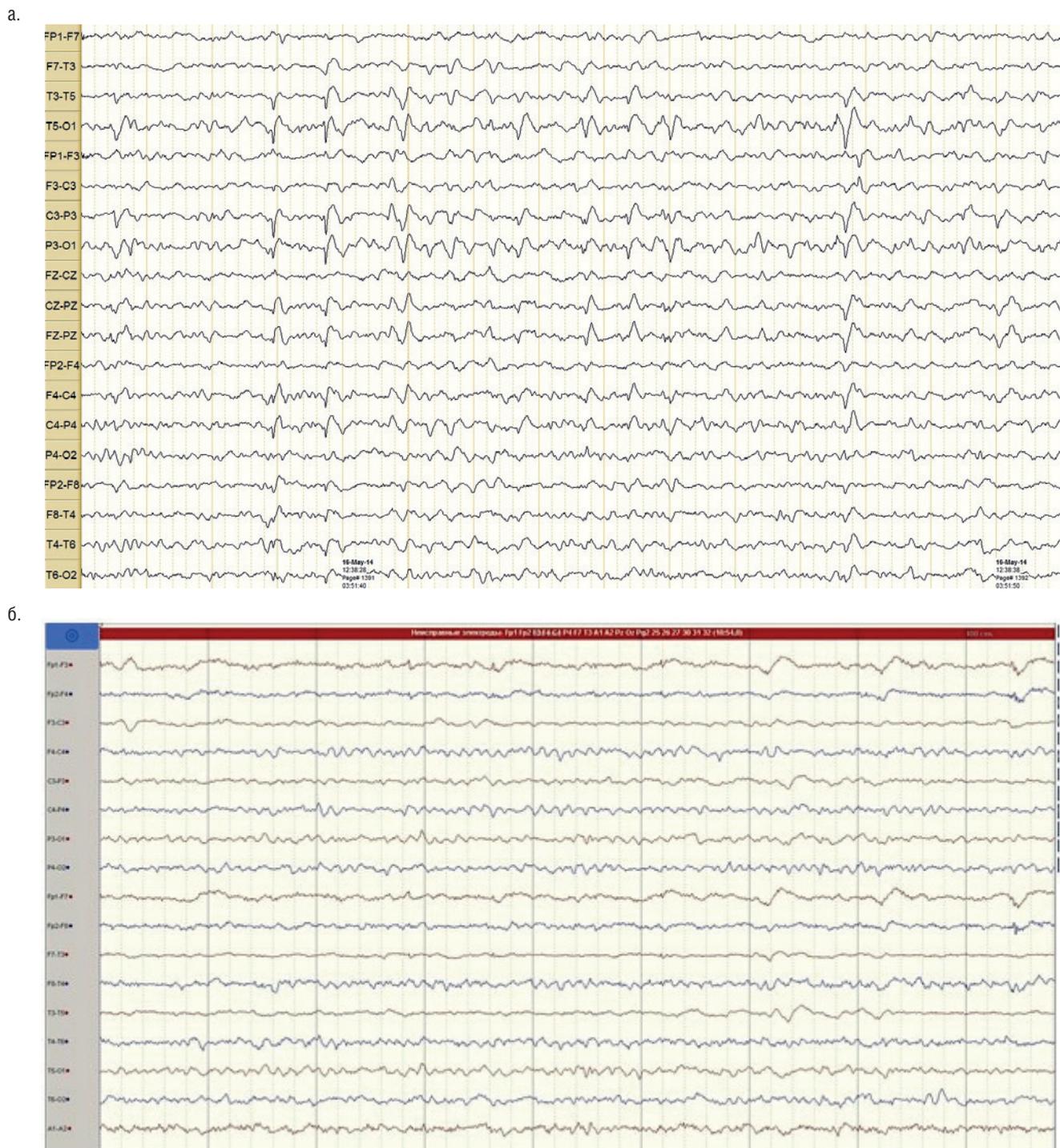


Рисунок 2. Фрагменты ЭЭГ-мониторинга, содержащие интериктальную эпилептиформную активность.

а – в дооперационном периоде: патологические паттерны определяются в кистозно-атрофически измененном левом полушарии; **б** – в послеоперационном периоде: отмечается снижение амплитуды эпилептиформных графоэлементов и уменьшение индекса эпилептиформной активности.

Figure 2. Fragments of EEG records containing interictal epileptiform activity.

a – in the preoperative period: pathological patterns are identified in the left hemisphere modified by cystic atrophic changes; **b** – in the postoperative period: a decrease in the amplitude of epileptiform graphic elements and a decrease in the epileptiform index activity are noted.

была выписана в удовлетворительном состоянии 02.06.2014.

При контрольном осмотре пациентки (18.06.2014) отмечалась отечность области опера-

ционного вмешательства. В неврологическом статусе наблюдался правосторонний гемипарез, не изменившийся в сравнении с дооперационным уровнем. На момент осмотра эпилептических при-

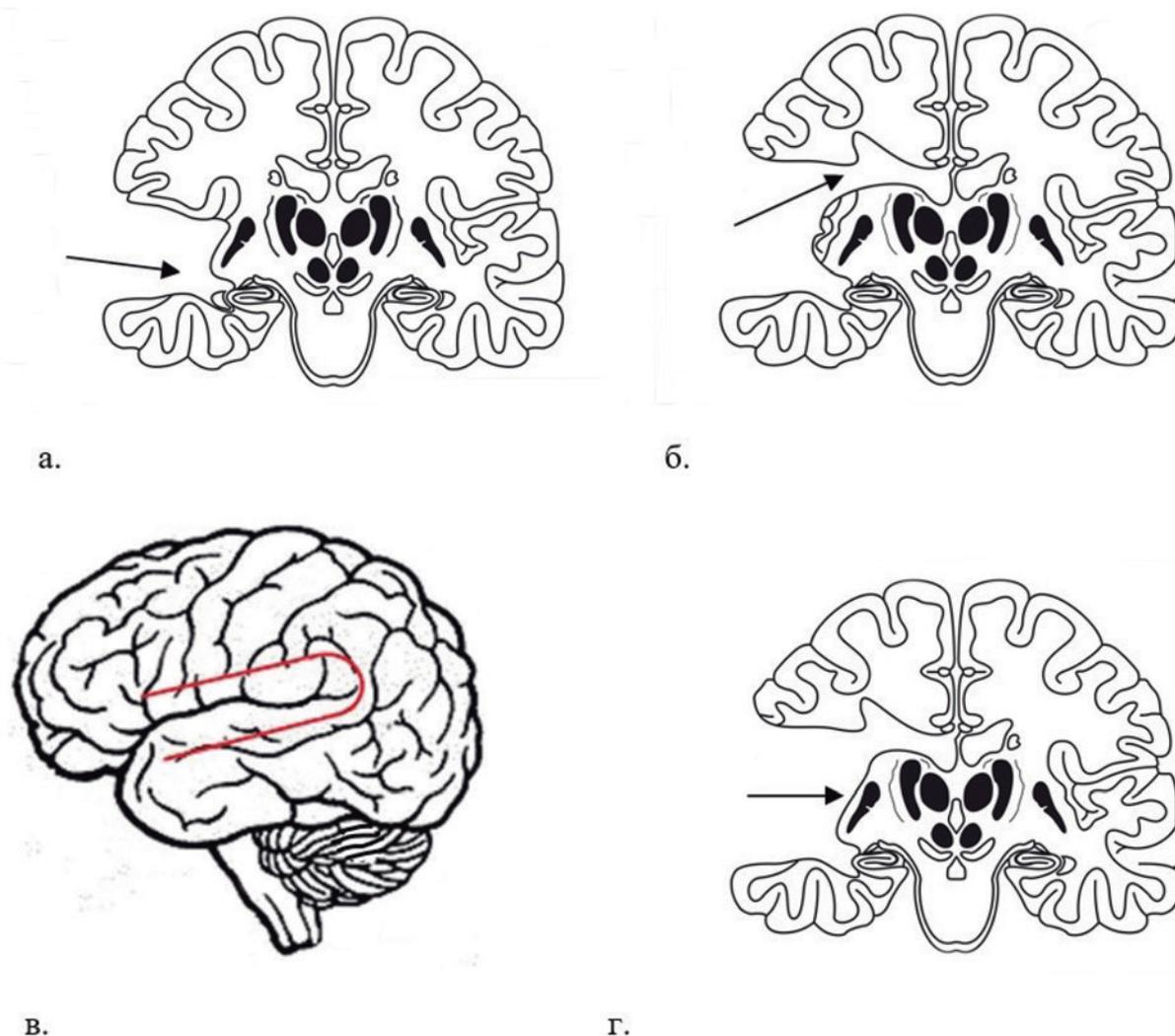


Рисунок 3. Схематичный пошаговый алгоритм выполнения функциональной гемисферотомии.

а – сформировано инфраинсулярное окно; **б** – сформировано супраинсулярное окно; **в** – проекция «С-образной» энцефалотомии; **г** – выполнена резекция островковой коры.

Figure 3. Schematic presentation of the step-by-step algorithm for functional hemispherotomy.

a – an infra-insular window formed; **b** – supra-insular window formed; **v** – projection of “C-shaped” encephalotomy; **g** – resection of the insular cortex performed.

ступов пациентка не отмечала. В терапии пациентка использовала окскарбазепин 1200 мг в сут., левитирацетам 2000 мг в сут., лакосамид 300 мг в сут. Продолженный видео-ЭЭГ-мониторинг (рис. 2 б) выявил следующие особенности: биоэлектрическая активность головного мозга с легким замедлением основной активности; регистрируется угнетение основных ритмов (альфа-, бета-) над левой гемисферой; в фазу пассивного бодрствования регистрируется региональная эпилептиформная активность в левой заднелобно-височно-теменной области (под электродом F3, F7, C3, T3, T5) в виде интермиттирующего регионального замедления в ритме тета-, дельта- амплитудой до 70 мкВ периодически с распространением в правую гемисферу в лобно-височно-теменные отведения. В фазу пассивного бодрствования индекс эпилептиформной активности составил менее 1%.

В сравнении с дооперационными ЭЭГ-данными отмечалась положительная динамика в виде снижения амплитуды эпилептиформных графоэлементов и уменьшения индекса эпилептиформной активности.

При повторном контрольном осмотре (12.05.2015) пациентка предъявила жалобы на фокальные приступы в виде клоний в правых конечностях, с дальнейшим развитием сложного фокального приступа (в виде амбулаторных автоматизмов) с частотой до 2 в месяц. В неврологическом статусе неизменным остается правосторонний гемипарез. В терапии пациентка использовала на момент осмотра окскарбазепин 1200 мг в сут., лакосамид 400 мг в сут. и вальпроевую кислоту 2000 мг в сут.

Обсуждение / Discussion

Наиболее эффективным диагностическим методом при гемиатрофии головного мозга является

МРТ. Она позволяет выявить изменения паренхимы и некоторые характерные изменения черепа. К наиболее часто встречаемым изменениям паренхимы головного мозга относят выраженные кистозно-атрофические изменения пораженного полушария с частичным либо полным нарушением анатомической структуры полушария. К изменениям костных структур относят увеличение толщины костей свода черепа на стороне атрофии головного мозга, повышенную воздушность ячеек сосцевидного отростка, увеличение высоты пирамиды височной кости на стороне поражения. Несколько реже определяется уменьшение размеров средней черепной ямки [4].

В диагностике симптоматической эпилепсии, сопряженной с гемиатрофией, не меньшее значение имеет длительный ЭЭГ-мониторинг. Эта методика позволяет достоверно подтвердить расположение эпилептогенного очага в атрофичном полушарии.

Клиническая картина в большинстве случаев характеризуется глубоким гемипарезом на стороне, противоположной атрофичному полушарию, отставанием в психомоторном развитии и тяжелой эпилепсией с различными типами приступов.

Только в совокупности все вышеуказанные данные позволяют нейрохирургу и эпилептологу задуматься о проведении функциональной гемисферотомии [14].

В 1928 г. У. Э. Денди [5,6] впервые описал технику анатомической гемисферэктомии. Разработанные методики имели успех и частота проведения операции росла. Однако в 1960-е гг. появились первые данные о развитии поздних осложнений. Наиболее распространенными осложнениями были поверхностный гемосидероз [6] головного мозга и гидроцефалия, развитие которых приводило к высокой смертности от повторяющихся кровоизлияний и осложнений гидроцефалии.

Безусловным фактом оставалось то, что основной причиной данных осложнений была полость больших размеров, остающаяся после резекции той или иной части головного мозга. В 1974 г. Расмуссен и Виллемур предложили новый метод резекции, названный функциональной гемисферотомией [7-9]. Этот метод был решением основной причины осложнений, так как обеспечивал полное функциональное разобщение полушарий при сохранении макроанатомических структур головного мозга на дооперационном уровне. Предложенная Расмуссеном и Виллемуром хирургическая техника стала основой современной функциональной гемисферотомии.

Литература:

1. Baltuch G. H., Villemure J. G. Operative Techniques in Epilepsy Surgery. *Acta Neurochirurgica*. 2010 Jun; 124:138.
2. Villemure J. G., Mascott C. R. Peri-insular hemispherotomy: surgical principles and anatomy. *Neurosurgery*. 1995 Nov; 37 (5): 975-81.
3. Daniel R.T., Villemure J. G. Peri-insular hemispherotomy: Potential pit-falls and complication avoidance. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2003; 8: 23-27.
4. Sean M. L. Hemispherectomy in the treatment of seizures: a review. *Transl Pediatr*. 2014 Jul; 3 (3): 208-217.

Несмотря на то, что методики оперативного лечения разработаны около 50 лет назад, в современной России оперативная активность при гемиатрофии головного мозга и сопряженной с ней фармакорезистентной эпилепсией низка. В Российской медицинской литературе крайне мало работ, посвященных хирургическому лечению фармакорезистентной эпилепсии путем функциональной гемисферотомии.

Так, в 1969 г. профессор Ю. И. Беляев в своей работе впервые затронул тему гемисферотомии при фармакорезистентной эпилепсии [10]. В 2010 г. доктор А. А. Казарян в своей диссертации подробно описал топографическую и микрохирургическую анатомию при выполнении гемисферотомии [11].

В данное время метод функциональной гемисферотомии активно используется на базе Федерального Центра Нейрохирургии г. Тюмень. С 2014 г. по настоящий момент выполнено 31 оперативное вмешательство данного вида.

Следует отметить, что наиболее эффективна функциональная гемисферотомия в раннем детском возрасте [13]. При диагностике и выполненной операции в возрасте пациента до 1 года высока вероятность регресса неврологического дефицита. Это связано с тем, что с течением времени часть функций атрофичного полушария может адаптивно компенсироваться здоровым полушарием головного мозга. Таким образом, удается добиться не только облегчения течения эпилепсии, но и полной социальной адаптации больного в дальнейшем, что значительно повышает качество жизни пациента [12].

Заключение / Conclusion

В общей структуре причин фармакорезистентной эпилепсии гемиатрофия головного мозга находится не на ведущих ролях, но изучение структуры и лечения данного заболевания является актуальной проблемой в Российской Федерации. На сегодняшний день крайне мало работ, посвященных особенностям диагностики, хирургической техники и дальнейшего лечения пациентов с гемиатрофией головного мозга и сопряженной с ней эпилепсией. Представленный клинический случай наглядно демонстрирует высокую эффективность функциональной гемисферотомии при данной патологии ЦНС. Актуальным вопросом остается ранняя диагностика гемиатрофии головного мозга, так как наибольшей эффективностью обладает функциональная гемисферотомия, проведенная в возрасте пациента до 1 года.

- Dandy W. Physiological studies following extirpation of the right cerebral hemisphere in man. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1933; 53: 31-51.
- Dandy W. Removal of right cerebral hemisphere for cerebral tumors with hemiplegia: preliminary report. *JAMA.* 1928; 823-825.
- Rasmussen T. Postoperative superficial hemosiderosis of the brain, its diagnosis, Treatment and prevention. *Trans Am Neuro Assoc.* 1973; 98: 133-137.
- Villemure J. G., Rasmussen T. Functional hemispherotomy: methodology. *J Epilepsy.* 1990; 3: 177-182.
- Rasmussen T. Hemispherotomy revisited. *Can J. Neurol Sci.* 1983; 10: 71-78.
- Беляев Е. Ю. Клиника, диагностика и хирургическое лечение височной эпилепсии. Дисс. ... докт. мед. наук. 1969; 33-41.
- Казарян А. А. Гемисферотомия (топографическая и микрохирургическая анатомия) Дисс. ... канд. мед. наук. 2010; 47-96.
- Kossoff E. H., Vining E. P.G., Pyzik P. L., Kriegl S., Min K. S., Carson B. S., Avellino A. M., Freeman J. M. The postoperative course and management of 106 hemidecortications. *Pediatr Neurosurg.* 2002; 37: 298-303.
- Хачатрян В. А., Маматханов М. Р., Шершевер А. С., Яковенко И. В., Суфианов А. А., Лебедев К. Э., Асатрян Э. А., Боровикова В. Н., Гвоздев П. Б., Дзаниел Р., Лаврова С. А., Перунова Н. Ю., Пестряев В. А., Руднов В. А., Черкасов Г. В., Юхарев С. П. Неспецифические методы лечения эпилепсии. Издательство Тюменского государственного университета. 2016; 544 с.
- Суфианов А. А., Матвеев Е. И., Орлов А. С., Лебедева Д. И. Опыт применения хронической стимуляции блуждающего нерва в лечении фармакорезистентной эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2012; 3: 48-49.

References:

- Baltuch G. H., Villemure J. G. Operative Techniques in Epilepsy Surgery. *Acta Neurochirurgica.* 2010 Jun; 124-138.
- Villemure J. G., Mascott C. R. Peri-insular hemispherotomy: surgical principles and anatomy. *Neurosurgery.* 1995 Nov; 37 (5): 975-81.
- Daniel R.T., Villemure J. G. Peri-insular hemispherotomy: Potential pit-falls and complication avoidance. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2003; 8: 23-27.
- Sean M. L. Hemispherectomy in the treatment of seizures: a review. *Transl Pediatr.* 2014 Jul; 3 (3): 208-217.
- Dandy W. Physiological studies following extirpation of the right cerebral hemisphere in man. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1933; 53: 31-51.
- Dandy W. Removal of right cerebral hemisphere for cerebral tumors with hemiplegia: preliminary report. *JAMA.* 1928; 823-825.
- Rasmussen T. Postoperative superficial hemosiderosis of the brain, its diagnosis, Treatment and prevention. *Trans Am Neuro Assoc.* 1973; 98: 133-137.
- Villemure J. G., Rasmussen T. Functional hemispherotomy: methodology. *J Epilepsy.* 1990; 3: 177-182.
- Rasmussen T. Hemispherotomy revisited. *Can J. Neurol Sci.* 1983; 10: 71-78.
- Belyaev E. Y. The clinic, diagnosis and surgical treatment of temporal lobe epilepsy. Thesis for the degree of Doctor of Medical Sciences. 1969; 33-41. (in Russian).
- Kazaryan A. A. Hemisferotomy (topographic and microsurgical anatomy). Thesis for the degree of candidate of medical sciences. 2010; 47-96. (in Russian).
- Kossoff E. H., Vining E. P.G., Pyzik P. L., Kriegl S., Min K. S., Carson B. S., Avellino A. M., Freeman J. M. The postoperative course and management of 106 hemidecortications. *Pediatr Neurosurg.* 2002; 37: 298-303.
- Khachatryan V. A., M. R. Mamatkhanov, Shershever A. S., Yakovenko I. V., Sufianov A. A., Lebedev K. E. Asatryan, E. A., Borovikova V. N., Gvozdev P. B., Daniel R., Lavrov S. A., Perunova N. Yu., Pestryaev V. A., Rudnev, V. A., Cherkasov, G. V., Ogarev S. P. Non-specific techniques of surgical treatment of epilepsy. 2016; 505-527. (in Russian).
- Sufianov A. A., Matveev E. I., Orlov A. S., Lebedeva D. I. Experience of application of chronic vagus nerve stimulation in the treatment of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2012; 3: 48-49. (in Russian).

Сведения об авторах:

Суфианов Альберт Акрамович – д.м.н., профессор, главный врач ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» г. Тюмень. E-mail: Sufianov@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7580-0385>; Scopus Author ID: 6603558501.

Рой Томас Даниэль – профессор, врач-нейрохирург Университетской клиники Лозанны. E-mail: Daniel@chuv.ch.

Стефанов Стефан Живков – врач-нейрохирург, ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» г. Тюмень. E-mail: StefanovSt@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6104-2103>.

Суфианова Галина Зиновьевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии, ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. E-mail: Sufarm@mail.ru.

Орлов Александр Сергеевич – к.м.н., врач-нейрохирург, ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» г. Тюмень. E-mail: Orlov.tmn@gmail.com.

Чуркин Сергей Васильевич – врач-нейрохирург, ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» г. Тюмень. E-mail: Chsv-70@mail.ru.

Костарев Сергей Иванович – зам. главного врача по медицинской части, ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» г. Тюмень. E-mail: Kostarevtmn@gmail.com.

Мирхайдаров Салават Валентинович – врач-нейрохирург, ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» г. Тюмень. E-mail: sala_mir@mail.ru.

About the authors:

Albert A. Sufianov – MD, Professor, Chief Physician at the Federal Center for Neurosurgery, Tyumen. E-mail: Sufianov@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7580-0385>; Scopus Author ID: 6603558501.

Thomas Daniel Roy – MD, Professor, Neurosurgeon at the University Hospital of Lausanne. E-mail: Daniel@chuv.ch.

Stefan Z. Stefanov – MD, Neurosurgeon at the Federal Center for Neurosurgery, Tyumen. E-mail: StefanovSt@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6104-2103>.

Galina Z. Sufianova – MD, Professor, Tyumen State Medical University. E-mail: Sufarm@mail.ru.

Alexandr S. Orlov – MD, PhD, Neurosurgeon at the Federal Center for Neurosurgery, Tyumen. E-mail: Orlov.tmn@gmail.com.

Sergey V. Churkin – MD, Neurosurgeon at the Federal Center for Neurosurgery, Tyumen. E-mail: Chsv-70@mail.ru.

Sergey I. Kostarev – MD, Deputy Chief Medical Officer at the Federal Center for Neurosurgery, Tyumen. E-mail: Kostarevtmn@gmail.com.

Salavat V. Mirhaydarov – MD, Neurosurgeon at the Federal Center for Neurosurgery, Tyumen. E-mail: sala_mir@mail.ru.

Прехирургическая неинвазивная диагностика фокальной кортикальной дисплазии

Мирхайдаров С. В.^{1,2}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва 119048, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр нейрохирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. 4 км. Червишевского тракта, д. 5, г. Тюмень 625032, Россия)

Для контактов: Мирхайдаров Салават Валентинович, e-mail: salavatmirkhaydarov@gmail.com.

Резюме

Цель обзора – осветить наиболее актуальные и современные методики диагностики фокальной кортикальной дисплазии, доступные в клинической практике. Около 30% пациентов с эпилепсией имеют фармакорезистентные формы. При этом у детей из группы нарушений развития коры головного мозга наиболее частой патологией, ассоциированной с медикаментозно-резистентной эпилепсией, является фокальная кортикальная дисплазия (ФКД). ФКД классифицирована на основании патоморфологической картины на подтипы в зависимости от особенностей нарушения цитоархитектоники коры головного мозга и характерных патологических изменений клеток в составе коры головного мозга. Большая часть фокальных кортикальных дисплазий успешно определяется при помощи методов нейровизуализации. Так, появление МРТ ознаменовало новую эпоху в диагностике эпилепсии, обусловив значительные успехи в диагностике данного заболевания. Следует отметить, что хирургические методы лечения занимают ведущую роль в лечении медикаментозно-резистентной эпилепсии, обусловленной фокальной кортикальной дисплазией.

Ключевые слова

Фокальная кортикальная дисплазия, электроэнцефалография, магнитно-резонансная томография.

Статья поступила: 23.10.2018 г.; в доработанном виде: 30.11.2018 г.; принята к печати: 21.12.2018 г.

Конфликт интересов

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

Для цитирования

Мирхайдаров С. В. Прехирургическая неинвазивная диагностика фокальной кортикальной дисплазии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018; 10 (4): 061-071. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.4.061-071.

Presurgical non-invasive diagnosis of focal cortical dysplasia

Mirkhaydarov S. V.

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (8-2 Trubetskaya Str., Moscow 119048, Russia)

² Federal center of neurosurgery (4 km. Chervishevskogo trakta Str., 5, Tyumen 625032, Russia)

Corresponding author: Salavat V. Mirkhaydarov, e-mail: salavatmirkhaydarov@gmail.com.

Summary

In recent decades, MRI increased the success rate of the diagnosis and surgical treatment of epilepsy. Approximately 30% of patients with epilepsy suffer from the drug-resistant form of this disease. Focal cortical dysplasia is the most

common abnormality of cortical development that is often associated with drug-resistance. Surgery has an important role in the treatment of epilepsy caused by focal cortical dysplasia. Focal cortical dysplasia is classified by its morphological characteristics. By large, focal cortical dysplasia can be diagnosed using the up-to-date neuroimaging tools. The aim of that paper is to review the methods available for the diagnosis of focal cortical dysplasia.

Key words

Focal cortical dysplasia, electroencephalography, magnetic resonance imaging.

Received: 23.10.2018; **in the revised form:** 30.11.2018; **accepted:** 21.12.2018.

Conflict of interests

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

For citation

Mirkhaydarov S.V. Presurgical non-invasive diagnosis of focal cortical dysplasia. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2018; 10 (4): 061-071 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.4.061-071.

Введение / Introduction

Термин фокальная кортикальная дисплазия (ФКД) был впервые предложен Taylor в 1971 г. для описания нарушения организации коры головного мозга и патологически измененных клеток. Изменения были обнаружены у 10 пациентов, оперированных по поводу медикаментозно-резистентной эпилепсии. Таким образом, фокальная кортикальная дисплазия была впервые определена, как патологический субстрат фармакорезистентной эпилепсии, на который можно воздействовать хирургически [1]. В последние два десятилетия наблюдается значительный рост диагностики ФКД, что связано с развитием методов нейровизуализации [2]. Успехи нейровизуализации подстегнули интерес к изучению данной патологии и появлению классификации, основанной на патоморфологической картине. В ней ФКД делится на подтипы в зависимости от особенностей нарушений цитоархитектоники коры головного мозга и характерных патологических клетках в составе коры головного мозга.

ФКД является самой распространенной патологией у детей с нарушениями развития коры головного мозга и часто ассоциирована с медикаментозно-резистентной эпилепсией [3]. Фармакорезистентность в совокупности с фокальным началом приступа является показанием к оперативному вмешательству, поэтому хирургические методы лечения занимают важную роль в лечении медикаментозно-резистентной эпилепсии, вызванной фокальной кортикальной дисплазией [4]. Контроль над приступами может быть достигнут в 50-80% случаев при резекционных операциях [5]. Большая часть фокальных кортикальных дисплазий может быть обнаружена при помощи современных методов нейровизуализации.

Цель обзора – осветить наиболее актуальные и современные методики диагностики фокальной кортикальной дисплазии, доступные в клинической практике.

Классификация и типы фокальной кортикальной дисплазии

Патоморфологические изменения, наблюдаемые при ФКД, затрагивают не только кору больших полушарий, но и субкортикальное белое вещество [4,6]. Степень вовлечения головного мозга в патологический процесс и локализация изменений цитологической картины коры головного мозга вариабельна, что послужило основанием для разработки трехуровневой системы классификации фокальной кортикальной дисплазии, основанной на гистологическом варианте ФКД [7].

Электрофизиологические методы исследования**Электроэнцефалография**

В качестве золотого стандарта в диагностике эпилепсии используется электроэнцефалография (ЭЭГ). Особенно зарекомендовала себя длительная ЭЭГ с записью межприступного периода и иктальных событий. Видео-ЭЭГ-мониторинг – современный метод диагностики эпилепсии, позволяющий визуализировать эпилептические припадки, проводить клинко-электроэнцефалографические сопоставления и уточнять форму заболевания. Мониторинг позволяет установить фокальную природу заболевания, а также идентифицировать эпилептогенную сеть, участвующую в появлении и распространении эпилептических приступов, что дает возможность сформулировать гипотезу о возможной локализации эпилептогенной зоны [8,9].

При ФКД I типа отсутствуют специфические изменения по данным ЭЭГ. Большинство пациентов имеют множественные межприступные эпилептиформные разряды. Зачастую интериктальные разряды могут выглядеть как генерализованная активность, в таком случае выявить фокальную природу заболевания удастся только при записи ЭЭГ по си-

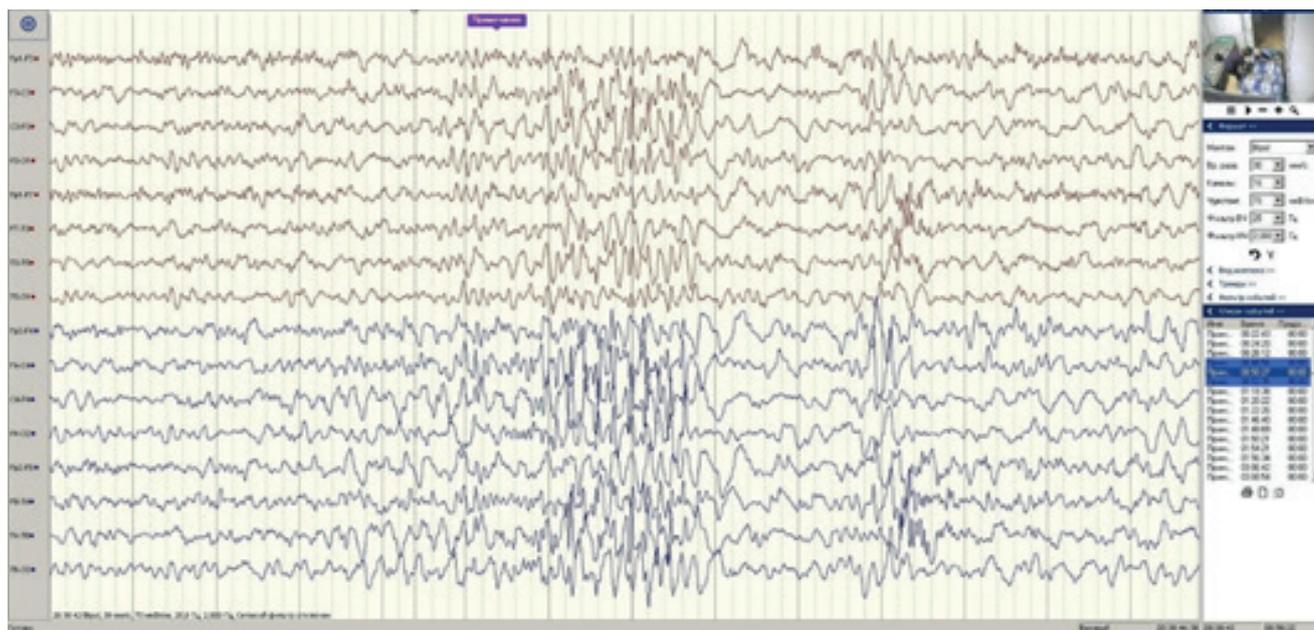


Рисунок 1. Больной Ш., 5 лет, с гистологически подтвержденной ФКД IIa типа.

Видео-ЭЭГ-мониторинг выявил эпилептиформную активность над заднелобной, теменно-височной областью справа и парциальные приступы с вторичной генерализацией.

Figure 1. Patient Sh., 5 years old, with histologically confirmed focal cortical dysplasia of the IIa type.

Video-EEG monitoring revealed the epileptiform activity over the posterior frontal and the right parietal-temporal areas, as well as partial seizures with secondary generalization.

стеме 10/10 в референтном монтаже с монополярным внеголовным электродом. У пациентов детского возраста такие иктальные ЭЭГ могут привести к ошибочному представлению об ограниченности поражения коры головного мозга при ФКД I типа. С другой стороны, приступные ЭЭГ могут записывать мультифокальные разряды, уни- и билатеральные спайки, вызванные распространением волны возбуждения из эпилептогенной зоны в другие области. Однако вышеописанные характеристики ЭЭГ при ФКД I типа являются скорее исключением, чем правилом [10].

ФКД II типа часто представлена на ЭЭГ в виде фокальных ритмических интериктальных разрядов, анатомически совпадающих с областью расположения дисплазии, выявляемой по данным нейровизуализации (рис. 1) [11]. При этом небольшие ФКД II типа, локализованные в глубине борозды, могут быть не зарегистрированы при скальповой ЭЭГ [12]. Электрофизиологически ФКД II типа проявляет себя в форме почти непрерывных спайков, спайк-волн, полиспайков и так называемых «щеток» (распространенные быстрые ритмы), которые чередуются с относительно спокойными периодами [13]. Описанные явления становятся более непрерывными и выраженными в период сонливости и non-REM [14], стадии сна, прерываясь лишь очаговым подавлением с изменением фоновой активности. Эпилептиформные разряды имеют тенденцию распро-

страняться от ФКД II типа на окружающие участки коры головного мозга, особенно при ФКД IIb типа. На приступных ЭЭГ выявляется усиление выраженности спайков, постепенно перекрываемых разрядами полиспайков, переходящее в высоковольтные быстро-спаечные разряды и низковольтную быструю активность. «Щетки» чаще возникают в начале приступа [15].

Методы нейровизуализации фокальной кортикальной дисплазии

Магнитно-резонансная томография

Всех пациентов, направляемых на магнитно-резонансную томографию (МРТ) по поводу эпилепсии, следует обследовать на магнитно-резонансных томографах с напряженностью магнитного поля минимум 1,5-3Т и толщиной срезов менее 3 мм, используя специально подобранную программу (МРТ по программе эпилепсия) [16]. МРТ по программе «эпилепсия» не является унифицированным и изменяется согласно нуждам конкретной клиники. Важно стремиться к получению максимально возможного количества срезов. Также необходимо оптимальное расположение срезов в каждой конкретной ситуации, исследование всего головного мозга, максимальное обездвиживание пациента [17,18]. Проводить описание томограмм должен высококвалифицированный специалист. Дело в том, что при

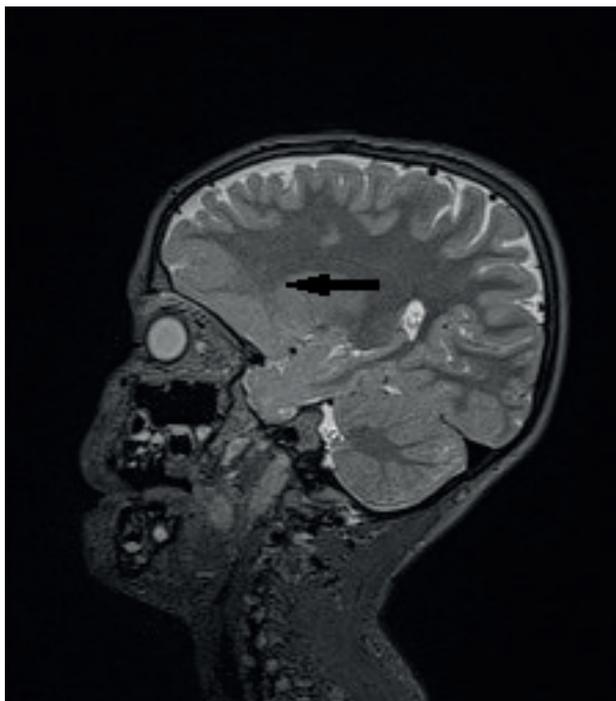


Рисунок 2. Пациент П., 4 года, с гистологически подтвержденной ФКД IIb типа в правой лобной доле.

На МРТ-снимке в правой лобной доле имеется утолщение коры, нечеткость границы между серым и белым веществом, неправильной формы борозды, трансмантийная дисплазия.

Figure 2. Patient P., 4 years old, with histologically confirmed FCD of type IIb in the right frontal lobe.

The MRI image shows a cortical thickening and a blurred boundary between the gray and white matter, as well as an irregularly shaped sulcus and trans-mantle dysplasia in the right frontal lobe.

использовании МРТ-протоколов и трактовки результатов специалистами не из epileptологических центров вероятность распознавания epileптогенного очага составляет 39%, при использовании «эпипротоккола» – 50%, а при описании результата опытным специалистом процент выявления ФКД возрастает до 91 [19,20]. Фокальная кортикальная дисплазия часто имеет небольшие размеры, никак не изменяется с течением времени и может быть упущена при рассмотрении МРТ. В связи с этим радиолог должен быть хорошо осведомлен о клинической картине заболевания, особенно важно учитывать данные семиологии приступов – это подскажет, в какой области головного мозга начинается приступ.

МРТ-семиотика при ФКД:

- локальное утолщение/уплощение либо атрофия коры;
- нечеткость границ между серым и белым веществом;
- наличие борозд неправильной формы;

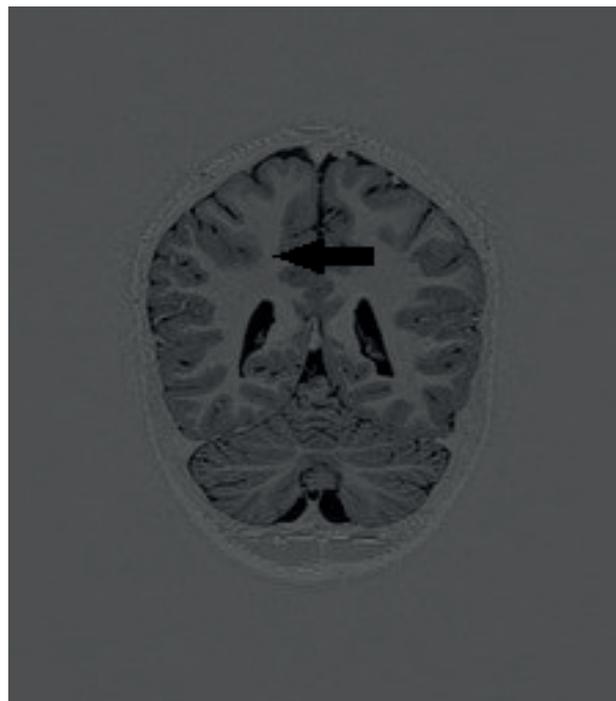


Рисунок 3. Пациент Ш., 6 лет, с гистологически подтвержденной ФКД IIa типа правой лобно-теменной области.

В правой лобно-теменной области определяется утолщение коры, нечеткость границ между серым и белым веществом, неправильная форма борозды.

Figure 3. Patient Sh., 6 years old, with histologically confirmed FCD of the IIa type in the right frontal-parietal region.

In the right frontal-parietal region, there is a cortical thickening, blurred boundaries between the gray and white matter, and an irregularly shaped sulcus.

- гетеротопия (смещение серого вещества к желудочкам);
- трансмантийная дисплазия (распространение серого вещества через белое вещество к желудочкам головного мозга) (рис. 2,3);
- гипоинтенсивность сигнала от белого вещества на T1-взвешенном изображении;
- гиперинтенсивность сигнала от белого вещества на T2- и FLAIR-режимах [21];
- комплекс «расширение субарахноидального пространства и углубление в кору».

У детей в возрасте до 3 лет весьма непросто оценить степень различия сигнала между серым и белым веществом, что связано с незавершенной миелинизацией нервных волокон. Таким образом, основными диагностическими критериями ФКД являются аномалии строения борозд и гиперинтенсивность белого вещества в T2-режиме [22].

Частота встречаемости МРТ-признаков распределилась следующим образом: 1) в 5-84% случаев трансмантийная дисплазия, выявляющаяся исклю-

чительно у пациентов с ФКД II типа; 2) в 30-93% случаев утолщение коры головного мозга. Эти два признака чаще всего встречаются у больных с ФКД II типа. Реже всего регистрируется гиперинтенсивный сигнал от белого вещества головного мозга на T2-ВИ – лишь в 20% случаев. При этом транмантийная дисплазия чаще встречалась у пациентов с ФКД IIb типа, чем у пациентов с ФКД IIa типа. У пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом ФКД II типа отмечалось большее количество МР признаков (в среднем 5,5), чем у пациентов без гистологически подтвержденного диагноза ФКД II типа (в среднем 3,3) [21,22]. При морфологическом исследовании гистологического материала после хирургического вмешательства определена значительно большая площадь корковой дисплазии, выходящая за пределы видимых на МРТ-изображениях изменений [23].

Встречаемость МР-признаков для ФКД I и II типа была сходна, за исключением трансмантийной дисплазии – специфического признака ФКД II типа [24]. Атрофия коры и ее истончение чаще встречалась при ФКД I типа. При ФКД тип I частота МР-негативных томограмм во взрослой популяции может достигать 54% [21]. Частота МР-негативных томограмм составляет 36 и 37% для ФКД Ia и Ib типов соответственно [25], в то время как МР-негативные томограммы при ФКД II типа встречаются лишь в 15% случаев [26].

МР-негативные томограммы и отсутствие локализирующих изменений на ЭЭГ обуславливают необходимость использования методов радионуклеидной нейровизуализации.

Позитронно-эмиссионная томография

При использовании позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с 18F-фтордезоксиглюкозой (18-ФДГ/ПЭТ) у МРТ-негативных пациентов с ФКД II типа, что способствует увеличению выявляемости ФКД и улучшает функциональный результат после резекции [27]. Небольшие ФКД определяются на томограммах в виде зон гипометаболизма с максимальной степенью в проекции ФКД и epileptogenic зоны, окруженной менее интенсивной зоной гипометаболизма, соответствующей зоне распространения разряда и epileptogenic сети [28]. Позитивные ПЭТ-изображения наблюдаются у пациентов с ФКД вне зависимости от типа от 69 до 92% случаев [24,25]. Также ПЭТ по сравнению с МРТ более чувствителен к ФКД у новорожденных и грудных детей [29]. В исследовании Halas с соавт. с участием 71 пациента было описано 74,6% ПЭТ-позитивных случаев с ФКД I и II типа, частота последних была по 56,6 и 43,4% соответственно. Из всех больных с ФКД I типа ПЭТ-позитивные томограммы имели 71% пациентов, с ФКД II типа – 79% пациентов. Таким образом, ПЭТ является полезным инструментом в предоперационной диагностике ФКД [28,30]. Добавление к ПЭТ современных методов морфологической нейровизуализации, таких как МРТ, улучшает предоперационную неинвазивную диагностику ФКД, особенно у пациентов с ФКД I типа

и МРТ-негативными томограммами. ПЭТ/МРТ способствует улучшению результатов хирургического лечения эпилепсии, так как позволяет более точно определить границы ФКД и увеличивает возможность тотального удаления ФКД [31].

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) использует радиоизотопы, такие как 99mTc-гексаметиленпропиленамин, 99mTc-этилцистеиндимер для измерения кровотока и сравнения полученных результатов межприступных данных с иктальными результатами. Как только у больного начинается epileptический приступ, подтвержденный по ЭЭГ, ему вводится радиофармпрепарат. Во время приступа наблюдается гиперактивация нейронов и по механизмам собственной регуляции в этой области увеличивается кровоток, что приводит к нарастанию накопления радиофармпрепарата в очаге. Метод позволяет одновременно оценить кровоток всего мозга, включая области, малодоступные для регистрации субдуральными электродами. Среди недостатков ОФЭКТ следует выделить следующие: 1) минимальное время достижения радиофармпрепаратом головного мозга составляет 1 мин., за это время происходит значительное распространения возбуждения в прилегающие области, что может обусловить диффузное и не локализирующее увеличение концентрации радиофармпрепарата, поэтому использование метода не возможно для точной локализации epileptогенного очага [32]; 2) пространственное разрешение томограмм не позволяет с высокой точностью локализовать epileptогенную зону. Приступные ОФЭКТ выявляют зону начала и распространения приступа. Участок с наибольшим увеличением кровотока рассматривается как зона начала приступа [33]. При использовании ОФЭКТ совместно с МРТ и ЭЭГ для локализации ФКД определяется зона увеличения кровотока в пределах очага или доли, совпадающая с данными МРТ и ЭЭГ. Полная резекция зоны гиперперфузии, определенной по данным ОФЭКТ – такой же предиктор положительного результата, как и резекция epileptогенной зоны, определенной по данным МРТ и ЭЭГ. Следует иметь в виду, что зона увеличения кровотока по данным ОФЭКТ больше, чем зона измененной ткани, полученная по данным МРТ и ЭЭГ, следовательно, резекция ФКД по данным ОФЭКТ приводит к более обширному удалению, большей вероятности положительного результата, однако и к большей вероятности осложнений. Применение ОФЭКТ у больных с МРТ-негативной эпилепсией позволило локализовать диспластичный участок головного мозга и добиться положительного послеоперационного результата в 85% случаев. У пациентов, рассматриваемых для реоперации, резекция зоны гиперперфузии, обнаруженной по данным ОФЭКТ, яв-

ляется предвестником положительного послеоперационного исхода [34].

Совместная регистрация ОФЭКТ и МРТ

При совместной регистрации ОФЭКТ и МРТ (англ. – subtraction ictal single proton emission computed tomography coregistered to magnetic resonance imaging, SISCOM) появляется возможность получения более полной информации, так как увеличивается разрешающая способность, что позволяет точнее определить эпилептогенный очаг с целью наложения корковых электродов, определение зоны начала приступа и проведения последующей операции [35]. При сравнении ОФЭКТ и SISCOM выявлено, что последнее более чувствительно к вневисочной эпилепсии. Объясняется это следующими причинами: экстратемпоральная эпилепсия начинается в коре, которая больше по площади; вневисочные приступы характеризуются более короткой продолжительностью, гипермоторным и ночным характером, что затрудняет введение радиофармпрепарата; экстратемпоральные приступы распространяются быстрее, чем височные [36], что приводит к более диффузному накоплению радиофармпрепарата. Доказано, что тотальное удаление экстратемпорального эпилептогенного очага, определенного по SISCOM, ассоциировано с более благоприятным послеоперационным результатом по сравнению с 18ФДГ-ПЭТ в МР-негативных случаях. Однако не всегда имеется необходимость тотально резецировать эпилептогенную зону, определенную по средствам SISCOM, для достижения положительного результата хирургического лечения эпилепсии. У больных с субтотальным удалением эпилептогенного очага положительный результат хирургического лечения объясняется тем, что зона гиперперфузии демонстрирует различные модели распространения возбуждения [35].

Магнитоэнцефалография

Магнитоэнцефалография (МЭГ) – это неинвазивная методика исследования магнитного поля, генерируемого нейронами головного мозга. Данная методика имеет точное пространственное разрешение. МЭГ обычно регистрируется совместно с МРТ для получения проекции магнитного поля на МР-изображения. МЭГ более чувствительна к глубинному распространению сигнала, в то время как ЭЭГ чувствительнее к радиальному распространению сигнала. Преимущество МЭГ перед ЭЭГ заключается в способности регистрации эпилептической активности с меньшей по площади участка мозга (3–4 см²) и лучшей пространственной локализации эпиочага (2–3 мм), чем у ЭЭГ (6–20 см² и 7–10 мм) [37]. В большинстве случаев МЭГ локализует диполи в пределах эпилептогенного поражения и в меньшей степени – в области раздражения коры головного мозга. МЭГ особенно полезна при инвазивном ЭЭГ в случаях, когда клиницист имеет дело с небольшими по пло-

щади и МР-негативными ФКД, которые имеют тенденцию локализоваться в глубине борозд и упускаются из вида в 80% случаев даже опытными нейрорадиологами [38,39]. МЭГ одинаково чувствительна к ФКД I и II типа. По данным МЭГ, у пациентов с ФКД спайки менее продолжительные и имеют более крутой подъем, что, вероятно, связано с синхронизацией небольшого участка коры головного мозга. При одновременной регистрации МЭГ и субдуральной ЭЭГ было выявлено, что МЭГ более чувствителен к поражениям, локализующимся поверхностно [40]. У пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, обусловленной ФКД в пределах 2 см, и частыми эпипайками, по данным ЭЭ, определяется область с бета-ритмом, дополнительно подтверждающая эпилептогенность данного поражения [41]. Гамма-ритм является маркером эпилептогенной зоны, даже если не сопровождается появлением межприступных эпилептиформных разрядов [42]. Послеоперационный результат лучше у пациентов с ФКД II типа при использовании МЭГ [43].

Функциональная МРТ

Функциональная МРТ (фМРТ) измеряет мозговой кровоток, регистрируя изменения содержания кислорода крови в наиболее активной области головного мозга. Изменение кровотока при интериктальной эпилептической активности возникает в большинстве случаев [44]. У больных с ФКД эта методика может применяться в комбинации с ЭЭГ для регистрации эпилептиформной активности либо самостоятельно для определения незаменимых зон коры головного мозга [12,45,46]. Комбинированное ЭЭГ/фМРТ раскрывает свой диагностический потенциал только при наличии интериктальных разрядов. Наличие множественных очагов усиления кровотока, по данным ЭЭГ/фМРТ, свидетельствует о присутствии большого количества эпилептогенных очагов, что подтверждается данными инвазивного ЭЭГ. Интересным фактом является то, что в исследовании Thornton с соавт. все больные с МР-негативными ФКД имели соответствие между ЭЭГ/фМРТ и инвазивным ЭЭГ [44]. У пациентов с ФКД эта методика может служить в качестве одного из критериев для определения необходимости и локализации наложения субдуральных электродов [47]. В другом исследовании с охватом большого количества пациентов утверждается, что резекция локальных эпилептогенных очагов в пределах, выявленных по данным ЭЭГ/фМРТ, обуславливает хороший результат в послеоперационном периоде. Имеются данные об изменении кровотока во время межприступных разрядов не только в коре головного мозга, но и в подкорковых структурах, что свидетельствует о широком вовлечении структур головного мозга в эпилептическую сеть. Результаты ЭЭГ/фМРТ у пациентов с различными гистологическими типами ФКД не показали существенных отличий в измене-

нии кровотока при межприступной эпилептиформной активности [46,47]. Значимость интериктальной эпилептиформной активности в клинической практике в настоящее время до конца не установлена.

С помощью фМРТ определяют первичную сенсомоторную кору, локализацию речевой области, зоны, ответственные за память. Исследования подтверждают высокое соответствие между фМРТ и стимуляцией коры головного мозга при определении первичной сенсомоторной коры [48]. Совпадение результатов фМРТ и теста Вада относительно локализации речевых центров продемонстрирована в результатах нескольких исследований [49,50]. ФМРТ не способна дифференцировать области мозга, отвечающие за конкретную функцию от областей, которые лишь частично участвуют в этой нейрональной сети и в случае повреждения компенсируются другими участками этой же сети [51]. Имеющиеся данные о функциях областей коры с ФКД противоречивы [52,53].

Существует мнение, что ФКД I типа участвует в нормальном функционировании пораженной области мозга в отличие от ФКД II типа [2,54]. У пациентов с фокальными формами эпилепсии, особенно с эпилептогенными очагами, расположенными вблизи речевых и сенсомоторных областей, распространенность атипичных форм латерализации речи гораздо выше по сравнению со здоровыми [51,55]. Атипичное или даже билатеральное расположение речевых зон связано с реорганизацией функции коры головного мозга, что особенно ярко выражено у пациентов детского возраста [56]. ФМРТ лучше применять для прогнозирования мнестических нарушений в послеоперационном периоде у больных, оперированных по поводу височной эпилепсии [57]. В настоящее время фМРТ используется только в совокупности с дополнительными методами перед хирургическим вмешательством.

Магнитно-резонансная спектроскопия

Магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) – методика, позволяющая определить концентрацию метаболитов в интересующем участке головного мозга. Так, при ФКД изменяется концентрация креатинина (Cr), N-ацетил-аспартата (NAA), Холина (Cho) [58-60]. Больные с ФКД показали уменьшение концентрации NAA и повышение Cho [61], уменьше-

ние отношения NAA/Cr в области эпилептогенного поражения [59]. О повышении концентрации креатинина, как маркера частых приступов, имеются весьма противоречивые данные [58]. Повышение уровня лактата связывают с эпилептиформной активностью в межприступном периоде [61]. В комбинации с остальными методиками спектроскопия может служить для определения локализации эпилептогенного поражения.

3D-реконструкция на основе ЭЭГ

С помощью компьютерной обработки удалось скомбинировать ЭЭГ и МРТ с последующим наложением эпилептиформной активности в виде цветного обозначения на МРТ, что оказалось полезным при МР-негативных случаях. Результаты компьютерной обработки ЭЭГ сопоставимы с результатами ОФЭКТ при парциальной эпилепсии вне зависимости от этиологии. Большую эффективность 3D-реконструкция на основе ЭЭГ продемонстрировала при височной локализации эпилептогенного очага [62]. В сравнении с МЭГ данная методика показала сопоставимые результаты, преимущество заключалось в том, что ЭЭГ можно использовать у детей, неспособных длительно сохранять неподвижное положение и у больных с редкими межприступными разрядами [63]. Методика компьютерной обработки позволяет объединить результаты различных методов исследования в одной картинке и иметь полное целостное представление об очаге для определения тактики ведения пациента.

Заключение / Conclusion

В прехирургической неинвазивной диагностике ФКД возможно использование множества методов, основными являются длительный видео-ЭЭГ-мониторинг и МРТ, однако в МР-негативных случаях возможно подключение дополнительных методик, таких как 18ФДГ-ПЭТ, ОФЭКТ, SISCOM, МЭГ, фМРТ, МР-спектроскопия, 3D-реконструкция на основе ЭЭГ. Важно понимать, что ни одна из этих методик не превосходит другие в распознавании и определении локализации ФКД, все они дополняют друг друга. Благодаря широкому внедрению этих методик в клиническую практику становится возможным выявление ранее неопределяемых ФКД и их успешное лечение.

Литература:

1. Taylor D. C., Falconer M. A., Bruton C. J., Corsellis J. A. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1971; 34 (4): 369-87. <https://doi.org/10.1136/jnnp.34.4.369>.
2. Widdess-Walsh P., Diehl B., Najm I. Neuroimaging of focal cortical dysplasia. *J Neuroimaging*. 2006; 16 (3): 185-96. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2006.00025.x>.
3. Palmini A., Holthausen H. Focal malformations of cortical development: A most relevant etiology of epilepsy in children. 1st ed. *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B. V. 2013; Vol. 111: 549-565. <http://doi.org/10.1016/B978-0-444-52891-9.00058-0>.
4. Айвазян С. О. Фокальные корковые дисплазии: алгоритм предоперационного обследования. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2012; 4 (2): 6-12.
5. Суфианов А. А., Орлов А. С., Матвеев Е. И. Опыт применения хронической нейростимуляции блуждающего нерва в лечении фармакорезистентной эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2012; 4 (3): 48-49.
6. Mühlebner A., Coras R., Kobow K., Feucht M., Czech T., Stefan H. et al. Neuropathologic measurements in focal cortical dysplasias: Validation of the ILAE 2011 classification system and diagnostic implications for

- MRI. Acta Neuropathol. 2012; 123 (2): 259-72. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0920-1>.
7. Blümcke I., Thom M., Aronica E., Armstrong D. D., Vinters H. V., Palmini A. et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*. 2011; 52 (1): 158-74. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x>.
 8. Хачатрян В. Неспецифические методики хирургического лечения эпилепсии. М. 2016.
 9. Авакян Г. Н., Авакян Г. Г. Трансформации эпилептической системы. состояние вопроса и возможности решения проблемы. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (2): 6-19.
 10. Holthausen H., Pieper T., Winkler P., Bluemcke I., Kudernatsch M. Electro-clinical-pathological correlations in focal cortical dysplasia (FCD) at young ages. *Child's Nerv Syst*. 2014; 30 (12): 2015-26. <https://doi.org/10.1007/s00381-014-2549-6>.
 11. Gambardella A., Palmini A., Andermann F., Dubeau F., da Costa J. C., Quesney L. F. et al. Usefulness of focal rhythmic discharges on scalp EEG of patients with focal cortical dysplasia and intractable epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1996; 98: 243-9. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(95\)00266-9](https://doi.org/10.1016/0013-4694(95)00266-9).
 12. Guerrini R., Duchowny M., Jayakar P., Krsek P., Kahane P., Tassi L. et al. Diagnostic methods and treatment options for focal cortical dysplasia. *Epilepsia*. 2015; 56: 1669-1686. <https://doi.org/10.1111/epi.13200>.
 13. Tassi L., Garbelli R., Colombo N., Bramero M., Lo Russo G., Mai R. et al. Electroclinical, MRI and surgical outcomes in 100 epileptic patients with type II FCD. *Epileptic Disord*. 2012; 14 (3): 257-66. <https://doi.org/10.1093/brain/awh357>.
 14. Menezes I., Ellenrieder N. Von, Zazubovits N., Gotman J., Frauscher B. Sleep influences the intracerebral EEG pattern of focal cortical dysplasia. *Epilepsy research*. 2015; 113: 132-139. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.03.014>.
 15. Perucca P. Intracranial electroencephalographic seizure-onset patterns: effect of underlying pathology. *Brain*. 2017; 137: 183-196. <https://doi.org/10.1093/brain/awt299>.
 16. Перепелов В. А., Меркулова М. С., Перепелова Е. М. Возможности выявления эпилептогенных нарушений при проведении высокопольной МР-томографии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (1): 62-68. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.1.062-068>.
 17. Wellmer J., Quesada C. M., Rothe L., Elger C. E., Bien C. G., Urbach H. Proposal for a magnetic resonance imaging protocol for the detection of epileptogenic lesions at early outpatient stages. *Epilepsia*. 2013; 54 (11): 1977-87. <https://doi.org/10.1111/epi.12375>.
 18. Асатрян Э. А., Абрамов К. Б., Маматханов М. Р., Лебедев К. Э., Ефимцев А. Ю., Забродская Ю. М., Себелев К. И., Рыжкова Д. В., Труфанов Г. Е., Хачатрян В. А. Диагностика и результаты хирургического лечения эпилепсии у детей со структурными изменениями головного мозга. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (1): 40-50. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.1.040-050>.
 19. Von Oertzen J., Urbach H., Jungbluth S., Kurthen M., Reuber M., Fernández G. et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 73 (6): 643-7. <https://doi.org/10.1136/jnnp.73.6.643>.
 20. Перепелова Е. М., Перепелов В. А., Меркулова М. С. Некоторые вопросы МР-диагностики микроструктурных и функциональных нарушений головного мозга у пациентов с височной эпилепсией. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (4): 41-49. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.4.041-049>.
 21. Kim D. W., Kim S., Park S.-H., Chung C.-K., Lee S. K. Comparison of MRI features and surgical outcome among the subtypes of focal cortical dysplasia. *Seizure*. 2012; 21 (10): 789-94. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.09.006>.
 22. Colombo N., Tassi L., Deleo F., Russo G. Lo, Spreafico R. Focal cortical dysplasia type IIa and IIb: MRI aspects in 118 cases proven by histopathology. *Neuroradiology*. 2012; 1065-77. <https://doi.org/10.1007/s00234-012-1049-1>.
 23. Colliot O., Bernasconi N., Khalil N., Antel S. B., Naessens V., Bernasconi A. Individual voxel-based analysis of gray matter in focal cortical dysplasia. *Neuroimage*. 2006; 29 (1): 162-71. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.07.021>.
 24. Kim D. W., Lee S. K., Chu K., Park K. I., Lee S. Y., Lee C. H. et al. Predictors of surgical outcome and pathologic considerations in focal cortical dysplasia. *Neurology*. 2009; 72 (3): 211-6. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000327825.48731.c3>.
 25. Lerner J. T., Salamon N., Hauptman J. S., Velasco T. R., Hemb M., Wu J. Y. et al. Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: A critical review and the UCLA experience. *Epilepsia*. 2009; 50 (6): 1310-35. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01998.x>.
 26. Lee S. K., Kim D.-W. Focal Cortical Dysplasia and Epilepsy Surgery. *J Epilepsy Res*. 2013; 3 (2): 43-7. <https://doi.org/10.14581/jer.13009>.
 27. Chassoux F., Landré E., Mellerio C., Turak B., Mann M. W., Dumas-Duport C. et al. Type II focal cortical dysplasia: Electroclinical phenotype and surgical outcome related to imaging. *Epilepsia*. 2012; 53 (2): 349-58. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03363.x>.
 28. Chassoux F., Rodrigo S., Semah F., Beuvon F., Landre E., Devaux B. et al. FDG-PET improves surgical outcome in negative MRI Taylor-type focal cortical dysplasias. *Neurology*. 2010; 75 (24): 2168-75. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e31820203a9>.
 29. Halac G., Delil S., Zafer D., Isler C., Uzan M., Comunoglu N. et al. Compatibility of MRI and FDG-PET findings with histopathological results in patients with focal cortical dysplasia. *Seizure*. 2017; 45: 80-6. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.024>.
 30. Асатрян Э. А., Абрамов К. Б., Маматханов М. Р., Лебедев К. Э., Ефимцев А. Ю., Забродская Ю. М., Себелев К. И., Рыжкова Д. В., Труфанов Г. Е., Хачатрян В. А. Диагностика и результаты хирургического лечения эпилепсии у детей со структурными изменениями головного мозга. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (1): 40-50. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.1.040-050>.
 31. Salamon N., Kung J., Shaw S. J., Koo J., Koh S., Wu J. Y. et al. FDG-PET/MRI coregistration improves detection of cortical dysplasia in patients with epilepsy. *Neurology*. 2008; 71 (20): 1594-601. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000334752.41807.2f>.
 32. Iwasaki M., Jin K., Nakasato N., Tominaga T. Non-invasive Evaluation for Epilepsy Surgery. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2016; 56 (10): 632-40. <https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2016-0186>.
 33. Panigrahi M. Presurgical evaluation of epilepsy. *J Pediatr Neurosci*. 2008; 3: 74-81. <https://doi.org/10.4103/1817-1745.40593>.
 34. Krsek P., Kudr M., Jahodova A., Komarek V., Maton B., Malone S. et al. Localizing value of ictal SPECT is comparable to MRI and EEG in children with focal cortical dysplasia. *Epilepsia*. 2013; 54 (2): 351-8. <https://doi.org/10.1111/epi.12059>.
 35. Krsek P., Marusic P., Tomasek M., Trnka J., Michalova K., Jaruskova M., et al. SISCOM and FDG-PET in patients with non-lesional extratemporal epilepsy: Correlation with intracranial EEG, histology, and seizure outcome. *Epileptic Disord*. 2013; 15 (1): 3-13. <https://doi.org/10.1684/epd.2013.0560>.
 36. Matsuda H., Matsuda K., Nakamura F., Kameyama S., Masuda H., Otsuki T. et al. Contribution of subtraction ictal SPECT coregistered to MRI to epilepsy surgery: A multicenter study. *Ann Nucl Med*. 2009; 23 (3): 283-91. <https://doi.org/10.1007/s12149-009-0236-6>.
 37. Singh S. Magnetoencephalography: Basic principles. *Ann Indian Acad Neurol*. 2014; 17 (5): 107. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.128676>.
 38. Bagić A. Look back to leap forward: The emerging new role of magnetoencephalography (MEG) in nonlesional epilepsy. *Clin Neurophysiol*. 2016; 127 (1): 60-6. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.05.009>.
 39. Itabashi H., Jin K., Iwasaki M., Okumura E., Kanno A., Kato K. et al. Electro- and magneto-encephalographic spike source localization of small focal cortical dysplasia in the dorsal peri-rolandic region. *Clin Neurophysiol*. 2014; 125 (12): 2358-63. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.02.028>.
 40. Ueda Y., Egawa K., Ito T., Takeuchi F., Nakajima M., Otsuka K. et al. The presence of short and sharp MEG spikes implies focal cortical dysplasia. *Epilepsy Res*. 2015; 114: 141-6. <http://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.04.020>.
 41. Heers M., Hirschmann J., Jacobs J., Dümpelmann M., Butz M., von Lehe M. et al. Frequency domain beamforming of magnetoencephalographic beta band activity in epilepsy patients with focal cortical dysplasia. *Epilepsy Res*. 2014; 108 (7): 1195-203. <http://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.05.003>.

42. Jeong W., Kim J. S., Chung C. K. Localization of MEG pathologic gamma oscillations in adult epilepsy patients with focal cortical dysplasia. *NeuroImage Clin.* 2013; 3: 507-14. <http://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.09.009>.
43. Wilenius J., Medvedovsky M., Gaily E., Metsähonkala L., Mäkelä J. P., Paetau A. et al. Interictal MEG reveals focal cortical dysplasias: Special focus on patients with no visible MRI lesions. *Epilepsy Res.* 2013; 105 (3): 337-48. <http://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.02.023>.
44. Thornton R., Vulliemoz S., Rodionov R., Carmichael D. W., Chaudhary U. J., Diehl B. et al. Epileptic networks in focal cortical dysplasia revealed using electroencephalography-functional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol.* 2011; 70 (5): 822-37. <https://doi.org/10.1002/ana.2253539>.
45. Kemp S., Prendergast G., Karapanagiotidis T., Baker G., Kelly T. P., Patankar T. et al. Concordance between the Wada test and neuroimaging lateralization: Influence of imaging modality (fMRI and MEG) and patient experience. *Epilepsy Behav.* 2018; 78: 155-60. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.09.027>.
46. An D., Fahoum F., Hall J., Olivier A., Gotman J., Dubeau F. Electroencephalography/functional magnetic resonance imaging responses help predict surgical outcome in focal epilepsy. *Epilepsia.* 2013; 54 (12): 2184-94. <https://doi.org/10.1111/epi.12434>.
47. Pittau F., Ferri L., Fahoum F., Dubeau F., Gotman J. Contributions of EEG-fMRI to Assessing the Epileptogenicity of Focal Cortical Dysplasia. *Front Comput Neurosci.* 2017; 11 (2). <https://doi.org/10.3389/fncom.2017.00008>.
48. Lehericy S., Duffau H. et al. Correspondence between functional magnetic resonance imaging somatotopy and individual brain anatomy of the central region: comparison with intraoperative stimulation in patients with brain tumors. *J Neurosurgery.* 2000; 92: 589-98. <https://doi.org/10.3171/jns.2000.92.4.0589>.
49. Binder J. R., Swanson S. J., Hammeke T. A., Morris G. L., Mueller W. M., Fischer M. et al. Determination of language dominance using functional MRI: A comparison with the Wada test. *Neurology.* 1996; 46 (4): 978-84. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000397065.05305.5d>.
50. Yetkin F. Z., Swanson S., Fischer M., Akansel G., Morris G., Mueller W. et al. Functional MR of frontal lobe activation: Comparison with Wada language results. *Am J Neuroradiol.* 1998; 19 (6): 1095-8.
51. Ganesan K., Ursekar M. Clinical utility of BOLD fMRI in preoperative work-up of epilepsy. *Indian J Radiol Imaging.* 2014; 24 (1): 22. <https://doi.org/10.4103/0971-3026.130688>.
52. Marnet D., Devaux B., Chassoux F., Landré E., Mann M., Turak B. et al. Chirurgie des dysplasies corticales focales en région centrale. *Neurochirurgie.* 2008; 54 (3): 399-408. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2008.02.054>.
53. Najm I. M., Tassi L., Sarnat H. B., Holthausen H., Russo G. Lo. Epilepsies associated with focal cortical dysplasias (FCDs). *Acta Neuropathol.* 2014; 128 (1): 5-19. <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1304-0>.
54. Marusic P., Najm I. M., Ying Z., Prayson R., Rona S., Nair D. et al. Focal cortical dysplasias in eloquent cortex: Functional characteristics and correlation with MRI and histopathologic changes. *Epilepsia.* 2002; 43 (1): 27-32. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.00801.x>.
55. Nikolova S., Bartha R., Parrent A. G., Steven D. A., Diosy D., Burneo J. G. Functional MRI of neuronal activation in epilepsy patients with malformations of cortical development. *Epilepsy Res.* 2015; 116: 1-7. <http://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.06.012>.
56. Yuan W., Szaflarski J. P., Schmithorst V. J., Schapiro M., Byars A. W., Strawsburg R. H. et al. fMRI Shows Atypical Language Lateralization in Pediatric Epilepsy Patients. *Epilepsia.* 2006; 47 (3): 593-600. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00474.x>.
57. Dupont S., Duron E., Samson S., Denos M., Volle E., Delmaire C. et al. Functional MR imaging or Wada test: which is the better predictor of individual postoperative memory outcome? *Radiology.* 2010; 255 (1): 128-34. <https://doi.org/10.1148/radiol.09091079>.
58. Kuzniecky R., Hetherington H., Pan J., Hugg J., Palmer C., Gilliam F. et al. Proton spectroscopic imaging at 4.1 tesla in patients with malformations of cortical development and epilepsy. *Neurology.* 1997; 48 (4): 1018-24. <https://doi.org/10.1212/wnl.48.4.1018>.
59. Colon A. J., Hofman P., Ossenblok P. P. W., Jansen J. F. A., ter Beek L. C., Berting R. et al. MRS-lateralisation index in patients with epilepsy and focal cortical dysplasia or a MEG-focus using bilateral single voxels. *Epilepsy Res.* 2010; 89 (1): 148-53. <http://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.11.007>.
60. Fellah S., Callot V., Viout P., Confort-Gouny S., Scavarda D., Dory-Lautrec P. et al. Epileptogenic brain lesions in children: The added-value of combined diffusion imaging and proton MR spectroscopy to the presurgical differential diagnosis. *Child's Nerv Syst.* 2012; 28 (2): 273-82. <https://doi.org/10.1007/s00381-011-1604-9>.
61. Tschampa H. J., Urbach H., Sprinkart A. M., Greschus S., Malter M. P. et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in focal cortical dysplasia at 3 T. *Seizure.* 2015; 32: 23-9. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.08.008>.
62. Russo A., Jayakar P., Lallas M., Miller I., Hyslop A., Korman B. et al. The diagnostic utility of 3D electroencephalography source imaging in pediatric epilepsy surgery. *Epilepsia.* 2016; 57 (1): 24-31. <https://doi.org/10.1111/epi.13228>.
63. Park C. J., Seo J. H., Kim D., Abibullaev B., Kwon H., Lee Y. H. et al. EEG source imaging in partial epilepsy in comparison with presurgical evaluation and magnetoencephalography. *J. Clin. Neurol.* 2015; 11 (4): 319-330. <https://doi.org/10.3988/jcn.2015.11.4.319>.

References:

1. Taylor D. C., Falconer M. A., Bruton C. J., Corsellis J. A. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1971; 34 (4): 369-87. <https://doi.org/10.1136/jnnp.34.4.369>.
2. Widdess-Walsh P., Diehl B., Najm I. Neuroimaging of focal cortical dysplasia. *J Neuroimaging.* 2006; 16 (3): 185-96. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2006.00025.x>.
3. Palmini A., Holthausen H. Focal malformations of cortical development: A most relevant etiology of epilepsy in children. 1st ed. *Handbook of Clinical Neurology.* Elsevier B. V. 2013; Vol. 111: 549-565. <http://doi.org/10.1016/B978-0-444-52891-9.00058-0>.
4. Ayvazyan S. O. Focal cortical dysplasia: algorithm of preoperative examination. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2012; 4 (2): 6-12 (in Russian).
5. Sufianov AA, Orlov AS, Matveev E. I. Experience of vagal nerve stimulation in treatment of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2012; 4 (3): 48-49 (in Russian).
6. Mühlebner A., Coras R., Kobow K., Feucht M., Czech T., Stefan H. et al. Neuropathologic measurements in focal cortical dysplasias: Validation of the ILAE 2011 classification system and diagnostic implications for MRI. *Acta Neuropathol.* 2012; 123 (2): 259-72. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0920-1>.
7. Blümcke I., Thom M., Aronica E., Armstrong D. D., Vinters H. V., Palmini A. et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia.* 2011; 52 (1): 158-74. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x>.
8. Khachatryan V. Non-specific techniques of surgical treatment of epilepsy. *M.* 2016 (In Russian).
9. Avakyan G. N., Avakyan G. G. Transformation of the epileptic system. current status of the problem and possible ways to solve it. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2017; 9 (2): 6-19. (In Russian)] <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.2.006-019>
10. Holthausen H., Pieper T., Winkler P., Bluemcke I., Kudernatsch M. Electro-clinical-pathological correlations in focal cortical dysplasia (FCD) at young ages. *Child's Nerv Syst.* 2014; 30 (12): 2015-26. <https://doi.org/10.1007/s00381-014-2549-6>.
11. Gambardella A., Palmini A., Andermann F., Dubeau F., da Costa J. C., Quesney L. F. et al. Usefulness of focal rhythmic discharges on scalp EEG of patients with focal cortical dysplasia and intractable epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1996; 98: 243-9. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(95\)00266-9](https://doi.org/10.1016/0013-4694(95)00266-9).

12. Guerrini R., Duchowny M., Jayakar P., Krsek P., Kahane P., Tassi L. et al. Diagnostic methods and treatment options for focal cortical dysplasia. *Epilepsia*. 2015; 56: 1669-1686. <https://doi.org/10.1111/epi.13200>.
13. Tassi L., Garbelli R., Colombo N., Bramerio M., Lo Russo G., Mai R. et al. Electroclinical, MRI and surgical outcomes in 100 epileptic patients with type II FCD. *Epileptic Disord*. 2012; 14 (3): 257-66. <https://doi.org/10.1093/brain/awh357>.
14. Menezes L., Ellenrieder N. Von, Zazubovits N., Gotman J., Frauscher B. Sleep influences the intracerebral EEG pattern of focal cortical dysplasia. *Epilepsy research*. 2015; 113: 132-139. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.03.014>.
15. Perucca P. Intracranial electroencephalographic seizure-onset patterns: effect of underlying pathology. *Brain*. 2017; 137: 183-196. <https://doi.org/10.1093/brain/awt299>.
16. Perepelov V. A., Merkulova M. S., Perepelova E. M. Identification of epileptogenic abnormalities using a high-field MR-scanner. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2017; 9 (1): 62-68. (In Russian). <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.1.062-068>.
17. Wellmer J., Quesada C. M., Rothe L., Elger C. E., Bien C. G., Urbach H. Proposal for a magnetic resonance imaging protocol for the detection of epileptogenic lesions at early outpatient stages. *Epilepsia*. 2013; 54 (11): 1977-87. <https://doi.org/10.1111/epi.12375>.
18. Asatryan E. A., Abramov K. B., Mamatkhanov M. R., Lebedev K. E., Efimtsev A. Y., Zabrodskaya Y. M., Sebelev K. I., Ryzhkova D. V., Trufanov G. E., Khachatryan W. A. Diagnostics and long-term outcomes after surgical treatment of epilepsy in children with structural brain changes. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2017; 9 (1): 40-50. (In Russian). <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.1.040-050>
19. Von Oertzen J., Urbach H., Jungbluth S., Kurthen M., Reuber M., Fernández G. et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 73 (6): 643-7. <https://doi.org/10.1136/jnnp.73.6.643>.
20. Perepelova E. M., Perepelov V. A., Merkulova M. S. Microstructural and functional abnormalities in the brain of patients with temporal lobe epilepsy as revealed with MR imaging. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2017; 9 (4): 41-49. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.4.041-049>.
21. Kim D. W., Kim S., Park S.-H., Chung C.-K., Lee S. K. Comparison of MRI features and surgical outcome among the subtypes of focal cortical dysplasia. *Seizure*. 2012; 21 (10): 789-94. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.09.006>.
22. Colombo N., Tassi L., Deleo F., Russo G. Lo, Spreafico R. Focal cortical dysplasia type IIa and IIb: MRI aspects in 118 cases proven by histopathology. *Neuroradiology*. 2012; 1065-77. <https://doi.org/10.1007/s00234-012-1049-1>.
23. Colliot O., Bernasconi N., Khalili N., Antel S. B., Naessens V., Bernasconi A. Individual voxel-based analysis of gray matter in focal cortical dysplasia. *Neuroimage*. 2006; 29 (1): 162-71. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.07.021>.
24. Kim D. W., Lee S. K., Chu K., Park K. I., Lee S. Y., Lee C. H. et al. Predictors of surgical outcome and pathologic considerations in focal cortical dysplasia. *Neurology*. 2009; 72 (3): 211-6. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000327825.48731.c3>.
25. Lerner J. T., Salamon N., Hauptman J. S., Velasco T. R., Hemb M., Wu J. Y. et al. Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: A critical review and the UCLA experience. *Epilepsia*. 2009; 50 (6): 1310-35. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01998.x>.
26. Lee S. K., Kim D.-W. Focal Cortical Dysplasia and Epilepsy Surgery. *J Epilepsy Res*. 2013; 3 (2): 43-7. <https://doi.org/10.14581/jer.13009>.
27. Chassoux F., Landré E., Mellerio C., Turak B., Mann M. W., Daumas-Duport C. et al. Type II focal cortical dysplasia: Electroclinical phenotype and surgical outcome related to imaging. *Epilepsia*. 2012; 53 (2): 349-58. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03363.x>.
28. Chassoux F., Rodrigo S., Semah F., Beuvon F., Landre E., Devaux B. et al. FDG-PET improves surgical outcome in negative MRI Taylor-type focal cortical dysplasias. *Neurology*. 2010; 75 (24): 2168-75. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e31820203a9>.
29. Halac G., Delil S., Zafer D., Isler C., Uzan M., Comunoglu N. et al. Compatibility of MRI and FDG-PET findings with histopathological results in patients with focal cortical dysplasia. *Seizure*. 2017; 45: 80-6. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.024>.
30. Asatryan E. A., Abramov K. B., Mamatkhanov M. R., Lebedev K. E., Efimtsev A. Y., Zabrodskaya Y. M., Sebelev K. I., Ryzhkova D. V., Trufanov G. E., Khachatryan W. A. Diagnostics and long-term outcomes after surgical treatment of epilepsy in children with structural brain changes. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2017; 9 (1): 40-50. (In Russian). <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.1.040-050>.
31. Salamon N., Kung J., Shaw S. J., Koo J., Koh S., Wu J. Y. et al. FDG-PET/MRI coregistration improves detection of cortical dysplasia in patients with epilepsy. *Neurology*. 2008; 71 (20): 1594-601. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000334752.41807.2f>.
32. Iwasaki M., Jin K., Nakasato N., Tominaga T. Non-invasive Evaluation for Epilepsy Surgery. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2016; 56 (10): 632-40. <https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2016-0186>.
33. Panigrahi M. Presurgical evaluation of epilepsy. *J Pediatr Neurosci*. 2008; 3: 74-81 <https://doi.org/10.4103/1817-1745.40593>
34. Krsek P., Kudr M., Jahodova A., Komarek V., Maton B., Malone S. et al. Localizing value of ictal SPECT is comparable to MRI and EEG in children with focal cortical dysplasia. *Epilepsia*. 2013; 54 (2): 351-8. <https://doi.org/10.1111/epi.12059>.
35. Krsek P., Marusic P., Tomasek M., Trnka J., Michalova K., Jaruskova M., et al. SISCO and FDG-PET in patients with non-lesional extratemporal epilepsy: Correlation with intracranial EEG, histology, and seizure outcome. *Epileptic Disord*. 2013; 15 (1): 3-13. <https://doi.org/10.1684/epd.2013.0560>.
36. Matsuda H., Matsuda K., Nakamura F., Kameyama S., Masuda H., Otsuki T. et al. Contribution of subtraction ictal SPECT coregistered to MRI to epilepsy surgery: A multicenter study. *Ann Nucl Med*. 2009; 23 (3): 283-91. <https://doi.org/10.1007/s12149-009-0236-6>.
37. Singh S. Magnetoencephalography: Basic principles. *Ann Indian Acad Neurol*. 2014; 17 (5): 107. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.128676>.
38. Bagić A. Look back to leap forward: The emerging new role of magnetoencephalography (MEG) in nonlesional epilepsy. *Clin Neurophysiol*. 2016; 127 (1): 60-6. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.05.009>.
39. Itabashi H., Jin K., Iwasaki M., Okumura E., Kanno A., Kato K. et al. Electro- and magneto-encephalographic spike source localization of small focal cortical dysplasia in the dorsal peri-rolandic region. *Clin Neurophysiol*. 2014; 125 (12): 2358-63. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.02.028>.
40. Ueda Y., Egawa K., Ito T., Takeuchi F., Nakajima M., Otsuka K. et al. The presence of short and sharp MEG spikes implies focal cortical dysplasia. *Epilepsy Res*. 2015; 114: 141-6. <http://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.04.020>.
41. Heers M., Hirschmann J., Jacobs J., Dümpelmann M., Butz M., von Lehe M. et al. Frequency domain beamforming of magnetoencephalographic beta band activity in epilepsy patients with focal cortical dysplasia. *Epilepsy Res*. 2014; 108 (7): 1195-203. <http://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.05.003>.
42. Jeong W., Kim J. S., Chung C. K. Localization of MEG pathologic gamma oscillations in adult epilepsy patients with focal cortical dysplasia. *NeuroImage Clin*. 2013; 3: 507-14. <http://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.09.009>.
43. Wilenius J., Medvedovsky M., Gaily E., Metsähonkala L., Mäkelä J. P., Paetau A. et al. Interictal MEG reveals focal cortical dysplasias: Special focus on patients with no visible MRI lesions. *Epilepsy Res*. 2013; 105 (3): 337-48. <http://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.02.023>.
44. Thornton R., Vulliamoz S., Rodionov R., Carmichael D. W., Chaudhary U. J., Diehl B. et al. Epileptic networks in focal cortical dysplasia revealed using electroencephalography-functional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 2011; 70 (5): 822-37. <https://doi.org/10.1002/ana.22535>.
45. Kemp S., Prendergast G., Karapanagiotidis T., Baker G., Kelly T. P., Patankar T. et al. Concordance between the Wada test and neuroimaging lateralization: Influence of imaging modality (fMRI and MEG) and patient experience. *Epilepsy Behav*. 2018; 78: 155-60. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.09.027>.
46. An D., Fahoum F., Hall J., Olivier A., Gotman J., Dubeau F. Electroencephalography/functional magnetic resonance imaging responses help predict surgical outcome in focal epilepsy. *Epilepsia*. 2013; 54 (12): 2184-94. <https://doi.org/10.1111/epi.12434>.

47. Pittau F, Ferri L, Fahoum F, Dubeau F, Gotman J. Contributions of EEG-fMRI to Assessing the Epileptogenicity of Focal Cortical Dysplasia. *Front Comput Neurosci*. 2017; 11 (2). <https://doi.org/10.3389/fncom.2017.00008>.
48. Lehericy S., Duffau H. et al. Correspondence between functional magnetic resonance imaging somatotopy and individual brain anatomy of the central region: comparison with intraoperative stimulation in patients with brain tumors. *J Neurosurgery*. 2000; 92: 589-98. <https://doi.org/10.3171/jns.2000.92.4.0589>.
49. Binder J.R., Swanson S.J., Hammeke T.A., Morris G.L., Mueller W.M., Fischer M. et al. Determination of language dominance using functional MRI: A comparison with the Wada test. *Neurology*. 1996; 46 (4): 978-84. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000397065.05305.5d>.
50. Yetkin F.Z., Swanson S., Fischer M., Akansel G., Morris G., Mueller W. et al. Functional MR of frontal lobe activation: Comparison with Wada language results. *Am J Neuroradiol*. 1998; 19 (6): 1095-8.
51. Ganesan K., Ursekar M. Clinical utility of BOLD fMRI in preoperative work-up of epilepsy. *Indian J Radiol Imaging*. 2014; 24 (1): 22. <https://doi.org/10.4103/0971-3026.130688>.
52. Marnet D., Devaux B., Chassoux F., Landré E., Mann M., Turak B. et al. Chirurgie des dysplasies corticales focales en région centrale. *Neurochirurgie*. 2008; 54 (3): 399-408. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2008.02.054>.
53. Najm I.M., Tassi L., Sarnat H.B., Holthausen H., Russo G. Lo. Epilepsies associated with focal cortical dysplasias (FCDs). *Acta Neuropathol*. 2014; 128 (1): 5-19. <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1304-0>.
54. Marusic P., Najm I.M., Ying Z., Prayson R., Rona S., Nair D. et al. Focal cortical dysplasias in eloquent cortex: Functional characteristics and correlation with MRI and histopathologic changes. *Epilepsia*. 2002; 43 (1): 27-32. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.00801.x>.
55. Nikolova S., Bartha R., Parrent A.G., Steven D.A., Diosy D., Burneo J.G. Functional MRI of neuronal activation in epilepsy patients with malformations of cortical development. *Epilepsy Res*. 2015; 116: 1-7. <http://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.06.012>.
56. Yuan W., Szaflarski J.P., Schmithorst V.J., Schapiro M., Byars A.W., Strawsburg R.H. et al. f MRI Shows Atypical Language Lateralization in Pediatric Epilepsy Patients. *Epilepsia*. 2006; 47 (3): 593-600. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00474.x>.
57. Dupont S., Duron E., Samson S., Denos M., Volle E., Delmaire C. et al. Functional MR imaging or Wada test: which is the better predictor of individual postoperative memory outcome? *Radiology*. 2010; 255 (1): 128-34. <https://doi.org/10.1148/radiol.09091079>.
58. Kuzniecky R., Hetherington H., Pan J., Hugg J., Palmer C., Gilliam F. et al. Proton spectroscopic imaging at 4.1 tesla in patients with malformations of cortical development and epilepsy. *Neurology*. 1997; 48 (4): 1018-24. <https://doi.org/10.1212/wnl.48.4.1018>.
59. Colon A.J., Hofman P., Ossenblok P.P.W., Jansen J.F.A., ter Beek L.C., Berting R. et al. MRS-lateralisation index in patients with epilepsy and focal cortical dysplasia or a MEG-focus using bilateral single voxels. *Epilepsy Res*. 2010; 89 (1): 148-53. <http://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.11.007>.
60. Fellah S., Callot V., Viout P., Confort-Gouny S., Scavarda D., Dory-Lautrec P. et al. Epileptogenic brain lesions in children: The added-value of combined diffusion imaging and proton MR spectroscopy to the presurgical differential diagnosis. *Child's Nerv Syst*. 2012; 28 (2): 273-82. <https://doi.org/10.1007/s00381-011-1604-9>.
61. Tschampa H.J., Urbach H., Sprinkart A.M., Greschus S., Malter M.P. et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in focal cortical dysplasia at 3 T. *Seizure*. 2015; 32: 23-9. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.08.008>.
62. Russo A., Jayakar P., Lallas M., Miller I., Hyslop A., Korman B. et al. The diagnostic utility of 3D electroencephalography source imaging in pediatric epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2016; 57 (1): 24-31. <https://doi.org/10.1111/epi.13228>.
63. Park C.J., Seo J.H., Kim D., Abibullaev B., Kwon H., Lee Y.H. et al. EEG source imaging in partial epilepsy in comparison with presurgical evaluation and magnetoencephalography. *J. Clin. Neurol*. 2015; 11 (4): 319-330. <https://doi.org/10.3988/jcn.2015.11.4.319>.

Сведения об авторе:

Мирхайдаров Салават Валентинович – аспирант кафедры нейрохирургии первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); врач-нейрохирург отделения функциональной нейрохирургии. E-mail: salavatmirkhaydarov@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7873-3472>.

About the authors:

Salavat V. Mirkhaydarov – MD, PhD Student, Department of Neurosurgery, Sechenov First Moscow Medical University; Neurosurgeon, Department of Functional Neurosurgery, Federal Center of Neurosurgery. E-mail: salavatmirkhaydarov@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7873-3472>.

Пароксизмальные расстройства в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы у детей и подростков

Заваденко Н. Н., Нестеровский Ю. Е., Холин А. А., Воробьева И. С.

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ул. Островитянова, д. 1, Москва 117997, Россия)**

Для контактов: Заваденко Николай Николаевич, e-mail: zavadenko@mail.ru.

Резюме

Последствия черепно-мозговой травмы (ЧМТ) у детей и подростков представляют серьезную медицинскую и социальную проблему, поскольку ЧМТ вмешивается в нормальный ход процессов нейроонтогенеза. Значительное место среди клинических последствий в отдаленном периоде ЧМТ занимают пароксизмальные расстройства: посттравматическая головная боль, посттравматическая эпилепсия, субклиническая эпилептиформная активность на ЭЭГ. В обзоре обсуждаются особенности клинических проявлений, патофизиологии, диагностики и лечения пароксизмальных расстройств в отдаленном периоде ЧМТ у детей и подростков.

Ключевые слова

Черепно-мозговая травма, последствия, дети, подростки, посттравматические головные боли, посттравматические судорожные приступы, посттравматическая эпилепсия, лечение.

Статья поступила: 26.09.2018 г.; **в доработанном виде:** 22.11.2018 г.; **принята к печати:** 18.12.2018 г.

Представление на научном мероприятии

Данный материал был представлен на IX Международном Форуме эпилептологов стран СНГ/ЕврАзЭС «Эпилепсия и Пароксизмальные состояния» (26-27 октября 2018 г., г. Ростов-на-Дону, Россия).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Заваденко Н. Н., Нестеровский Ю. Е., Холин А. А., Воробьева И. С. Пароксизмальные расстройства в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы у детей и подростков. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018; 10 (4): 072-082. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.4.072-082.

Paroxysmal disorders in the long-term after traumatic brain injury in children and adolescents

Zavadenko N. N., Nesterovskiy Yu. E., Kholin A. A., Vorobyeva I. S.

Pirogov Russian National Research Medical University (1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia)

Corresponding author: Nikolay N. Zavadenko, e-mail: zavadenko@mail.ru.

Summary

Consequences of traumatic brain injury (TBI) in children and adolescents pose a major medical and social problem, as TBI interferes with neuro ontogenesis. Among these consequences, paroxysmal disorders that manifest in the long-term after TBI represent an important issue. These disorders include posttraumatic headaches, posttraumatic epilepsy and subclinical epileptiform EEG activity. In this review, clinical manifestations, pathophysiology and management of the long-term post-TBI paroxysmal disorders in children and adolescents are discussed.

Key words

Traumatic brain injury, consequences, children, adolescents, posttraumatic headaches, posttraumatic seizures, posttraumatic epilepsy, treatment.

Received: 26.09.2018; in the revised form: 22.11.2018; accepted: 18.12.2018.

Meeting Presentation

This paper was presented at the IX International Forum of Epileptologists CIS/ EurAsEC "Epilepsy and Paroxysmal Conditions" (26-27 October 2018, Rostov-on-Don, Russia).

Conflict of interests

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Zavadenko N. N., Nesterovskiy Yu. E., Kholin A. A., Vorobyeva I. S. Paroxysmal disorders in the long-term after traumatic brain injury in children and adolescents. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2018; 10 (4): 072-082 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.4.072-082.

Введение / Introduction

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) входит в число распространенных видов повреждений центральной нервной системы (ЦНС) и с самой высокой частотой наблюдается в двух возрастных группах: дети в возрасте до 5 лет, подростки и молодежь 15-25 лет [1]. Серьезную медицинскую и социальную проблему представляют последствия ЧМТ. По данным экспериментальных и клинических исследований, возникающие при ЧМТ патологические изменения в различных областях головного мозга могут сохраняться, а в ряде случаев – прогрессировать в течение многих месяцев или лет после травмы, приводя к формированию долговременных посттравматических расстройств [2,3]. В Институте нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко [4] разработана периодизация течения ЧМТ, в которой обозначены:

1) острый период – от момента травмы до стабилизации на разном уровне нарушенных вследствие травмы функций;

2) промежуточный период – от момента стабилизации функций до их полного или частичного восстановления или устойчивой компенсации (при легкой ЧМТ – до 2 мес., при среднетяжелой – до 4 мес., при тяжелой – до 6 мес.);

3) отдаленный период – выздоровления или максимально возможного восстановления нарушенных функций, либо возникновения и/или прогрессирования новых, вызванных ЧМТ, патологических состояний (до двух и более лет).

Выраженность психоневрологических нарушений в отдаленном периоде ЧМТ прежде всего зависит от степени ее тяжести в остром периоде. Однако не только степень тяжести, но и возраст, в котором произошла ЧМТ, оказывает значительное влияние на клинические проявления последствий ЧМТ. Исследования реакции детского мозга на ЧМТ позволили получить важные результаты о влиянии возраста на восстановление после травмы и ее функциональ-

ные последствия, при этом сформулированы различные мнения. Согласно первой концепции, развивающийся мозг способен к более значительной реорганизации и восстановлению после ЧМТ [1,5]. Кроме того, после повреждений молодого мозга реже развивается прогрессирующее снижение когнитивных функций, и продолжающееся развитие ЦНС может способствовать выздоровлению. Большая часть навыков, которые были сформированы до ЧМТ, сохраняется, хотя непосредственно после травмы может наблюдаться их временная потеря [6]. Благодаря высокой пластичности развивающегося мозга у детей даже после тяжелых ЧМТ чаще, чем у взрослых, возможны восстановление нарушенных функций и общий благоприятный исход. Другая концепция рассматривает развивающийся мозг как более уязвимый для ЧМТ, если он подвергается поражению в критические периоды значительного роста, формирования мозговых систем и функций, что может привести к более серьезным и стойким физиологическим изменениям после перенесенной ЧМТ. Мозговые структуры и функции, созревание которых продолжается к моменту ЧМТ, могут пострадать в большей степени, чем те, которые были сформированы до травмы [7]. Таким образом, возраст ЧМТ – важный фактор, оказывающий влияние на ее последствия.

В отдаленном периоде ЧМТ у детей и подростков могут наблюдаться неврологические, когнитивные, поведенческие, эмоциональные и социально-психологические последствия [6,8,9]. Связанная с ЧМТ ранимость структур незрелого головного мозга может проявляться не только в нарушениях развития его функций, но и в пароксизмальных расстройствах. При этом когнитивные и поведенческие нарушения у детей и подростков в отдаленном периоде ЧМТ значительно усиливаются при наличии пароксизмальных расстройств: посттравматической головной боли (ПТГБ), посттравматической эпилепсии (ПТЭ), субклинической эпилептиформной активности на ЭЭГ.

Посттравматические головные боли

Посттравматические головные боли (ПТГБ) – одна из наиболее частых жалоб в отдаленном периоде ЧМТ. Они могут быть как самостоятельным симптомом, так и входить в структуру посткоммоционного синдрома. По данным исследований отдаленного периода легкой ЧМТ, у 60–80% детей и подростков развивается так называемый посткоммоционный синдром [10]. Его проявления включают головные боли, головокружения, церебрастенические симптомы (быстрая утомляемость, эмоциональная лабильность, тревожность, раздражительность, трудности засыпания), негрубые нарушения внимания и памяти, замедление психомоторных реакций, умеренные координаторные расстройства.

Патогенетическая связь с перенесенной ЧМТ нашла свое отражение в классификации МКБ-10 [11], где данный тип головных болей определяется как «хронические ПТГБ» (G 44.3). В 3-м пересмотре международной классификации головных болей (МКГБ-III) ПТГБ отнесены к вторичным головным болям и представлены в разделе «Головная боль, связанная с травмой или повреждением головы и/или шеи» [12].

В МКГБ-III [12] термин «хроническая ПТГБ» заменен на термин «персистирующая ПТГБ», которая определяется как новая головная боль или головная боль, которая отмечалась до травмы, но стала более частой и интенсивной после травмы, и продолжающаяся больше 3 мес. Общим для острой и персистирующей ПТГБ является то, что головная боль должна возникнуть в течение 7 дней после травмы или восстановления сознания после травмы, либо после прекращения приема лекарств, ухудшающих способность ощущать или сообщать о наличии головной боли, возникшей после травмы головы.

ПТГБ может иметь различные характеристики и быть схожей по клинической картине с первичными головными болями (головные боли напряжения, мигрень или другой вид головной боли), но должна по времени возникновения или усиления тяжести четко быть связана с фактом перенесенной ЧМТ.

Данные исследований, посвященных клиническим особенностям хронических ПТГБ у детей, показали, что у большинства пациентов имелись клинические признаки, сходные с клиническими особенностями «первичных» головных болей, и не было диагностировано случаев головной боли, связанных с внутричерепным кровоизлиянием или эффектом от сдавления вещества головного мозга [13]. У 46,5% детей отмечалась приступообразная мигреноподобная головная боль, у 24,8% – по типу головных болей напряжения и у 19% пациентов головная боль носила неклассифицируемый характер. Таким образом, у половины больных имелся мигреноподобный тип головной боли, четверти – эпизодические или хронические головные боли напряжения, у остальных па-

циентов головные боли носили смешанный характер или относились к неклассифицируемым; случаев кластерных головных болей или связанных с другими невралгиями выявлено не было [13].

Патофизиология ПТГБ полностью не выяснена. Предполагается, что даже при легкой ЧМТ возникают диффузные аксональные повреждения, которые могут сопровождаться метаболическими нарушениями в ткани головного мозга, изменением церебральной гемодинамики, а в сочетании с аномальным высвобождением возбуждающих нейромедиаторов и провоспалительных пептидов могут вызывать развитие головной боли и переход ее в хроническую форму [14].

Возникновение хронических ПТГБ обычно не зависит от степени тяжести ЧМТ и изменений в неврологическом статусе. Считается, что чаще хронические ПТГБ возникают после ЧМТ легкой степени, могут усиливаться на протяжении многих месяцев и лет после травмы и даже приобретать прогрессирующее течение [15]. Частыми причинами хронизации ПТГБ являются социально-психологические факторы, особенно у пациентов с легкой ЧМТ, а также злоупотребление анальгетиками и нестероидными противовоспалительными препаратами.

В формировании ПТГБ и других последствий ЧМТ важная роль принадлежит не только ликвородинамическим нарушениям, но также изменениям церебральной гемодинамики, регуляции сосудистого тонуса и церебральной микроциркуляции [16], регионарной ишемии и нейрогенному воспалению [17]. Запускаются процессы эксайтоксичности, которые сопровождаются высвобождением возбуждающих нейромедиаторов (глутамата, аспартата), что вызывает вторичное нейрональное повреждение с последующим формированием неврологических нарушений в отдаленном периоде ЧМТ. Н. А. Базарная [18] провела исследование у 60 пациентов 7-16 лет с хроническими ПТГБ после ЧМТ (сотрясения головного мозга – СГМ, ушиба головного мозга легкой степени – УГМЛС) содержания аутоантител к глутаматным рецепторам подтипа AMPA (к субъединице GluR1) и подтипа NMDA (к субъединице NR2A) в сыворотке крови. Согласно полученным данным, у детей с хроническими ПТГБ отмечается гиперстимуляция рецепторов глутамата и развитие аутоиммунного процесса: повышение уровня аутоантител к NMDA-рецепторам наблюдалось в течение первого года после ЧМТ. Увеличение уровня аутоантител к AMPA-подтипу рецепторов выявлено у детей с повторными СГМ и УГМЛС.

Многообразие факторов патогенеза определяет существование нескольких клинических форм хронических ПТГБ: ПТГБ напряжения, мигреноподобные, гипертензионные, кластерные, цервикогенные боли [15,17]. Характерный для ПТГБ клинический полиморфизм цефалгий обусловлен различными патогенетическими механизмами, которые нередко могут соче-

таться у одного пациента. Рассмотрим клинические особенности различных форм хронических ПТГБ.

Хронические ПТГБ напряжения отличаются варьировающей частотой (от нескольких раз в неделю до ежедневных) и продолжительностью приступов, локализуются преимущественно в лобных и/или височных областях, билатерально или описываются как диффузные с иррадиацией в лобную область, возникают во второй половине дня, имеют среднюю интенсивность, меняющуюся в течение дня, не усиливаются при физической нагрузке, по характеру бывают тупыми, сжимающими, давящими, сопровождаются ощущением тяжести, «обруча», «каска», «тесной шапки».

Мигренеподобные хронические ПТГБ: приступы головных болей чаще кратковременные или средней продолжительности, частота несколько раз за месяц, значительной интенсивности, пульсирующего характера, возникающие в любое время суток, локализация по типу гемикрании или мигрирующая, характерны сопутствующие тошнота, рвота, фото- и фонофобия, усиливаются при физической нагрузке. В случаях, когда головные боли отмечались до ЧМТ, переносимость головных болей в посттравматическом периоде значительно затрудняется, приступы становятся чаще и тяжелее, что предрасполагает к их хронизации.

Гипертензионные хронические ПТГБ возникают по утрам, по локализации чаще бывают диффузными или локализуются преимущественно в лобной области, сопровождаются тошнотой, рвотой, головокружением и уменьшаются после перехода в вертикальное положение, плохо купируются обезболивающими препаратами.

Посттравматические невралгические (цервикогенные) хронические ПТГБ возникают в различное время суток, как утром, так и вечером, часто провоцируются статической или динамической нагрузкой на шейный отдел позвоночника, обычно в начале отмечаются локально, а затем приобретают диффузный характер, в основном локализуются в теменно-затылочной области, нередко мигрируют, носят стреляющий или смешанный характер (давящий, пульсирующий, жгучий). При пальпации задней поверхности шеи и затылочной области отмечается четкая локальная болезненность.

Как показало обследование 104 пациентов 12-19 лет в отдаленном периоде среднетяжелой и тяжелой закрытой ЧМТ [19], хронические ПТГБ отмечались у 82% из них, причем с высокой частотой – от 1 раза в неделю до ежедневной. У большинства подростков (51%) клиническая картина цефалгий соответствовала ПТГБ напряжения. У 29% пациентов была выявлена внутричерепная гипертензия. У 8% подростков головные боли носили характер мигренеподобных, при этом у четырех пациентов приступы головных болей дебютировали до ЧМТ, но стали более интенсивными и частыми после нее, а у трех ЧМТ спровоцировала их появление. У 11% пациентов подтверждена посттравматическая неврал-

гическая (цервикогенная) головная боль. В одном случае отмечалась кластерная ПТГБ.

Следует отметить, что одновременно в данной группе из 104 подростков, обследованных в отдаленном периоде среднетяжелой и тяжелой закрытой ЧМТ, у 37% была обнаружена субклиническая эпилептиформная активность на ЭЭГ, тогда как ПТЭ наблюдалась только в одном случае [19]. Можно предположить, что не столь высокий риск развития ПТЭ и значительная частота встречаемости субклинической эпилептиформной активности на ЭЭГ у подростков связаны с происходящими к этому возрасту структурными изменениями ЦНС. Так, если для ранних этапов онтогенеза характерно увеличение числа межнейронных связей (синапсов), то в подростковом возрасте происходит снижение их количества, по крайней мере, наполовину, уменьшается объем серого вещества [9]. Наряду с другими изменениями это может способствовать переходу от «сверхвозбудимости» детского мозга к более высоким функциональной эффективности и стабильности мозга, приближающимся к таковым у взрослых.

При указаниях на значительное повреждение головного мозга в результате ЧМТ и частые приступообразные ПТГБ необходимо исключение эпилептического генеза пароксизмальных нарушений. Впервые о сочетании ПТГБ и эпилепсии, а также эпилептиформной активности на ЭЭГ у пациентов и ПТГБ сообщили в 1963 г D.W. Cooper и D.C. Cavicke на основании двух клинических наблюдений [20]. R. Formisano и соавт. [21] выявили высокую частоту пароксизмальных аномалий на ЭЭГ с наличием острых волн у 84,6% пациентов с хроническими ПТГБ, что было связано также с наличием переломов или повреждений костей черепа и твердой мозговой оболочки либо за счет травмы, либо в результате краниотомии.

Не только рутинная ЭЭГ, но и видео-ЭЭГ-мониторирование с включением разных функциональных состояний (особенно всех фаз сна) должны применяться при обследовании пациентов с хроническими ПТГБ. Перспективными представляются работы по применению многоканального ЭЭГ мониторинга в сочетании с вызванными потенциалами головного мозга для изучения нарушения работы и поддержки активации нейронных сетей при ПТГБ, особенно при посттравматической мигрени [22].

Посттравматическая эпилепсия

Посттравматическая эпилепсия (ПТЭ) относится к серьезным неврологическим последствиям ЧМТ. ПТЭ определяется как несколько (два и более) неспровоцированных эпилептических приступов, возникших не ранее, чем через неделю после ЧМТ. ПТЭ составляет примерно 20% от случаев симптоматических эпилепсий и 5% от всех случаев эпилепсии как среди взрослого, так и детского населения [23-25]. После тяжелых ЧМТ у детей риск развития эпилеп-

сии возрастает в 7 раз [26], при этом в случаях оценок по шкале комы Глазго 9 и ниже ПТЭ в дальнейшем развивается у 10-15% взрослых пациентов и 30-35% детей [27].

Следует разграничивать ПТЭ и посттравматические приступы. Судорожные приступы, которые возникают в течение 24 ч после ЧМТ, обозначаются как *немедленные*. Из всех судорожных приступов, которые отмечаются на первой неделе ЧМТ, около 50% происходят в первые 24 ч [25]. Приступы, развивающиеся на протяжении первой недели после травмы, считаются *ранними*. Ранние приступы возникают у 2-17% всех пациентов с ЧМТ, чаще наблюдаются у детей, чем у взрослых, их частота коррелирует со степенью тяжести ЧМТ. Частота ранних приступов после тяжелых ЧМТ обычно выше (10-15% для взрослых; 30-35% для детей) [25,28].

Ранние посттравматические приступы чаще встречаются у детей до 5 лет [29-31]. Из приступов, которые происходят в течение первых четырех недель ЧМТ, около 10% возникают в течение первой недели [25].

Клинически очевидные ранние приступы с типичными судорожными проявлениями, вероятно, являются верхушкой айсберга, поскольку применение видео-ЭЭГ-мониторинга показывает, что неконвульсивные приступы встречаются гораздо чаще, чем судорожные в первую неделю после тяжелой ЧМТ [25]. Клиническое значение неконвульсивных приступов, выявленных с помощью видео-ЭЭГ-мониторинга, остается предметом дальнейших исследований. Они могут определять неблагоприятный исход и пока неясно, улучшается ли прогноз при их интенсивном лечении.

Судорожные приступы с манифестацией от 8-го дня и позднее после ЧМТ считаются *поздними*. Примерно у 20% пациентов с однократными поздними посттравматическими приступами в дальнейшем не будет их повторения, поэтому оснований для постановки диагноза ПТЭ у них нет. Но в большинстве случаев поздние посттравматические приступы характеризуются высокой повторяемостью с переходом в ПТЭ. По данным 10-летнего проспективного наблюдения за группой пациентов, перенесших ЧМТ, средняя частота встречаемости поздних приступов составила 2,1%, но оказалась значительно выше в подгруппе пациентов с тяжелой ЧМТ – 12% [29].

Рассматриваются следующие патофизиологические механизмы посттравматических приступов [25]. Немедленные приступы, вероятно, связаны с негативным стимулирующим воздействием травмы на мозговую ткань, которая имеет низкий порог возбуждения. Ранние приступы могут быть результатом вторичных эффектов ЧМТ, таких как отек мозга, внутричерепные кровоизлияния, ушиб головного мозга, нарушения гематоэнцефалического барьера, электролитные изменения во внеклеточном пространстве, избыточное высвобождение возбуждающих нейромедиаторов, в частности глутамата, поврежде-

ние мозговой ткани свободными радикалами, изменения пути продукции энергии клетками. Поздние приступы указывают на стойкие структурные изменения в мозге, которые являются результатом потери нейронов и синапсов, aberrантного спраутинга и ремодуляции межнейронных связей.

ПТЭ манифестирует у большинства пациентов (80%) в виде первого неспровоцированного приступа в течение года после ЧМТ и практически у всех – за два года после травмы. По данным J. F. Annegers и соавт. [29] риск возникновения неспровоцированного эпилептического приступа выше среднегопопуляционного в 11 раз у пациента в течение первого года после ЧМТ, в 3,5 раза – на протяжении четырех лет, в 2,39 раза – через пять лет, в 1,56 раза – через 10 лет после травмы. Сближение показателя риска со среднегопопуляционным после легких ЧМТ происходило за пять лет, тогда как после тяжелых ЧМТ даже через 10 лет он оставался в 4 раза более высоким. Таким образом, риск появления эпилептических приступов наиболее высок в течение первого года после травмы и постепенно уменьшается в дальнейшем.

В самое крупное популяционное исследование факторов риска ПТЭ [29] был включен 4541 пациент с распределением на четыре возрастные группы: от рождения до 4 лет (542 человека), 5-14 лет (1184), 15-64 года (2546), 65 лет и старше (269). Общая 5-летняя вероятность развития эпилептических приступов составила 0,5% среди пациентов с легкой ЧМТ (потеря сознания или посттравматическая амнезия менее 30 мин. и отсутствие переломов черепа), 1,2% для перенесших среднетяжелую травму (потеря сознания или посттравматическая амнезия от 30 мин. до 24 ч или сопровождавшаяся переломом черепа) и 10% среди пациентов с тяжелыми ЧМТ (ушиб мозга, внутричерепная гематома, потеря сознания или посттравматическая амнезия продолжительнее 24 ч). За 30 лет данный показатель составил 2,1% для легких ЧМТ, 4,2% для среднетяжелых и 16,7% для тяжелых ЧМТ. Таким образом, вероятность развития ПТЭ после легкой ЧМТ не превышает среднегопопуляционные показатели, тогда как высокий риск ПТЭ связан с тяжелой и среднетяжелой ЧМТ с локальным повреждением коры головного мозга, который становится субстратом эпилептогенеза.

Сложность и полиморфизм клинических проявлений ПТЭ определяются разнообразием повреждений при ЧМТ, которые включают в себя как очаговые, так и диффузные (в результате ускорения/замедления) компоненты, тупые закрытые травмы головы с переломом костей черепа или без него, ушибы, гематомы, проникающие ранения головного мозга [32,33]. Преимущественно очаговые повреждения сопровождаются контузией поверхностных структур больших полушарий и вовлечением разных эпилептогенных зон мозга. Если при сильном механическом воздействии могут затрагиваться подкорковые структуры, то поверхностные очаговые травмы часто поражают

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ С ВЫРАЖЕННЫМ КОГНИТИВНЫМ ЭФФЕКТОМ¹

ЛЕВЕТИНОЛ®

Леветинол® – раствор для приема внутрь!



Reg. номер ЛП-004085 от 19.01.17.

Международное непатентованное название

Леветирацетам

Формы выпуска

1. Раствор для приема внутрь 100 мг/мл 300,0 (ЛП – 004085 – 190117)
2. Таблетки покрытые пленочной оболочкой 250мг, 500 мг, 1000 мг №30 (ЛП – 002021 – 050313)



Показания к применению²

Показания	Таблетки	Раствор для приема внутрь
Монотерапия парциальных судорог с вторичной генерализацией или без нее	С 16 лет	С 16 лет
Политерапия парциальных судорог с вторичной генерализацией или без нее	С 6 лет	С 1 месяца
Политерапия миоклонических судорог ЮМЭ	С 12 лет	С 12 лет
Политерапия первично ГТК при ИГЭ	С 12 лет	С 12 лет

Источники информации:

1. Лебедева А.В., Неменов Д.Г. Возможности применения Кеппры (леветирацетам) при различных неврологических заболеваниях. Доступно по: <https://medi.ru/info/8783>. Ссылка активна 20.12.16.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Леветинол® р-р и Леветинол® табл.

Телефон горячей линии:
8-800-333-43-76
(звонок по России бесплатный)

www.geropharm.ru



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) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

лобные и височные доли, обладающие высокой эпилептогенностью. Поэтому возникающие при их поражении эпилептические синдромы будут соответствовать лобной или височной эпилепсии.

Основными факторами риска ПТЭ, по данным исследований [24,25,28,29], являются следующие: возраст младше 5 лет, тяжелая степень ЧМТ, проникающий характер ЧМТ, внутричерепная гематома, потребовавшая нейрохирургического вмешательства, линейный или вдавленный перелом костей черепа, геморрагический ушиб мозга, кома продолжительностью более 24 ч, ранние посттравматические судорожные приступы, очаговые изменения при нейровизуализации или на ЭЭГ в остром периоде ЧМТ.

Механизмы посттравматического эпилептогенеза полностью не раскрыты. Повреждение мозговой ткани инициирует ряд процессов, которые протекают параллельно. Каждый из них или их сочетание могут быть важными факторами эпилептогенеза. К ним относятся: травма с разрывом аксонов, которая вызывает потерю ингибиторных интернейронов путем антероградной трансинаптической дегенерации; высвобождение аспартата или глутамата под влиянием травмы; воздействие свободных перекисных радикалов и гемоглобина или железо-содержащего гема на ткань мозга; усиление реактивного глиоза [4,34]. Подтверждено, что возникновение ПТЭ может определяться генетической предрасположенностью [34,35].

Нередко посттравматические приступы могут протекать незаметно для окружения пациента и самого больного. Следует особо отметить, что в первую неделю после тяжелой ЧМТ именно бессудорожные приступные паттерны наиболее типичны в сравнении с клинически выраженными судорожными приступами, а объективно их зафиксировать можно лишь путем продолженного ЭЭГ-мониторирования [25]. В последние годы применение длительного видео-ЭЭГ-мониторинга позволило идентифицировать субклинические формы ранних и поздних посттравматических приступов, а также эпилептического статуса. Так, по данным обследования 87 детей в остром периоде среднетяжелой или тяжелой ЧМТ в условиях отделений интенсивной терапии, посттравматические приступы были выявлены у 37 (42,5%) пациентов. Среди них у 14 (16,1%) отмечались субклинические приступы, причем у 6 (6,9%) они носили исключительно субклинический характер. Эпилептический статус имел место у 16 (18,4%) пациентов, а субклинический эпилептический статус – у 12 (13,8%) пациентов [36].

Принципы лечения

Лечение ПТГБ основывается на тех же подходах, что и первичных форм головной боли. Пациенты с хроническими ПТГБ чаще нуждаются в профилактической терапии и имеют отягощающие факторы по злоупотреблению анальгетиками и особенностям

психоэмоциональной сферы. Профилактическая терапия подбирается на основании доминирующего типа головной боли. Важное место занимают немедикаментозные методы и различные виды психотерапевтических методик. С целью профилактики ПТГБ в зависимости от ведущих механизмов их патогенеза рекомендуются курсы дегидратационных, вазоактивных, нейропротективных или противосудорожных препаратов (ПЭП). Учитывая возможную взаимосвязь ПТГБ с субклинической эпилептиформной активностью на ЭЭГ, оптимальным выбором для их профилактической терапии могут быть ПЭП. В связи с этим следует отметить положительный опыт применения ПЭП в лечении первичных головных болей, в частности леветирацетама у детей и подростков при профилактической терапии мигрени [37-39], а также эпилепсии с сопутствующей мигренью [40].

У пациентов с единственным неспровоцированным судорожным приступом решение о том, следует ли начинать лечение ПЭП, зависит от риска повторения приступов и развития ПТЭ. При ранних посттравматических приступах рекомендуется быстрое назначение ПЭП, прием которых может продолжаться до нескольких недель. Для купирования приступов, склонных к статусному течению, применяются диазепам, фосфенитоин, вальпроат натрия или леветирацетам. В большинстве случаев целесообразно внутривенное введение лекарственного средства, поскольку пациент находится на стадии восстановления после ЧМТ. Для проведения курса лечения с целью предупреждения повторных приступов используется монотерапия ПЭП первого или второго поколения. Как правило, лекарства второго поколения не менее эффективны и лучше переносятся (меньше межлекарственных взаимодействий и побочных эффектов). Нередко применяется фенитоин, но он повышает риск когнитивных нарушений. Леветирацетам переносится значительно лучше, а по терапевтической эффективности не уступает фенитоину, в т.ч. для предупреждения судорожных приступов при тяжелой ЧМТ и после краниотомии [41]. Леветирацетам наряду с высокой эффективностью отличается благоприятным фармакокинетическим профилем с линейной кинетикой (концентрация в крови нарастает пропорционально дозе препарата), стабильностью концентрации в крови (не требуется контролировать уровень препарата в крови), отсутствием клинически значимого взаимодействия с другими лекарственными средствами.

Пациентам с поздними посттравматическими приступами из-за высокого риска повторения приступов длительное назначение ПЭП может быть рекомендовано даже после однократного позднего приступа. Выбор ПЭП осуществляется аналогичным образом. С учетом отсутствия единого мнения о целесообразности профилактического лечения поздних посттравматических приступов и ПТЭ, даже при обнаружении эпилептиформных разрядов на ЭЭГ, пре-

паратом выбора является леветирацетам, применение которого можно обосновывать как его противоэпилептическим, так и нейропротективным эффектом [42].

ПТЭ трудно поддается терапии ПЭП: уровни ремиссии составляют 25-40%, при этом низкая вероятность ремиссии характерна для пациентов с высокой частотой посттравматических приступов в течение первого года после перенесенной ЧМТ [43]. Тактика противоэпилептической терапии строится по тем же принципам, что и при других формах симптоматических эпилепсий, однако ее проведение при ПТЭ имеет ряд особенностей [33]. Длительное назначение ПЭП пациентам с ПТЭ направлено не только на контроль эпилептических приступов, но может иметь и дополнительные показания в отдаленном периоде ЧМТ, такие как профилактика ПТГБ, терапия аффективных расстройств и нарушений поведения. К числу базовых ПЭП при ПТЭ относятся вальпроаты, которые также способствуют уменьшению агрессивности и раздражительности, оказывают нормотимическое действие, сглаживают выраженность аффективных колебаний. Помимо вальпроатов, препаратами выбора являются окскарбазепин, карбамазепин, топирамат и фенитоин. Возможны комбинации с ламотриджином, леветирацетамом, при присоединении «псевдогенерализованных» атипичных абсансов – с этосуксимидом. В случаях фармакорезистентности и существенного снижения качества жизни пациентов после тщательного обследования и отбора возможен выбор хирургического лечения ПТЭ. Однако следует учитывать, что при предрасположенности к развитию ПТЭ нейрохирургическое вмешательство способно в конечном итоге привести к формированию рецидивирующей эпилепсии, также по посттравматическому механизму.

Поскольку для пациентов, перенесших ЧМТ, особенно средней и тяжелой степеней, сохраняется высокий риск развития ПТЭ спустя годы и даже десятилетия после травмы, актуальным остается вопрос о целесообразности назначения длительной профилактической терапии ПЭП. Следует подчеркнуть, что в сравнении с побочными эффектами длительной терапии фенитоином, который ранее применялся и исследовался в качестве профилактической противоэпилептической терапии, безусловное преимущество по соотношению эффективности и переносимости имеет леветирацетам [43]. Также следует отметить исследования, показавшие позитивное влияние леветирацетама на фоновую биоэлектриче-

скую активность мозга наряду с подавлением эпилептиформных разрядов у пациентов, перенесших ЧМТ и другие поражения ЦНС, что подтверждает его нейропротективный потенциал [42,44]. Среди лекарственных форм леветирацетама в РФ представлен препарат отечественного производства Леветинол, который по профилю эффективности и безопасности близок к оригинальному препарату и производится в формах таблеток (по 250, 500 и 1000 мг) и раствора для приема внутрь (с содержанием в 1 мл 100 мг леветирацетама).

Pearl P. L. и соавт. обследовали [44] группу пациентов в возрасте 6-17 лет, перенесших ЧМТ, с одним или более подтвержденными факторами риска для развития ПТЭ: внутричерепное кровоизлияние, вдавленный перелом черепа, проникающий характер ЧМТ, наличие посттравматического судорожного приступа. 40 пациентов были отобраны для проведения курса лечения леветирацетамом в дозе 55 мг/кг/сут. в течение 30 дней, причем первая доза назначалась в течение 8 ч от момента ЧМТ. В ходе двухлетнего динамического наблюдения лишь у 2,5% пациентов наблюдалось развитие ПТЭ, при этом лечение леветирацетамом было безопасным и хорошо переносилось. На основании этих результатов сделан вывод о возможном снижении под влиянием леветирацетама риска ПТЭ в данной группе пациентов.

Детский и подростковый возраст относится к периодам бурного физического и психологического роста, но одновременно и высокого травматизма. Ранее была принята точка зрения, согласно которой восстановление неврологических нарушений после перенесенной ЧМТ у детей и подростков происходит в более полном объеме, нежели у взрослых. Однако результаты целенаправленных исследований не столь оптимистичны, кроме того, последствия ЧМТ могут проявиться не сразу, а оказаться отсроченными [1,6,8,9]. К отсроченным последствиям ЧМТ относятся посттравматическая головная боль, посттравматическая эпилепсия, субклиническая эпилептиформная активность на ЭЭГ. Данные нарушения способны оказывать долговременное и значительное негативное влияние на нервно-психическое развитие, успешность школьного обучения и социальную адаптацию пациентов. Между тем своевременная диагностика и терапия пароксизмальных расстройств после ЧМТ, а также высокий уровень нейропластичности у детей и подростков могут определять благоприятные исходы.

Литература:

1. Заваденко Н. Н., Немкова С. А. Нарушения развития и когнитивные дисфункции у детей с заболеваниями нервной системы. Научно-практическое руководство. М. 2016; 360 с.
2. Лихтерман Л. Б. Черепно-мозговая травма. Диагностика и лечение. М. 2014; 488 с.
3. Живолупов С. А., Самарцев И. Н., Бардаков С. Н. Рациональная нейропротекция при травматической болезни головного мозга. М. 2014; 176 с.
4. Коновалов А. Н., Лихтерман Л. Б., Потапов А. А. и др. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. М. 1998; 1: 549 с.

5. Kolb B. Brain plasticity and behavior during development. In: Uzzell B.P., editor. Recovery after Traumatic Brain Injury. Psychology Press. 2014; 199-212.
6. Christensen J. R., Trovato M. K., Salorio C., Brandys E., Morozova O., Sadowsky C., Pidcock F. S. Traumatic Brain Injury. In: Neurodevelopmental Disabilities in Infancy and Childhood. 3-rd ed. Ed. P. J. Accardo. Baltimore. 2008; 615-637.
7. Su Y. R. S., Veeravagu A., Grant G. Neuroplasticity after Traumatic Brain Injury. In: Laskowitz D., Grant G. (Eds.), Translational Research in Traumatic Brain Injury. Chapter 8, Frontiers in Neuroscience. CRC Press/Taylor and Francis Group, Boca Raton, Florida. 2016; 163-178.
8. Заваденко Н. Н., Кемалов А. И. Последствия тяжелой черепно-мозговой травмы у детей и их лечение. Вопросы современной педиатрии. 2006; 5 (4): 14-21.
9. Заваденко Н. Н., Гузилова Л. С., Изнак А. Ф., Изнак Е. В. Последствия тяжелой черепно-мозговой травмы у подростков: особенности клинических проявлений и лечение. Вопросы современной педиатрии. 2010; 9 (4): 57-67.
10. Sady M. D., Vaughan C. G., Gioia G. A. Psychometric characteristics of the postconcussion symptom inventory in children and adolescent s. Archives of Clinical Neurophysiology. 2014; 29 (4): 348-363. DOI: <https://doi.org/10.1093/arclin/acu014>.
11. МКБ-10 – Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Исследовательские диагностические критерии. СПб: ВОЗ, 1994; 208 с.
12. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018; 38 (1): 1-211. DOI: [10.1177/0333102417738202](https://doi.org/10.1177/0333102417738202).
13. Shaw L., Morozova M., Abu-Arafeh I. Chronic post-traumatic headache in children and adolescents: systematic review of prevalence and headache features. Pain Manag. 2018; 8 (1): 57-64. DOI: [10.2217/pmt-2017-0019](https://doi.org/10.2217/pmt-2017-0019).
14. Mayer C. L., Huber B. R., Peskind E. Traumatic brain injury, neuroinflammation, and post-traumatic headaches. Headache. 2013; 53 (9): 1523-1530. DOI: [10.1111/head.12173](https://doi.org/10.1111/head.12173).
15. Воробьева О. В., Вейн А. М. Посттравматические головные боли. Consilium medicum. 1999; 1 (2): 73-75.
16. Мякотных В. С., Таланкина Н. З., Боровкова Т. А. Клинические, патофизиологические и морфологические аспекты отдаленного периода закрытой черепно-мозговой травмы. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2002; 102 (4): 61-65.
17. Горюнова А. В. Посттравматическая головная боль у детей. Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2009; 109 (12): 55-59.
18. Базарная Н. А. Хроническая посттравматическая головная боль у детей. Автореферат дисс. канд. мед. наук. М. 2004; 25 с.
19. Гузилова Л. С. Последствия тяжелой закрытой черепно-мозговой травмы и оценка эффективности их лечения ноотропными препаратами у подростков. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. М. 2008; 31 с.
20. Cooper D. W., Cavicke D. C. Post-traumatic headache and epilepsy. Report of two cases suggesting possible relationship. Conn Med. 1963; 27: 131-133.
21. Formisano R., Bivona U., Catani S., D'Ippolito M., Buzzi M. G. Post-traumatic headache: facts and doubts. J Headache Pain. 2009; 10 (3): 145-152. DOI: [10.1007/s10194-009-0108-4](https://doi.org/10.1007/s10194-009-0108-4).
22. Kontos A. P., Reches A., Elbin R. J., Dickman D., Laufer I., Geva A. B., Shacham G., DeWolf R., Collins M. W. Preliminary evidence of reduced brain network activation in patients with post-traumatic migraine following concussion. Brain Imaging Behav. 2016; 10 (2): 594-603. DOI: [10.1007/s11682-015-9412-6](https://doi.org/10.1007/s11682-015-9412-6).
23. Айкарди Ж., Бакс М., Гиллберг К. Заболевания нервной системы у детей. Пер. с англ. под ред. А. А. Скоромца. М. 2013; 26: 761-762.
24. Englander J., Bushnik T., Duong T., Cifu D. X., Zafonte R., Wright J., Hughes R., Bergman W. Analyzing risk factors for late posttraumatic seizures: A prospective, Multicenter Investigation. Arch Phys Med Rehabil. 2003; 84 (3): 365-373. DOI: [10.1053/apmr.2003.50022](https://doi.org/10.1053/apmr.2003.50022).
25. Ding K., Gupta P. K., Diaz-Arrastia R. Epilepsy after Traumatic Brain Injury. In: Laskowitz D., Grant G. (Eds.). Translational Research in Traumatic Brain Injury. Chapter 14, Frontiers in Neuroscience. CRC Press/Taylor and Francis Group, Boca Raton, Florida. 2016; 299-314.
26. Cansu A., Serdaroğlu A., Yüksel D., Doğan V., Ozkan S. et al. Prevalence of some risk factors in children with epilepsy compared to their controls. Seizure. 2007; 16 (4): 338-344. DOI: [10.1016/j.seizure.2007.02.003](https://doi.org/10.1016/j.seizure.2007.02.003).
27. Appleton R. E., Demellweek C. Post-traumatic epilepsy in children requiring inpatient rehabilitation following head injury. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2002; 72 (5): 669-672.
28. Frey L. C. Epidemiology of posttraumatic epilepsy: A critical review. Epilepsia. 2003; 44 (10): 11-17.
29. Annegers J. F., Hauser W. A., Coan S. P., Rocca W. A. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. N Engl J Med. 1998; 338 (1): 20-24.
30. Asikainen I., Kaste M., Sarna S. Early and late posttraumatic seizures in traumatic brain injury rehabilitation patients: brain injury factors causing late seizures and influence of seizures on long-term outcome. Epilepsia. 1999; 40 (5): 584-589.
31. Statler K. D. Pediatric posttraumatic seizures: epidemiology, putative mechanisms of epileptogenesis and promising investigational progress. Dev Neurosci. 2006; 28 (4-5): 354-363. DOI: [10.1159/000094162](https://doi.org/10.1159/000094162).
32. Curia G., Eastman C. L., Miller J. W., D'Ambrosio R. Modeling Post-Traumatic Epilepsy for Therapy Development. In: Laskowitz D., Grant G. (Eds.), Translational Research in Traumatic Brain Injury. Chapter 10, Frontiers in Neuroscience. CRC Press/Taylor and Francis Group, Boca Raton, Florida. 2016; 219-238.
33. Hung C. H., Chen J. W. Y. Treatment of Post-Traumatic Epilepsy. Current Treatment Options in Neurology. 2012; 14 (4): 293-306. DOI: [10.1007/s11940-012-0178-5](https://doi.org/10.1007/s11940-012-0178-5).
34. D'Ambrosio R., Perucca E. Epilepsy after head injury. Current Opinion in Neurology. 2004; 17 (6): 731-735.
35. Cottera D., Kelsoa A., Neligana A. Genetic biomarkers of posttraumatic epilepsy: a systematic review. Seizure. 2017; 46: 53-58. DOI: [10.1016/j.seizure.2017.02.002](https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.02.002).
36. Arndt D. H., Lerner J. T., Matsumoto J. H., Madikians A., Yudovin S., Valino H., McArthur D. L., Wu J. Y., Leung M., Buxey F., Szeliga C., Van Hirtum-Das M., Sankar R., Brooks-Kayal A., Giza C. C. Subclinical early posttraumatic seizures detected by continuous EEG monitoring in a consecutive pediatric cohort. Epilepsia. 2013; 54 (10): 1780-1788. DOI: [10.1111/epi.12369](https://doi.org/10.1111/epi.12369).
37. Miller G. S. Efficacy and safety of levetiracetam in pediatric migraine. Headache. 2004; 44 (3): 238-243.
38. Pakalnis A., Kring D., Meier L. Levetiracetam prophylaxis in pediatric migraine – an open-label study. Headache. 2007; 47 (3): 427-430. DOI: [10.1111/j.1526-4610.2007.00728.x](https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.00728.x).
39. Awaad Y., Rizk T. Levetiracetam in the treatment of pediatric headache. Journal of Taibah University Medical Sciences. 2014; 9 (1): 74-77. DOI: [10.1016/j.jtumed.2013.05.004](https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2013.05.004).
40. Lindholm DL. Levetiracetam levels correlating with successful treatment of epilepsy and migraine, cognitive effects and adverse reactions in the pediatric age group. Epilepsia. 2002; 43 (7): 60.
41. Meshkini A., Ghojzadeh M., Golbahar-Haghighi A., Zarea-Gavani V., Lotfi-Sadigh S. Comparison of levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis in patients with traumatic brain injury: A meta-analysis. J Anal Res Clin Med. 2015; 3 (2): 118-125. DOI: [10.15171/jarcm.2015.018](https://doi.org/10.15171/jarcm.2015.018).
42. Shetty A. K. Prospects of levetiracetam as a neuroprotective drug against status epilepticus, traumatic brain injury, and stroke. Front Neurol. 2013; 4: 172. DOI: [10.3389/fneur.2013.00172](https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00172).
43. Заваденко Н. Н., Холин А. А., Орлова Е. В., Проскуряков К. В. Посттравматическая эпилепсия у детей и подростков. Фарматека. 2014; 1 (274): 18-22.
44. Pearl P. L., McCarter R., McGavin C. L. et al. Results of phase II levetiracetam trial following acute head injury in children at risk for posttraumatic epilepsy. Epilepsia. 2013, 54 (9): 135-137. DOI: [10.1111/epi.12326](https://doi.org/10.1111/epi.12326).

References:

- Zavadenko N. N., Nemkova S. A. Disorders of development and cognitive dysfunction in children with diseases of the nervous system. Scientific and practical guide. Moscow. 2016; 360 s. (in Russian).
- Lixterman L. B. Traumatic brain injury. Diagnosis and treatment. Moscow. 2014; 488 s. (in Russian).
- Zhivolupov S. A., Samarcev I. N., Bardakov S. N. Rational neuroprotection in traumatic brain disease. Moscow. 2014; 176 s. (in Russian).
- Konovlov A. N., Lixterman L. B., Potapov A. A. et al. Clinical guide to traumatic brain injury. Moscow. 1998; 1: 549 s. (in Russian).
- Kolb B. Brain plasticity and behavior during development. In: Uzzell B.P, editor. Recovery after Traumatic Brain Injury. Psychology Press. 2014; 199-212.
- Christensen J. R., Trovato M. K., Salorio C., Brandys E., Morozova O., Sadowsky C., Pidcock F. S. Traumatic Brain Injury. In: Neurodevelopmental Disabilities in Infancy and Childhood. 3-rd ed. Ed. P. J. Accardo. Baltimore. 2008; 615-637.
- Su Y.R.S., Veeravagu A., Grant G. Neuroplasticity after Traumatic Brain Injury. In: Laskowitz D, Grant G (Eds.), Translational Research in Traumatic Brain Injury. Chapter 8, Frontiers in Neuroscience. CRC Press/Taylor and Francis Group, Boca Raton, Florida. 2016; 163-178.
- Zavadenko N. N., Kemalov A. I. The consequences of severe traumatic brain injury in children and their treatment. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2006; 5 (4): 14-21. (in Russian).
- Zavadenko N. N., Guzilova L. S., Iznak A. F., Iznak E. V. The consequences of severe traumatic brain injury in adolescents: features of clinical manifestations and treatment. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2010; 9 (4): 57-67 (in Russian).
- Sady M. D., Vaughan C. G., Gioia G. A. Psychometric characteristics of the postconcussion symptom inventory in children and adolescent s. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2014; 29 (4): 348-363. DOI: <https://doi.org/10.1093/arclin/acu014>.
- MKB-10 – International Classification of Diseases (10th revision). Classification of mental and behavioral disorders. Research diagnostic criteria. SPb: WHO, 1994; 208 s. (in Russian).
- The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018; 38 (1): 1-211. DOI: 10.1177/0333102417738202.
- Shaw L., Morozova M., Abu-Arafah I. Chronic post-traumatic headache in children and adolescents: systematic review of prevalence and headache features. *Pain Manag*. 2018; 8 (1): 57-64. DOI: 10.2217/pmt-2017-0019.
- Mayer C. L., Huber B. R., Peskind E. Traumatic brain injury, neuroinflammation, and post-traumatic headaches. *Headache*. 2013; 53 (9): 1523-1530. DOI: 10.1111/head.12173.
- Vorob'eva O.V., Vajn A. M. Post Traumatic Headaches. *Consilium medicum*. 1999; 1 (2): 73-75. (in Russian).
- Myakotnyx V. S., Talankina N. Z., Borovkova T. A. Clinical, pathophysiological and morphological aspects of the remote period of a closed head injury. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S. S. Korsakova*. 2002; 102 (4): 61-65. (in Russian).
- Goryunova A. V. Post-traumatic headache in children. *Zhurn. nevrologii i psixiatrii im. S. S. Korsakova*. 2009; 109 (12): 55-59. (in Russian).
- Bazarnaya N. A. Chronic post-traumatic headache in children. PhD diss. Moscow. 2004; 25 s. (in Russian).
- Guzilova L. S. The consequences of severe closed head injury and evaluation of the effectiveness of their treatment with nootropic drugs in adolescents. PhD diss. Moscow. 2008; 31 s. (in Russian).
- Cooper D. W., Cavicke D. C. Post-traumatic headache and epilepsy. Report of two cases suggesting possible relationship. *Conn Med*. 1963; 27: 131-133.
- Formisano R., Bivona U., Catani S., D'Ippolito M., Buzzi M. G. Post-traumatic headache: facts and doubts. *J Headache Pain*. 2009; 10 (3): 145-152. DOI: 10.1007/s10194-009-0108-4.
- Kontos A. P., Reches A., Elbin R. J., Dickman D., Laufer I., Geva A. B., Shacham G., DeWolf R., Collins M. W. Preliminary evidence of reduced brain network activation in patients with post-traumatic migraine following concussion. *Brain Imaging Behav*. 2016; 10 (2): 594-603. DOI: 10.1007/s11682-015-9412-6.
- Ajkardi Zh., Baks M., Gillberg K. Diseases of the nervous system in children. Translation from English by ed. A. A. Skoromets. Moscow. 2013; 26: 761-762. (in Russian).
- Englander J., Bushnik T., Duong T., Cifu D. X., Zafonte R., Wright J., Hughes R., Bergman W. Analyzing risk factors for late posttraumatic seizures: A prospective, Multicenter Investigation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003; 84 (3): 365-373. DOI: 10.1053/apmr.2003.50022.
- Ding K., Gupta P. K., Diaz-Arrastia R. Epilepsy after Traumatic Brain Injury. In: Laskowitz D., Grant G. (Eds.). Translational Research in Traumatic Brain Injury. Chapter 14, Frontiers in Neuroscience. CRC Press/Taylor and Francis Group, Boca Raton, Florida. 2016; 299-314.
- Cansu A., Serdaroğlu A., Yüksel D., Doğan V., Ozkan S. et al. Prevalence of some risk factors in children with epilepsy compared to their controls. *Seizure*. 2007; 16 (4): 338-344. DOI: 10.1016/j.seizure.2007.02.003.
- Appleton R. E., Demellweek C. Post-traumatic epilepsy in children requiring inpatient rehabilitation following head injury. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2002; 72 (5): 669-672.
- Frey L. C. Epidemiology of posttraumatic epilepsy: A critical review. *Epilepsia*. 2003; 44 (10): 11-17.
- Annegers J. F., Hauser W. A., Coan S. P., Rocca W. A. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med*. 1998; 338 (1): 20-24.
- Asikainen I., Kaste M., Sarna S. Early and late posttraumatic seizures in traumatic brain injury rehabilitation patients: brain injury factors causing late seizures and influence of seizures on long-term outcome. *Epilepsia*. 1999; 40 (5): 584-589.
- Statler K. D. Pediatric posttraumatic seizures: epidemiology, putative mechanisms of epileptogenesis and promising investigational progress. *Dev Neurosci*. 2006; 28 (4-5): 354-363. DOI: 10.1159/000094162.
- Curia G., Eastman C. L., Miller J. W., D'Ambrosio R. Modeling Post-Traumatic Epilepsy for Therapy Development. In: Laskowitz D, Grant G (Eds.), Translational Research in Traumatic Brain Injury. Chapter 10, Frontiers in Neuroscience. CRC Press/Taylor and Francis Group, Boca Raton, Florida. 2016; 219-238.
- Hung C. H., Chen J. W. Y. Treatment of Post-Traumatic Epilepsy. *Current Treatment Options in Neurology*. 2012; 14 (4): 293-306. DOI: 10.1007/s11940-012-0178-5.
- D'Ambrosio R., Perucca E. Epilepsy after head injury. *Current Opinion in Neurology*. 2004; 17 (6): 731-735.
- Cottera D., Kelsoa A., Neligana A. Genetic biomarkers of posttraumatic epilepsy: a systematic review. *Seizure*. 2017; 46: 53-58. DOI: 10.1016/j.seizure.2017.02.002.
- Arndt D. H., Lerner J. T., Matsumoto J. H., Madikians A., Yudovin S., Valino H., McArthur D. L., Wu J. Y., Leung M., Buxey F., Szeliga C., Van Hirtum-Das M., Sankar R., Brooks-Kayal A., Giza C. C. Subclinical early posttraumatic seizures detected by continuous EEG monitoring in a consecutive pediatric cohort. *Epilepsia*. 2013; 54 (10): 1780-1788. DOI: 10.1111/epi.12369.
- Miller G. S. Efficacy and safety of levetiracetam in pediatric migraine. *Headache*. 2004; 44 (3): 238-243.
- Pakalnis A., Kring D., Meier L. Levetiracetam prophylaxis in pediatric migraine – an open-label study. *Headache*. 2007; 47 (3): 427-430. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2007.00728.x.
- Awaad Y., Rizk T. Levetiracetam in the treatment of pediatric headache. *Journal of Taibah University Medical Sciences*. 2014; 9 (1): 74-77. DOI: 10.1016/j.jtumed.2013.05.004.
- Lindholm DL. Levetiracetam levels correlating with successful treatment of epilepsy and migraine, cognitive effects and adverse reactions in the pediatric age group. *Epilepsia*. 2002; 43 (7): 60.
- Meshkini A., Ghojzadeh M., Golbahar-Haghighi A., Zarea-Gavangi V., Lotfi-Sadigh S. Comparison of levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis in patients with traumatic brain injury: A meta-analysis. *J Anal Res Clin Med*. 2015; 3 (2): 118-125. DOI: 10.15171/jarcm.2015.018.
- Shetty A. K. Prospects of levetiracetam as a neuroprotective drug against status epilepticus, traumatic brain injury, and stroke. *Front Neurol*. 2013; 4: 172. DOI: 10.3389/fneur.2013.00172.
- Zavadenko N. N., Xolin A. A., Orlova E. V., Proskuryakov K. V. Posttraumatic epilepsy in children and adolescents. *Farmateka*. 2014; 1 (274): 18-22. (in Russian).
- Pearl P. L., McCarter R., McGavin C. L. et al. Results of phase II levetiracetam trial following acute head injury in children at risk for posttraumatic epilepsy. *Epilepsia*. 2013, 54 (9): 135-137. DOI: 10.1111/epi.12326.

Сведения об авторах:

Заваденко Николай Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Тел.: +7(495)936-94-52. E-mail: zavadenko@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0103-7422>; Scopus Author ID: 7004071775.

Нестеровский Юрий Евгеньевич – к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4276-8400>.

Холин Алексей Александрович – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Воробьева Ирина Сергеевна – аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

About the authors:

Nikolay N. Zavadenko – MD, PhD, Professor & Head, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University. Tel.: +7(495)936-94-52. E-mail: zavadenko@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0103-7422>; Scopus Author ID: 7004071775.

Yuriy E. Nesterovskiy – MD, PhD, Associate Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4276-8400>.

Alexey A. Kholin – MD, PhD, Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University.

Irina S. Vorobyeva – MD, Neurologist, PhD student, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University.

Диагностика фармакорезистентной инсулярной эпилепсии

Хачатрян Р. Г.¹, Ибатова Г. С.², Алексеева Т. М.¹, Хачатрян В. А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург 197341, Россия)

² Акционерное общество «Национальный центр Нейрохирургии»
(проспект Туран, д. 34/1, г. Астана 010000, Республика Казахстан)

Для контактов: Хачатрян Роза Гургеновна, e-mail: Khachatryan.roza1992@gmail.com.

Резюме

Больные височной эпилепсией считаются фармакорезистентными в 30% случаев. Хирургическое лечение является наиболее оптимальным методом лечения фармакорезистентной височной эпилепсии. Наличие экстратемпорального эпилептического фокуса в островковой доле после резекции височной доли у пациентов с височной эпилепсией составляет до 20% случаев хирургических неудач. Из-за своей локализации анатомические особенности строения островка, как и концепция инсулярной эпилепсии, являются малоизученными, однако ясно, что припадки, развивающиеся из коры островковой доли, могут подражать пароксизмам, возникающим от височной доли. При вовлечении островковой доли в эпилептический процесс дополнительная резекция инсулярной коры улучшает исход хирургического лечения. Правильный выбор кандидатов имеет первостепенное значение для улучшения результатов хирургического лечения больных с медикаментозно-резистентной эпилепсией. В статье представлен подробный обзор современной литературы по данному вопросу.

Ключевые слова

Инсулярная эпилепсия, височная эпилепсия, прехирургическая диагностика, фармакорезистентность.

Статья поступила: 26.10.2018 г.; в доработанном виде: 03.12.2018 г.; принята к печати: 25.12.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Хачатрян Р. Г., Ибатова Г. С., Алексеева Т. М., Хачатрян В. А. Диагностика фармакорезистентной инсулярной эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018; 10 (4): 083-092. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.4.083-092.

Diagnostic evaluation of drug-resistant insular epilepsy

Khachatryan R. G.¹, Ibatova G. S.², Alekseeva T. M.¹, Khachatryan W. A.¹

¹ Almazov National Medical Research Center (2 Akkuratova Str., St. Petersburg 197341, Russia)

² Joint-stock company "National Center of Neurosurgery" (34/1 Turan Avenue, Astana 010000, Republic of Kazakhstan)

Corresponding author: Roza G. Khachatryan, e-mail: Khachatryan.roza1992@gmail.com.

Summary

About 30% of patients with temporal epilepsy are resistant to antiepileptic drugs; in such cases, surgical treatment is considered to be the best option. Existence of an extra-temporal epileptogenic focus in the insula is a possible cause of seizures after temporal lobe surgery in about 20% of patients. Because of its localization, the anatomical features of the insular lobe, as well as the entire concept of insular epilepsy have not been well documented. Yet, it has been established that the seizures developing from the insular cortex can mimic the paroxysms arising from the temporal lobe. When the insula is involved in the epileptic process, resection of the insular cortex improves the outcome of surgical treatment.

Rational and well-based selection of candidates for surgical treatment is of paramount importance for patients with drug-resistant epilepsy. The article presents a review of the up-to-date literature on this matter.

Key words

Insular epilepsy, temporal lobe epilepsy, presurgical evaluation, drug resistance.

Received: 26.10.2018; **in the revised form:** 03.12.2018; **accepted:** 25.12.2018.

Conflict of interests

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Khachatryan R. G., Ibatova G. S., Alekseeva T. M., Khachatryan W. A. Diagnostic evaluation of drug-resistant insular epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2018; 10 (4): 083-092 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.4.083-092.

Введение / Introduction

Впервые концепцию инсулярной эпилепсии (ИЭ) предложили M. Guillaume и G. Mazars в конце 40-х гг. прошлого века [1]. Они предполагали, что припадки, развивающиеся из островковой или инсулярной коры (ИК), могут быть сходными с приступами, возникающими при вовлечении височной доли, и, соответственно, с этим связывали многочисленные неудовлетворительные результаты после темпоральной лобэктомии. Penfield и Faulk в 1955 г. впервые выполнили электрокортикографическое (ЭКоГ) исследование ИК после удаления височной доли [2]. За период с 1946 по 1962 г. ЭКоГ была проведена у 58 пациентов с частичной инсулярной резекцией и темпоральной лобэктомией, на основании чего было определено, что такая расширенная резекция не приводит к улучшению результатов лечения и повышает риск развития послеоперационных неврологических осложнений [3]. Первое экстраоперационное внутречерепное ЭЭГ-исследование инсулы выполнили Roper и соавт. в 1993 г. у одного пациента с опухолью островковой доли (ОД), используя при этом сочетание субдуральных сеточных электродов и инсулярных электродов [4].

В чистом виде ИЭ встречается относительно редко и многие авторы предполагают, что вопрос вовлечения ОД в эпилептический процесс более корректно следует исследовать в концепции оперкулярно-инсулярной эпилепсии [5]. В свою очередь, Каһане и соавт. (2005) для определения сложной эпилептогенной системы, которая включает в себя участки мозга, расположенные как внутри височной доли так вне ее (орбитофронтальная кора, инсула, лобная и теменная покрышки и темпоро-париетто-окципитальное соединение) предложили термин «темпоральная эпилепсия плюс» (ТЭП) [6].

Существуют «красные флажки», которые могут указывать на возможность наличия ТЭП, и на которые должен обращать внимание клиницист. К ним относятся отсутствие фебрильных судорог в анамнезе, вторичная генерализация, двусторонние спайки

или отсутствие спайков при скальповом ЭЭГ, отсутствие на МРТ патологических изменений, нормальные результаты при 18 ФДГ-ПЭТ или наличие обширных участков гипометаболизма, такие пароксизмы на ранней стадии приступов как вкусовые, слуховые или вестибулярные галлюцинации или иллюзии, пилоэрекция, ипсилатеральные тонические судороги, а также постиктальные расстройства настроения [8]. При вовлечении ОД в эпилептический процесс дополнительная резекция ИК улучшает исход хирургического лечения, однако во многих учреждениях хирургическое вмешательство на инсуле не является общепринятым вариантом лечения из-за его близости к речевой коре, а также трудностей, связанных с особенностями хирургического доступа и васкуляризации этой зоны [9-11]. Правильный выбор кандидатов для резекции затруднен, но имеет первостепенное значение для улучшения результатов хирургического лечения больных с медикаментозно-резистентной эпилепсией (МРЭ). По этой причине важным является тщательное прехирургическое обследование этой категории больных.

Предоперационная оценка / Preoperative assessment

Методы исследования, проводимые в предоперационном периоде, условно можно разделить на две группы: неинвазивные и инвазивные.

К неинвазивным методам исследования относятся:

- анамнестический метод, включающий детальный сбор и анализ анамнеза заболевания (перинатальный анамнез, возраст дебюта заболевания, семиология приступов, возможный постиктальный дефицит, частота и длительность припадков, фармакотерапия);

- неврологический осмотр, позволяющий выявить речевые расстройства, нарушения слуха, вегетативные симптомы, двигательные расстройства и другие очаговые симптомы, которые могут являться маркерами участия функционально значимых регионов в эпилептогенезе;

– нейropsychологическое исследование, которое важно для выявления задержки психологического и речевого развития, определения доминантного полушария, определения когнитивных функций;

– электрофизиологические исследования, включая долгосрочный видео-ЭЭГ-мониторинг;

– нейровизуализационные исследования – высокопольная магниторезонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ).

К инвазивным методам исследования относятся электрокортикография и имплантация глубинных электродов в ИК.

Сравнительный анализ неинвазивных методов исследования и их значимости в предоперационной диагностике

Скальп-ЭЭГ

Обширные связи инсулы с другими потенциально эпилептогенными зонами, такими как мезиальные височные структуры или лобная и теменная кора, а также локализация ОД в глубине Сильвиевой щели (СЦ), могут объяснить ошибочные результаты электрофизиологических исследований [9,10,12,13]. Еще в 2014 г. Dylgjeri и соавт. у 10 детей с ИЭ регистрировал фокальную, региональную и мультифокальную активность с распространением в окружающие участки коры [16]. У больных с ИЭ обычно на скальп ЭЭГ регистрируются распространенные эпилептиформные разряды по лобным, височным и/или центральным отведениям. Самые ранние ик탈ные паттерны могут быть в виде низковольтной быстрой активности или медленных ЭЭГ-колебаний [11,14,15].

У больных с эпилептическим фокусом в передней ИК вспышки чаще регистрируются в FP1- (FP2-) и/или F7- (F8-), иногда C4- (C3-) и T3/T5- (T4/T6)-отведениях, при более заднем фокусе в T3- (T4-), F7/T5- (F8/T6)-отведениях [5]. Однако в большинстве случаев эти эпилептиформные паттерны позволяют определить только латерализацию эпилептического очага [15].

Магнитно-резонансная томография (МРТ)

Как и при любом типе фокальной эпилепсии, МРТ с высоким разрешением является наиболее полезным неинвазивным методом, поскольку обнаружение островкового эпилептогенного поражения (например, кавернома, кортикальная дисплазия, артериовенозные мальформации и т.д.) подтверждает диагноз ИЭ [17]. К сожалению, многие рефрактерные случаи ИЭ не имеют МРТ-выявляемых изменений и связаны с неспецифическими аномалиями (например, деликатное изменение миллиметрового островкового сигнала при T2-режиме или односторонняя атрофия гемисферы) [13,14,18,22]. Чаще всего на МРТ выявляются такие изменения, как атрофия или склероз гиппокампа, которые вводят исследователей в заблуждение [9].

Основные группы структурных патологических изменений, выявляемых на МРТ у больных с ИЭ, классифицируются следующим образом:

1. Неопластические процессы;
2. Мальформации коркового развития;
3. Сосудистые мальформации;
4. Участки глиоза и/или атрофии;
5. Другая патология (в т.ч. туберозный склероз и энцефалит Расмуссена);
6. Без структурной патологии [19] (табл. 1).

В частности, Chevriег и соавт. (2013) у 48 больных с ИЭ по МРТ выявили опухолевое поражение в 27% случаях, мальформации развития коры – в 21%, сосудистые мальформации – в 19%, послеинфарктную атрофию и глиоз инсулярной коры – в 17%, также энцефалит Расмуссена – у одного больного. Фармакологическая резистентность была определена в 56% случаев (100% для пациентов с пороками развития коры) [19]. В сериях, где были исключены новообразования, наиболее часто выявляемыми поражениями инсулы являлись фокальные дисплазии коры, каверномы и участки глиоза [16,20,21]. В исследовании, проведенном Gras-Combe и соавт. (2016), у пациентов с ИЭ, подтвержденным по стерео-ЭЭГ (СЭЭГ), в 5 из 6 (86%) случаев на МРТ патологических изменений не было установлено. Гистологическое исследование выявило у четырех из этих пяти больных ФКД, что подтверждает утверждение Fauser и соавт. (2015) о том, что МРТ не отличается достаточной точностью для определения ФКД, и, таким образом, выявляемая эпилептогенная зона не всегда соответствует анатомическому поражению, наблюдаемому на МРТ [20,23].

Магнитоэнцефалография (МЭГ)

Значимость магнитоэнцефалографии (МЭГ) в предоперационном исследовании эпилепсии была широко изучена. МЭГ может быть эффективной при обнаружении эпилептогенных зон, даже если при других исследованиях не было выявлено патологических изменений [24,25]. Данное исследование обладает преимуществом в виде возможности определения прямой локализации активных нейронов, не полагаясь на комбинационные гемодинамические и метаболические данные. Согласно литературным данным, МЭГ может локализовать эпилептическую активность из глубоких мозговых структур, таких как ОД. Инсулярные и периинсулярные участки эпилептической активности по МЭГ были обнаружены у небольшого числа пациентов в исследовании Park и соавт. (2012) [26]. Mohamed и соавт. (2013) провели ретроспективный анализ результатов МЭГ-исследований 14 пациентов с рефрактерными островковыми судорогами, определяемыми с помощью интериктальной ЭЭГ или с наличием эпилептического поражения в инсуле по соответствующей семиологии припадков. В этой группе больных вовлечение ОД в патологию

Таблица 1. Структурная патология в инсулярной доле выявленная при МРТ.

Table 1. Structural pathology of the insular lobe as detected by MRI.

Исследование / Study	N	Новообразования / Neoplasms	ФКД / FCD	Сосудистые мальформации / Vascular malformations	ГС	Г/А	ТС	Другое / Other	Без патологии / No pathology
J. Isnard et al. 2000 [9]	21	2	0	1	9	3	0	1	7
J. Isnard et al. 2004 [10]	6	0	1	0	2	0	0	1	2
A. Afif et al. 2008 [7]	30	0	6	2	17	0	0	0	6
A. Weil et al. 2016 [31,32]	13	0	1	0	0	2	2	4	4
R. Malak et al 2009 [21]	9	2	3	0	1	2	0	0	2
E. Freri et al. 2017 [45]	16	3	9	0	0	1	1	0	2
P. Proserpio et al. 2011 [15]	8	0	4	0	0	0	0	1	3
S. Dylgjeri et al. 2014 [16]	10	0	8	0	0	0	1	1	0
S. N. Roper et al. 1993 [4]	2	0	0	0	0	0	0	2	0
M. Irislimane et al. 2013 [56]	3	0	0	1	0	0	0	1	1
M. von Lehe et al. 2009 [11]	24	13	6	2	0	3	0	0	0
D. K. Nguyen et al. 2009 [13]	10	0	0	0	1	1	0	0	8
G. Gras-Combe et al. 2016 [20]	6	0	1	0	0	0	0	0	0
T. Blauwbomme et al. 2013 [50]	17	0	0	0	13	2	0	2	0
A. Hawasli et al. 2016 [55]	1	0	0	0	0	1	0	0	0
I. Mohamed et al. 2013 [28]	14	1	0	0	0	0	0	6	7
J. Hur et al. 2013 [34]	13	0	0	0	8	0	0	10	1
D. Wang et al. 2017 [57]	109	109	0	0	0	0	0	0	0
M. Levitt et al. 2010 [37]	1	0	1	0	0	0	0	0	0
N. Ikegaya et al. 2017 [54]	3	0	3	0	0	0	0	0	0
V. Chiosa et al. 2013 [14]	1	0	0	0	0	0	0	0	1
M.C. Chevrier et al. 2013 [19]	48	13	10	9	1	8	0	3	4
M. Kreigel et al. 2012 [22]	2	0	0	0	0	0	0	0	2
J. Dobesberger et al. 2008 [58]	1	0	0	0	0	0	0	0	1
A. Cukiert et al. 1998 [53]	1	0	0	1	0	0	0	0	0
A. Afif et al. 2010 [59]	25	0	4	2	17	0	0	0	3
P. Ryvlin et al. 2006 [51]	3	0	0	0	0	0	0	0	3

Примечание. ГС – гиппокампальный склероз; Г/А – глиоз/атрофия; ТС – туберозный склероз.

Note. ГС – hippocampal sclerosis; Г/А – gliosis/atrophy; ТС – tuberous sclerosis.

ческий процесс по результатам ПЭТ-исследования было выявлено у двух из девяти оперированных пациентов и у четырех – при иктальной ОФЭКТ. В итоге авторы пришли к заключению о том, что МЭГ может локализовать источники инсулярных спайков и определить конкретные паттерны МЭГ, которые связаны с инсулярными эпилептогенными очагами, даже при отсутствии структурных повреждений инсулы [27,28].

Позитронно-эмиссионная томография и однофотонно-эмиссионная компьютерная томография

Функциональные исследования, такие как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и иктальная однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), иногда могут служить дополнительным доказательством участия ОД в эпилептическом

процессе, но их специфичность низкая [29]. В частности, Chassouxi и соавт. (2004) при ПЭТ-исследовании пациентов с височной эпилепсией (ВЭ) обнаружили очаги гипометаболизма в инсуле [30]. При ПЭТ-исследовании детей с ИЭ Weil и соавт. (2016) выявили гиперперфузию у 7 (54%) из 13 детей при иктальном ОФЭКТ и метаболические изменения в инсулярно-перисильвиевой зоне у 4 (36%) из 11 больных [31,32]. В исследовании Dylgjeri и соавт. (2014) при ПЭТ-исследовании гипометаболизм в инсуле был выявлен только у одного исследуемого, тогда как у шести детей гипометаболизм был мультифокальным [16]. Во взрослой популяции Gras-Combe и соавт. в 2017 г. сообщали о гипометаболизме во всех пяти группах больных, которым была выполнена ПЭТ [20]. Ubabi и соавт. (2017) определили увеличение перфузии в ипсиатеральной оперкуло-инсулярной зоне у 65%

больных с ИЭ, а гипометаболизм в той же зоне при ПЭТ у 29% больных [5].

Bouilleret и соавт. в 2002 г. провели ПЭТ-исследование 18 больных с мезиальной ВЭ, из которых у 10 (55%) выявили снижение количества бензодиазепиновых рецепторов в ИК. Авторы описали, что возникновение эмоциональной ауры коррелировало с развитием гипометаболизма в передней части ОД, а при соматосенсорных пароксизмах – в задней части инсулярной коры [33]. Nur и соавт. в 2013г. выявили признаки гипометаболизма в ИК у 13 больных с ВЭ. Результаты хирургического лечения показали, что лучшие исходы были у пациентов с дооперационным снижением метаболизма в инсуле по данным ПЭТ по сравнению со второй группой пациентов [33].

Таким образом, неинвазивные методы исследования при ИЭ могут предоставить вспомогательную информацию, однако для достоверного определения эпилептического очага в коре ОД необходимо проведение инвазивного электрофизиологического мониторинга.

Инвазивные методы исследования и их диагностическая значимость при инсулярной эпилепсии

Для определения вовлечения инсулярной коры в эпилептический процесс у пациентов без структурной патологии по данным нейровизуализации необходимо выполнение интрацеребрального ЭЭГ-мониторинга [3,9]. Электроды могут быть внутримозговыми глубинными (расположены внутри инсулярной коры) или субдуральными (расположены на поверхности ОД), могут быть размещены стереотактически, с использованием рамки (или без такового) под прямым визуализационным контролем. Имплантация глубинных или комбинация поверхностных и глубинных электродов большинством исследователей считается предпочтительной для оценки участия островковой коры в патологическом процессе [7,11,35]. Глубинные электроды необходимы, так как субдуральные электроды, помещенные в СЦ, не способны дифференцировать расположение эпилептогенного очага в инсуле от оперкулярного очага, а электрокортикография является не достаточно надежным методом для диагностики вовлечения инсулярной коры в эпилептический процесс [4]. При этом глубинные электроды обеспечивают прямой доступ к структурам, глубоко погруженным в мозг, таким как инсула и мезиальные темпоральные образования, в то время как стрип электроды обеспечивают больший неокортикальный охват, не проникают в мозг и могут допускать кортикальное картирование путем стимуляции, когда они расположены в соответствующих участках [36]. Dylgjeri и соавт. (2014) определили критерии, при которых инвазивное исследование является обязательным для верификации островкового начала приступов:

1. Отсутствие структурных поражений по данным МРТ;
2. Плохо визуализируемое поражение по данным МРТ;

3. Четкое определенное поражение по данным МРТ и его топическое несоответствие с клиническими и электрофизиологическими проявлениями [16].

Weil и соавт. (2016) определили следующие критерии инвазивного мониторинга инсулярной области у детей с фармакологической резистентной эпилепсией:

1. Ранние «инсулярно/перисильвиевые» иктальные проявления медикаментозно-резистентной височной, теменной или лобной эпилепсии, на основании данных неинвазивных исследований;
2. Наличие поражения ОД и диссоциирующие с этим данные неинвазивных исследований;
3. Персистенция приступов после височной, теменной или лобной лобэктомии;
4. Медикаментозно-резистентная височная/теменная эпилепсия/лобная эпилепсия с клиническими и нейровизуализационными данными вовлечения ОД в патологический процесс [31].

Ранее, в 2009 г., Nuguen и соавт. пришли к заключению о том, что вовлечение ОД в патологический процесс должно быть рассмотрено у пациентов с фармакорезистентной теменно- или височно-подобной эпилепсией, при которых в начале криза в семиологии приступов отмечается сочетание висцеральных, моторных и особенно соматосенсорных пароксизмов. Для пациентов с лобно-подобной эпилепсией и идентификация вовлечения ОД сложнее. В частности, необходимо обратить внимание на больных с лобно-подобной эпилепсией, которые описывают случайные соматосенсорные проявления во время дневных приступов [13]. Методы размещения электродов внутри островка или на ИК могут быть классифицированы следующим образом:

1. Краниотомия и прямая визуализация с/или без бескаркасной стереотаксической нейронавигации.
2. Стереотаксическая имплантация:
 - 2.1. Стереотаксическая ортогональная имплантация;
 - 2.2. Стереотаксическая задняя наклонная имплантация;
 - 2.3. Стереотаксическая передняя наклонная имплантация;
 - 2.4. Комбинированная стереотаксическая передняя и задняя наклонная имплантация;
 - 2.5. Комбинированная стереотаксическая имплантация Yale-Grenoble;
 - 2.6. Парасагитальная имплантация трансинсулярных верхушечных электродов.

1. Краниотомия и прямая визуализация

Данный доступ позволяет рассекать СЦ для введения глубоких электродов в инсулу под прямым визуальным контролем. Открытая краниотомия имеет преимущество в виде возможности одновременной имплантации глубинных и субдуральных электродов на боковых поверхностях полушарий, а открытие СЦ позволяет разместить стрип-электроды для исследования скрытой части окружа-

Таблица 2. Характеристики инвазивных методов исследования островковой доли.

Table 2. Invasive methods used to study the insular lobe.

Особенности / Characteristics	ОК	СОИ	СЗНИ	СПНИ
Возможность разместить субдуральные электроды / Placement of sub dural electrodes	+	-	-	-
Исследование инсулярной коры / Exploring the insular cortex	Как медиальной, так и латеральной / Both lateral and medial		Все кроме медиолатеральной части коры островка / Except for the medial-lateral part of the insular cortex	Все кроме медиолатеральной части коры островка / Except for the medial-lateral part of the insular cortex
Риск развития осложнений / Risk of complications	↑↑	↑	-	
Количество имплантируемых контактов / Number of implanted leads	2	2-3	5-7	2-4
Дополнительные исследования / Other studies	-	АГ, послеоперационное МРТ / post-operation MRI	АГ, послеоперационное МРТ / post-operation MRI	АГ, послеоперационное МРТ / post-operation MRI

Примечание. ОК – открытая краниотомия; СОИ – стереотактическая ортогональная имплантация; СЗНИ – стереотактическая задняя наклонная имплантация; СПНИ – стереотактическая передняя наклонная имплантация; АГ – ангиография.

Note. ОК – open craniotomy; СОИ – stereotactic orthogonal implantation; СЗНИ – stereotactic posterior oblique implantation; СПНИ – stereotactic anterior oblique implantation; АГ – angiography.

ющих покрышек. Такой доступ обеспечивает покрытие как медиальной, так и латеральной поверхности инсулы, чего невозможно достигнуть парасагитальными наклонными траекториями. При необходимости глубинные электроды также могут быть вставлены в мезиальные структуры височной доли при помощи бескаркасного стереотаксиса. Степень доступности ИК для исследования при этом методе соответствует степени при исследовании стереотаксическими ортогональными глубинными электродами, но меньше, чем при имплантации наклонным доступом. В случаях, требующих хирургического вмешательства, субпиальные глубинные электроды могут использоваться в качестве ориентиров для островковой резекции [31,35]. Церебральная ангиография при этой процедуре не требуется.

Недостатками методики является высокий риск повреждения М2 сегмента СМА, возможность развития неврологического дефицита вследствие ретракции окружающих покрышек. Из-за прямого доступа возможно имплантировать максимум два контакта, что значительно меньше по сравнению с другими видами имплантации. Недостатками при имплантации стрип-электродов на поверхность ОД является нестабильность электродов. Кроме того, использование сеточных электродов содержит риск развития

отека, кровоизлияний и инфекций [36]. В 2011 г. Surbeck и соавт. исследовал инсулярную кору таким методом у 16 больных и у 6 (37%) из них была проведена частичная резекция инсулы. Осложнения были у трех больных в виде транзиторных речевых и моторных нарушений [35].

2. Стереоэлектроэнцефалография (СЭЭГ)

СЭЭГ – хорошо зарекомендовавшая себя методика, безопасная, является оптимальным вариантом для изучения биоэлектрической активности глубинных структур [13,37]. Электрофизиологический мониторинг с использованием стереотаксически имплантированных внутримозговых электродов считался обязательным в подгруппе пациентов, у которых неинвазивные исследования не позволяют четко определить эпилептогенную зону и у больных с расположением структурной патологии рядом с функционально значимыми зонами [38,39].

Запись напрямую из коры ОД при помощи нескольких глубинных электродов должна быть выполнена до принятия какого-либо решения относительно хирургического лечения [9,10,41]. Выбор схемы имплантации должен быть определен индивидуально на основании дооперационных данных и данных о локализации эпилептогенной зоны [42] (табл. 2).

Стереотаксический метод требует выполнения МРТ и церебральной ангиографии для минимизации риска повреждения вен и артерий СЩ во время имплантации [9,43]. Для визуализации конечного положения электродов необходимы постманипуляционная МРТ с высоким разрешением, с толщиной срезов 1 мм [35].

Частота развития осложнений при СЭЭГ составляет примерно 3%, в т.ч. внутричерепное кровоизлияние – от 1 до 3%, остаточный неврологический дефицит – 0,6% [38].

При выполнении инвазивного мониторинга должен быть приемлемый баланс риска и пользы. С одной стороны, преимущество в виде ограничения границ резекции при определении эпилептогенной зоны, а с другой – повышенный риск развития послеоперационных осложнений, связанный с внутричерепным мониторингом и/или последующей хирургией [44].

2.1. Стереотаксическая ортогональная или трансперкулярная имплантация

Isnard и соавт. в 2000 г. и в 2004 г. были первыми, кто зарегистрировал внутримозговую запись инсулярных судорог с использованием вставленных глубинных электродов ортогонально через оперкулум с использованием стереотаксической рамки [9,10,40]. Этот метод является безопасным и эффективным методом исследования коры ОД, при котором возможно изучение как медиальных, так и латеральных участков ОК, а также соседних лобных и височных оперкул. До восьми электродов могут быть имплантированы ортогонально в одну инсулу, по меньшей мере, по одному электроду в трех коротких извилинах и по два – в двух длинных извилинах [44]. Множественные ортогональные супрасильвиевые и инфрасильвиевые трансперкулярные траектории предпочтительнее для доступа к ИК, поскольку они позволяют обеспечить одновременный охват как оперкул, так и инсулы одними и теми же электродами. Недостатки – траектория лежит через функционально значимые участки ИК с высокой васкуляризацией, меньшее число контактов, имплантированных в кору, обязательное послеоперационное МРТ, трудоемкая работа хирурга.

2.2. Стереотаксическая задняя наклонная (транспариетальная) имплантация

При этом методе имплантация глубинных электродов в инсулярную кору производится через нижнюю теменную долю. Преимущества – низкая степень повреждения мягкой мозговой оболочки, безопасный доступ через функционально незначимые участки. Нет необходимости для выполнения краниотомии, диссекции СЩ и ретракции оперкул. При имплантации контактов через теменную долю возможна регистрация эпилептической активности возникающей из этого участка. Важным преимуществом является большое количество имплантированных контактов в ИК (5-7). Недостатки – необходимость

имплантации с помощью рамочного стереотаксиса, трудности при изучении медиолатеральной части ИК, обязательная послеоперационная невровизуализация [35].

2.3. Стереотаксическая передняя наклонная (трансфронтальная) имплантация

При этом методе имплантация глубинных электродов в ИК производится через среднюю лобную извилину. Преимущества – безопасный доступ через функционально незначимую кору, имплантация контактов также в лобную долю с регистрацией эпилептической активности, возникающей из этого участка. Недостатки – необходимость выполнения при помощи рамочного стереотаксиса, трудности при изучении медиолатеральной части ИК, обязательная послеоперационная невровизуализация. По сравнению с транспариетальной траекторией меньшее количество имплантируемых контактов (2-4).

2.4. Комбинированная стереотаксическая передняя и задняя наклонная имплантация

Преимущество этой стратегии – в сочетании двух относительно эффективных методов с низким уровнем риска размещения электродов для улучшения контактного покрытия инсулы и соседних лобных и теменных долей [46]. Afif и соавт. (2008) утверждают, что наиболее информативным является стереотаксическая косая имплантация глубинных электродов через лобную и париетальную доли. При этой процедуре с целью избежания повреждения сосудов традиционная ангиография чрезвычайно полезна. Эти два метода стереотаксической имплантации глубинных электродов – минимально инвазивные и демонстрируют низкую частоту развития осложнений. В исследовании 30 больных, выполненном Afif и соавт. (2008), после СЭЭГ окончательное расположение диагностированного эпилептического очага было изменено у 13 из 30 пациентов (43,3%) [7]. Freri и соавт. (2017) выявили, что у детей комбинированный стереотаксический ортогональный и наклонный доступ позволяет провести оптимальное исследование ИК [45].

2.5. Комбинированная стереотаксическая имплантация Yale-Grenoble

При данном методе совместно с вариантом имплантации, предложенным группой Afif и соавт. (2008) (с использованием трансфронтальной и транспариетальной траектории имплантации электродов), и выполняется исследование амигдалопапокампального комплекса по окципитотемпоральной траектории (метод Йельского университета) [7,35,47]. Исследование латерального лобного, теменного и височного неокортексов проводится с использованием субдуральных электродов, вставленных через фрезевые отверстия в височной области. Преимуществами этого комбинированного подхода являются минимизация количества траекторий, используемых для исследования мезиотемпоральных структур, низкий риск возникновения осложнений и более высокое число имплантируемых контактов. Недостатки

ками этого подхода являются ограниченная возможность для исследования перисильвиевой, лобной, теменной и височной коры с субдуральными электродами и невозможность выполнения кортикальной стимуляции для функционального картирования, если это необходимо [35].

2.6. Парасагитальная имплантация трансинсулярных верхушечных электродов

Dylgjeri и соавт. (2014) предложили альтернативный метод регистрирования эпилептической активности из инсулярной коры, который представляет из себя имплантацию глубоких электродов по длинной оси инсулы через верхушку, с последующей диссекцией СЦ и соединением данных электродов с субдуральными электродами, расположенным на латеральной поверхности гемисфер (поверхности оперкулула) [16]. Парасагитальная имплантация глубоких инсулярных электродов при открытой краниотомии сочетает в себе преимущества как открытой прямой трансильвиевой ортогональной, так и наклонной стереотактической трансфронтальной и транспариетальной имплантации, что обеспечивает отличное покрытие перисильвиевой зоны. Среднее количество вставленных контактов в инсулярную кору при этом методе составляет 6,8. Парасагитально введенный электрод также является хорошим ориентиром для выполнения последующей субпиальной резекции. Важно также учесть, что при этом методе минимален риск миграции электрода в более глубокие структуры, такие как внутренняя капсула или базальные ганглии, что может привести к развитию осложнений в виде гемипареза [31]. Surbeck и соавт. в 2011 г. сообщили об опыте с методом перисильвиево-островковой имплантации, который сочетает плотный охват перисильвиевой коры субдуральными электродами и глубинными электродами, вставленными после микрохирургического раскрытия СЦ. Хотя данный метод по сравнению со стереотаксическими является более инвазивным, тем не менее, он обеспечивает полное покрытие перисильвиевой коры и детальное исследование инсулы [35].

Для более тщательного исследования скрытой поверхности оперкулула Bouthillier и соавт. (2012) разработали и внедрили в практику гибридные оперкуло-инсулярные электроды, которые сочетают в себе одновременно глубинные и субдуральные (стрип) электроды. В этом случае глубинный компонент имеет два контакта и имплантируется в ИК. Поверхностный контакт расположен в коре инсулы, а глубокий – либо в белом веществе (в самой наружной капсуле), либо в островковой коре, если электрод помещен вдоль борозды. Оперкулярный компонент (стрип) имеет один или два двусторонних контакта, обращенных к верхней (лобной или париетальной) и нижней (височной) крышке [42,48]. Ранее Robles и соавт. (2009) описали другой метод парасагитальной имплантации глубинных электродов в инсулу. При этом методом точкой входа

электродов является височно-затылочное соединение и диссекция СЦ не требуется. Для выполнения затылочно-инсулярной имплантации применяют МРТ с контрастным усилением, без необходимости проведения дополнительной ангиографии. При этом подходе электроды не проходят через оперкулярную кору, следовательно, уменьшается риск повреждения функционально значимых зон, а также снижается риск повреждения сосудов СЦ. Таким образом, повышается диагностическая эффективность имплантируемого электрода, так как он может регистрировать эпилептическую активность из соседних структур (амигдала, париетальная кора) [49].

Blouwblomme и соавт. (2013) провели исследование 17 пациентов ВЭ, которым было проведено СЭЭГ. Расположение эпилептогенной зоны было классифицировано следующим образом:

1. Мезиальный тип (гиппокампа, амигдала, энторинальная кора);
2. Мезио-латеральный тип (медиальные структуры + полюс височной доли, мезиальные + боковые структуры височной доли);
3. Боковой тип (боковые структуры височной доли).

Было выявлено, что эпилептогенность не зависела от зоны начала приступа и от присутствия патологического образования. Тем не менее, было зарегистрировано, что при медиолатеральной ВЭ процент вовлечения островка выше, по сравнению с медиальным типом [50]. Известно, что активность фоновой инсулярной СЭЭГ состояла из регулярного ритма, с частотой от 5 до 14 Гц и со средней амплитудой 250 мВ. При этом чаще всего регистрируются паттерны в виде низковольтажной высокочастотной активности с переходом в ритмичные высокочастотные спайки. Фокальная активность может продолжаться от нескольких секунд до 2 минут с дальнейшим распространением в соседние участки коры [9,51]. Распространение разрядов внутри инсулярной коры имеет фиксированный паттерн, который имеет индивидуальную вариацию, то есть он однообразный у каждого больного, но отличается от паттернов другого больного. Степень распространения эпилептических разрядов в инсуле, регистрируемая при помощи инвазивных электродов, выше, когда очаг располагается в гиппокампе, чем когда первичным очагом является височный неокортекс [9]. Это соответствует данными Chabardes и соавт. (2005) которые выявили, что паттерны распространения эпилептической активности зависят от того, из гиппокампа или из полюса височной доли генерализовалась активность. Пароксизмы, возникающие из полюса височной доли в большинстве случаев (87%), имели перисильвиевое распространение, в то время как пароксизмы, возникающие из гиппокампа, распространялись в перисильвиевом направлении только в 44% [52].

Заключение / Conclusion

На основании многочисленных исследований, проведенных в течение последнего десятилетия, было установлено, что у определенной части больных эпилепсией в патологический процесс вовлечена ОД. Неинвазивные методы исследования (скальп-ЭЭГ, МРТ, ПЭТ, ОФЭКТ) и семиология пароксизмов позволяет выделить больных с вероятным вовлечением ОД в патологический процесс.

Литература/Reference:

- Guillaume M., Mazars G. CAS de foyers epileptogenes insulaires operes. *Soc Francaise de Neurol.* 1949; 766-769.
- Penfield W., Faulk M.E. Jr. The insula; further observations on its function. *Brain.* 1955; 78: 445-470.
- Silfvenus H., Gloor P., Rasmussen T. Evaluation of insular ablation in surgical treatment of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 1964; 5: 307-320.
- Roper S.N., Levesque M.F., Sutherland W.W., Engel J. Surgical treatment of partial epilepsy arising from the insular cortex. *J Neurosurg.* 1993; 79: 266-269.
- Obaid S., Zerouali Y., Nguyen D. Kh. Insular Epilepsy: Semiology and Noninvasive Investigations. *Journal of Clinical Neurophysiology.* 2017; 34 (4): 315-323. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000396.
- Kahane P., Ryvlin P. The hidden cause of surgery-resistant temporal lobe epilepsy: extratemporal or temporal plus? *Curr Opin Neurol.* 2005; 18: 125-127.
- Atif A., Chabardes S., Minotti L., Kahane P., Hoffmann D. Safety and usefulness of insular depth electrodes implanted via an oblique approach in patients with epilepsy. *Neurosurgery.* 2008; 62 (5 Suppl 2): 471-480. DOI: 10.1227/01.neu.00000326037.62337.80.
- Barba C., Barbati G., Minotti L., Hoffmann D., Kahane P. Ictal clinical and scalp-EEG findings differentiating temporal lobe epilepsies from temporal "plus" epilepsies. *Brain.* 2007; 130: 1957-1967.
- Isnard J., Guénot M., Ostrowsky K., Sindou M., Mauguière F. The role of the insular cortex in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol.* 2000; 48 (4): 614-623.
- Isnard J., Guénot M., Sindou M., Mauguière F. Clinical manifestations of insular lobe seizures: a stereoelectroencephalographic study. *Epilepsia.* 2004; 45 (9): 1079-1090.
- von Lehe M., Wellmer J., Urbach H. Insular lesionectomy for refractory epilepsy: management and outcome. *Brain.* 2009; 132: 1048-1056. DOI: 10.1093/brain/awp047.
- Ostrowsky K., Isnard J., Ryvlin Ph., Guénot M., Fischer C., Mauguière F. Functional mapping of the insular cortex: clinical implication in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2000; 41 (6): 681-686.
- Nguyen D. K., Nguyen D. B., Malak R., Leroux J. M., Carmant L., Saint-Hilaire J. M. Revisiting the role of the insula in refractory partial epilepsy. *Epilepsia.* 2009; 50: 510-520. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01758.x.
- Chiosa V., Granziera C., Spinelli L., Pollo C., Roulet-Perez E., Groppa S., Seeck M. Successful surgical resection in non-lesional operculo-insular epilepsy without intracranial monitoring. *Epileptic Disord.* 2013; 15 (2): 148-57. DOI: 10.1684/epd.2013.0581.
- Proserpio P., Cossu M., Francione S. Insular-opercular seizures manifesting with sleep-related paroxysmal motor behaviors: a stereo-EEG study. *Epilepsia.* 2011; 52: 1781-1791. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03254.x.
- Dylgjeri S., Taussig D., Chipaux M., Lebas A., Fohlen M., Bulteau C., Ternier J., Ferrand-Sorbets S., Delalande O., Isnard J., Dorfmueller G. Insular and insulo-opercular epilepsy in childhood: An SEEG study. *Seizure.* 2014; 23: 300-308. DOI: 10.1016/j.seizure.2014.01.008.
- Malak R., Nguyen D. K., Bojanowski M. W. Non ruptured MCA aneurysms presenting with insular related symptoms. *Can. J. Neuro. Sci.* 2010; 37 (2): 219-222.
- Kaido T., Otsuki T., Nakama H., Kaneko Y., Kubota Y. Complex behavioral automatism arising from insular cortex. *Epilepsy Behav.* 2006; 8: 315-319.
- Chevrier M.C., Bard C., Guilbert F., Nguyen D. K. Structural Abnormalities in Patients with Insular/Peri-insular Epilepsy: Spectrum, Frequency, and Pharmacoresistance. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013; 34: 2152-2156. DOI: 10.3174/ajnr.A3636.
- Gras-Combe G., Minotti L., Hoffmann D. Surgery for nontumoral insular epilepsy explored by stereoelectroencephalography. *Neurosurgery.* 2016; 79: 578-588. DOI: 10.1227/NEU.0000000000001257.
- Malak R., Bouthillier A., Carmant L. Microsurgery of epileptic foci in the insular region. *J Neurosurg.* 2009; 110: 1153-1163.
- Kriegel M. F., Roberts D. W., Jobst B. C. Orbitofrontal and insular epilepsy. *J Clin Neurophysiol.* 2012; 29: 385-391. DOI: 10.1097/WNP.0b013e31826bd82e.
- Fauser S., Essang C., Altenmüller D. M. Long-term seizure outcome in 211 patients with focal cortical dysplasia. *Epilepsia.* 2015; 56 (1): 66-76. DOI: 10.1111/epi.12876.
- Knowlton R. C., Elgavish R. A., Bartolucci A., Ojha B., Limdi N., Blount J., Burneo J. G., Ver Hoef L., Paige L., Faught E., Kankirawatana P., Riley K., Kuzniecky R. Functional imaging: II. Prediction of epilepsy surgery outcome. *Ann Neurol.* 2008; 64: 35-41.
- Stefan H., Rampp S., Knowlton R. C. Magnetoencephalography adds to the surgical evaluation process. *Epilepsy Behav.* 2011; 20: 172-177. DOI: 10.1016/j.yebeh.2010.09.011.
- Park H. M., Nakasato N., Tominaga T. Localization of abnormal discharges causing insular epilepsy by magnetoencephalography. *Tohoku J Exp Med.* 2012; 226: 207-211.
- Kakisaka Y., Iwasaki M., Alexopoulos A. V., Enatsu R., Jin K., Wang Z. I., Mosher J. C., Dubarry A. S., Nair D. R., Burgess R. C. Magnetoencephalography in fronto-parietal opercular epilepsy. *Epilepsy Res.* 2012; 102: 71-77.
- Mohamed I. S., Gibbs S. A., Robert M., Bouthillier A., Leroux J. M., Nguyen D. K. The utility of magnetoencephalography in the presurgical evaluation of refractory insular epilepsy. *Epilepsia.* 2013; 54 (11): 1950-1959. DOI: 10.1111/epi.12376.
- Surbeck W., Bouthillier A., Nguyen D. Kh. Refractory insular cortex epilepsy: clinical features, investigation and treatment. *Future Neurol.* 2010; 5: 498-507. DOI: 10.2217/fnl.10.36.
- Chassoux F., Semah F., Boullieret V., Landre E. Metabolic changes and electro-clinical patterns in mesio-temporal lobe epilepsy: a correlative study. *Brain.* 2004; 127: 164-174.
- Weil A. G., Fallah A., Lewis E. C., Bhatia S. Medically resistant pediatric insular-opercular/perisylvian epilepsy. Part 1: invasive monitoring using the parasagittal transinsular apex depth electrode. *J Neurosurg Pediatr.* 2016; 18 (5): 511-522. DOI: 10.3171/2016.4.PEDS15636.
- Weil A. G., Le N. M. D., Jayakar P., Resnick T., Miller I., Fallah A., Duchowny M., Bhatia S. Medically resistant pediatric insular-opercular/perisylvian epilepsy. Part 2: outcome following resective surgery. *J Neurosurg Pediatr.* 2016; 18 (5): 523-535. DOI: 10.3171/2016.4.PEDS15618.
- Boullieret V., Dupont S., Spelle L., Baulac M., Samson Y., Semah F. Insular Cortex Involvement in Mesiotemporal Lobe Epilepsy: A Positron Emission Tomography Study. *Ann Neurol.* 2002; 51: 202-208.
- Hur J. A., Kang J. W., Kang H. C., Kim H. D., Kim J. T., Lee J. S. The Significance of Insular Hypometabolism in Temporal Lobe Epilepsy in Children. *Journal of Epilepsy Research.* 2013; 3 (2): 54-62. DOI: 10.14581/jer.13011.

35. Surbeck W., Bouthillier A., Weil A. G., Crevier L., Carmant L., Lortie A., Major Ph., Nguyen D. K. The combination of subdural and depth electrodes for intracranial EEG investigation of suspected insular (perisylvian) epilepsy. *Epilepsia*. 2011; 52 (3): 458-466. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02910.x.
36. Spencer S. S., Nguyen D. K., Duckrow R. B. Invasive EEG evaluation for epilepsy surgery. In: *The Treatment of Epilepsy, 3rd Edition*. Shorvon S., Perucca E., Fish D., Dodson E. (Eds). Blackwell Publishing, Oxford, UK 2008; chap. 53: 767-798.
37. Levitt M. R., Ojemann J. G., Kuratani J. Insular epilepsy masquerading as multifocal cortical epilepsy as proven by depth electrode. *J Neurosurg Pediatrics*. 2010; 5: 365-367. DOI: 10.3171/2009.11.PEDS09169.
38. Cossu M., Cardinale F., Castana L. Stereoelectroencephalography in the presurgical evaluation of focal epilepsy: a retrospective analysis of 215 procedures. *Neurosurgery*. 2005; 57: 706-718.
39. Cardinale F., Cossu M., Castana L. Stereoelectroencephalography: surgical methodology, safety, and stereotactic application accuracy in 500 procedures. *Neurosurgery*. 2013; 72: 353-366. DOI: 10.1227/NEU.0b013e31827d1161.
40. Talairach J., Bancaud J. Stereotaxic approach to epilepsy. Methodology of anatomo-functional stereotaxic investigations. *Prog Neural Surg*. 1973; 5: 297-354.
41. Isnard J., Mauguire F. The insula in partial epilepsy. *Rev Neurol (Paris)*. 2005; 161 (1): 17-26.
42. Bouthillier A., Surbeck W., Weil A. G., Tayah T., Nguyen D. K. The hybrid – opercular electrode: a new electrode for intracranial investigation of Perisylvian / insular refractory epilepsy. *Neurosurgery*. 2012; 70 (6): 1574-1580. DOI: 10.1227/NEU.0b013e318246a37.
43. Frot M., Mauguire F. Dual representation of pain in the operculo-insular cortex in humans. *Brain*. 2003; 126: 438-450.
44. Ryvlin Ph., Picard F. Invasive Investigation of Insular Cortex Epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2017; 34: 328-332. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000395.
45. Freri E., Matricardi S., Gozzo F., Cossu M., Granata T., Tassi L. Perisylvian, including insular, childhood epilepsy: Presurgical workup and surgical outcome. *Epilepsia*. 2017; 58 (8): 1-10. DOI: 10.1111/epi.13816.
46. Desai A., Bekelis K., Darcey T. M., Roberts D. W. Surgical techniques for investigating the role of the insula in epilepsy: a review. *Neurosurg Focus*. 2012; 32 (3): E6. DOI: 10.3171/2012.1.FOCUS11325.
47. Blatt D. R., Roper S. N., Friedman W. A. Invasive monitoring of limbic epilepsy using stereotactic depth and subdural strip electrodes: surgical technique. *Surg Neurol*. 1997; 48: 74-79.
48. Bouthillier A., Surbeck W., Weil A. G. Invasive investigation for insular epilepsy: opened micro-dissection of the sylvian fissure (type 1) vs. combined yale-grenoble stereotactic implantation (type 2). *Epilepsia*. 2009; 50 (11): 135-136.
49. Robles S. G., Gélisse Ph., Fertit H. E., Tancu C., Duffau H., Crespel A., Coubes Ph. Parasagittal Transinsular Electrodes for Stereo-EEG in Temporal and Insular Lobe Epilepsies. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2009; 87: 368-378. doi: 10.1159/000249818.
50. Blauwbomme T., David O., Minotti L., Job A. S. Prognostic value of insular lobe involvement in temporal lobe epilepsy: A stereoelectroencephalographic study. *Epilepsia*. 2013; 54: P 1658-1667. DOI: 10.1111/epi.12260.
51. Ryvlin P., Minotti L., Demarquay G. Nocturnal hypermotor seizures, suggesting frontal lobe epilepsy, can originate in the insula. *Epilepsia*. 2006; 47: 755-765. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00510.x.
52. Chabardes S., Minotti L., Hamelin S., Hoffmann D., Seineuret E. Temporal disconnection as an alternative treatment for intractable temporal lobe epilepsy: techniques, complications and results. *Neurochirurgie*. 2008; 54: 297-302. DOI: 10.1016/j.neuchi.2008.02.008.
53. Cukiert A., Forster C., Andrioli M. S. D., Frayman L. Insular epilepsy similarities to temporal lobe epilepsy: case report. *Arq Neuropsiquiatr*. 1998; 56 (1): 126-128.
54. Ikegaya N., Takahashi A., Kaido T., Kaneko Y., Iwasaki M., Kawahara N., Otsuki T. Surgical strategy to avoid ischemic complications of the pyramidal tract in resective epilepsy surgery of the insula: technical case report. *J Neurosurg*. 2017; 128 (4): 1173-1177. DOI: 10.3171/2017.1.JNS161278.
55. Hawasli A. H., Bandt S. K., Hogan R. E., Werner N., Leuthardt E. C. Laser Ablation as Treatment Strategy for Medically Refractory Dominant Insular Epilepsy: Therapeutic and Functional Considerations. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2014; 92: 397-404. DOI: 10.1159/000366001.
56. Irislimane M., Mathieu D., Bouthillier A., Deacon Ch., Nguyen D. Kh. Gamma Knife Surgery for Refractory Insular Cortex Epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2013; 91: 170-176. DOI: 10.1159/000343205.
57. Wang D. D., Deng H., Hervey-Jumper Sh. L., Molinaro A. A., Chang E. F., Berger M. S. Seizure Outcome After Surgical Resection of Insular Glioma. *Neurosurgery*. 2017; 83 (4): 709-718. DOI: 10.1093/neuros/nyx486.
58. Dobesberger J., Ortler M., Unterberger I., Walser G., Falkenstetter T., Bodner T., Benke T., Bale R., Fiegele T., Donnemiller E., Gotwald T., Trinka E. Successful surgical treatment of insular epilepsy with nocturnal hypermotor seizures. *Epilepsia*. 2008; 49 (1): 159-162. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01426.x.
59. Afif A., Minotti L., Kahane Ph., Hoffmann D. Anatomofunctional organization of the insular cortex: A study using intracerebral electrical stimulation in epileptic patients. *Epilepsia*. 2010; 51 (11): 2305-2315. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02755.x.

Сведения об авторах:

Хачатрян Роза Гургеновна – аспирант кафедры неврологии и психиатрии института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: Khachatryan.roza1992@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9201-2970>; Researcher ID: C-6929-2019.

Ибатова Гаухар Султанхановна – к.м.н., врач-невролог отделения детской нейрохирургии, Национальный центр нейрохирургии. E-mail: goha0870@mail.ru.

Алексеева Татьяна Михайловна – д.м.н., заведующая кафедрой неврологии и психиатрии института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: atmspb@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4441-1165>; Researcher ID: S-8806-2017.

Хачатрян Вильям Арамович – профессор, доктор медицинских наук, руководитель отделения нейрохирургии детского возраста НИО нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: wakhns@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1635-6621>; Scopus ID: 55633841500; Researcher ID: G-4002-2018.

About the authors:

Roza G. Khachatryan – PhD Student, Department of Nervous Diseases and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre. E-mail: Khachatryan.roza1992@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9201-2970>; Researcher ID: C-6929-2019.

Gauhar S. Ibatova – MD, PhD, Neurologist, Department of Pediatric Neurosurgery, National Center for Neurosurgery. E-mail: goha0870@mail.ru.

Tatiana M. Aleksseva – MD, PhD, Head of the Department of Nervous Diseases and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre. E-mail: atmspb@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4441-1165>; Researcher ID: S-8806-2017.

William A. Khachatryan – MD, PhD, Professor of Neurosurgery, Head of the Department of Pediatric Neurosurgery, Almazov National Medical Research Centre. E-mail: wakhns@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1635-6621>; Scopus ID: 55633841500; Researcher ID: G-4002-2018.

IX Международный форум
эпилептологов стран СНГ/ЕврАзЭС
«Эпилепсия
и пароксизмальные состояния»

(26-27 октября 2018 г., Ростов-на-Дону, Российская Федерация)

IX International Forum
Epileptologists of the CIS/EurAsEC
“Epileptology and Paroxysmal States”

(October 26-27, 2017, Rostov-on-Don, Russian Federation)

В работе форума приняли участие ведущие ученые: эпилептологи, неврологи, психиатры, нейрохирурги, нейрофизиологи, организаторы здравоохранения, представители фундаментальных медицинских наук Российской Федерации, стран СНГ/ЕврАзЭС и других стран.

**Научная программа
Scientific Program**

26.10. 2018 Пятница (Friday)

**Заседание 1. Пленарное
Session 1. Plenary**

Научная программа, посвященная 80-летию со дня рождения профессора Зенкова Леонида Ростиславовича (10.09.1938-26.02.2012)

Scientific program dedicated to the 80th anniversary from the birthday of Professor Zenkov Leonid Rostislavovich (10.09.1938-26.02.2012)

Председатели: председатель правления Всероссийского общества неврологов академик РАН Е. И. Гусев; член-корреспондент РАН В. А. Карлов; председатель Российской противозепилептической лиги профессор Г. Н. Авакян; председатель общественного объединения «Противозепилептическая лига» Республики Беларусь Т. В. Докукина; председатель Противозепилептической лиги Узбекистана профессор Е. Н. Маджидова; председатель Противозепилептической лиги Молдовы, Вице-президент АН Молдовы академик Ст. А. Гроппа.

Chairmen: The Chairman of All-Russian Society of neurologists, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences E.I. Gusev; Corresponding member of the Russian Academy of Medical Sciences V.A. Karlov; President of Russian League Against Epilepsy, professor G. N. Avakyan; Chairperson of Public Association «Antiepileptic League» of R. Belarus T.V. Dokukina; President of Uzbekistan League Against Epilepsy professor E. N. Madzhidova; President of Moldovan League Against Epilepsy, Vice-President of the Academy Sciences of Moldova St. A. Groppa.

Заседание 2
Session 2

Диагностика эпилепсий и эпилептических синдромов
Diagnosis of epilepsy and epileptic syndrome

Председатели: М. Н. Авагян (Р. Армения), С. Г. Бурд (Россия), К. В. Воронкова (Россия).
Chairmen: M. N. Avagyan (R. Armenia), S. G. Burd (Russia), K. V. Voronkova (Russia).

Заседание 3
Session 3

Лечение эпилепсии и пароксизмальных состояний
Treatment of epilepsy and Paroxysmal States

Председатели: А. В. Лебедева (Россия), Л. В. Липатова (Россия), Н. Н. Маслова (Россия), И. Г. Рудакова (Россия).
Chairmen: A. V. Lebedeva (Russia), L. V. Lipatova (Russia), N. N. Maslova (Russia), I. G. Rudakova (Russia).

Заседание 4
Session 4

Сателлитный симпозиум: «Детство, отрочество, зрелость». Дискуссионный клуб, разбор клинических случаев
Satellite Symposium: "Childhood, adolescence, maturity". Discussion club, analysis of clinical cases

Председатели: П. Н. Власов (Россия), Н. А. Ермоленко (Россия), В. А. Карлов (Россия).
Chairmen: P. N. Vlasov (Russia), N. A. Ermolenko (Russia), V. A. Karlov (Russia).

Обсуждение. Заключение
Discussion. Conclusion

Фото №1. 26 октября 2018 г. Симпозиум: «Детство, отрочество, зрелость». Председатели, профессора: В.А. Карлов, Н.А. Ермоленко, П.Н. Власов.



Фото №2. Выступление профессора В.И. Гузевой.

IX Международный форум / IX International Forum



Фото №3. Выступление профессора С.Г. Бурда.



Фото №4. Профессор Г.Н. Авакян и делегаты форума из Ростова-на-Дону.



Фото №5. 27 октября 2018 г. Образовательная программа. Школа эпилептолога. Клиническая эпилептология. Председатели, профессора: Т.А. Воронина, К.Ю. Мухин.



Фото №6. В кулуарах Форума. Обсуждение докладов.

27.10. 2018 Суббота (Saturday)**Заседание 4****Session 4**

Образовательная программа. Школа эпилептолога. Клиническая эпилептология
Educational program. School of epileptologists. Clinical epileptology

Председатели: Т. А. Воронина (Россия), Ст. А. Гроппа (Р. Молдова), К. Ю. Мухин (Россия), И. В. Черникова (Россия, Ростов-на-Дону).

Chairmen: St. A. Groppa (R. Moldova), I. V. Chernikova (Russia, Rostov-on-Don), K. Yu. Mukhin (Russia), T. A. Voronina (Russia).

Заседание 5**Session 5**

Образовательный симпозиум. Базисная противозэпилептическая терапия. Вопросы дифференцированной терапии
Educational symposium. Basic antiepileptic therapy. Issues of differential therapy

Председатели: П. Н. Власов (Россия), И. Ю. Ковалева (Россия), А. В. Лебедева (Россия).

Chairmen: I. Yu. Kovaleva (Russia), A. V. Lebedeva (Russia), P. N. Vlasov (Russia).

Заседание 6**Session 6**

Детская эпилептология

Pediatric epileptology

Председатели: В. И. Гузева (Россия), Н. Н. Заваденко (Россия), Ё. Н. Маджидова (Узбекистан), А. С. Петрухин (Россия).

Chairmen: V. I. Guzeva (Russia), E. N. Madzhidova (Uzbekistan), A. S. Petrukhin (Russia), N. N. Zavadenko (Russia).

Заседание 7**Session 7**

Пре хирургическая подготовка к лечению больных эпилепсией и хирургическое лечение эпилепсии
Presurgical preparation for treatment patients with epilepsy and surgical treatment of epilepsy

Председатели: Г. Н. Авакян (Россия), С. К. Акшулаков (Казахстан), В. А. Карлов, (Россия), А. А. Суфианов (Россия).

Chairmen: G. N. Avakyan (Russia), S. K. Akshulakov (Kazakhstan), V. A. Karlov (Russia), A. A. Sufianov (Russia).

Обсуждение. Заключение**Discussion. Conclusion****Выдача сертификатов участникам Форума****Giving of Certificates to the Forum Participants**