

УДК 616.853-053.36:616-056.5



ЕВТУШЕНКО С.К.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

РАЗРУШИТЕЛЬНЫЕ И ТРУДНОКУРАБЕЛЬНЫЕ ФОРМЫ ЭПИЛЕПСИИ И ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У ДЕТЕЙ

Резюме. В статье обосновывается терминология разрушительных форм эпилепсии и эпилептических энцефалопатий у младенцев и детей. Акцентируется внимание детских неврологов на ранней диагностике и значении труднокурабельных и многоликих проявлений эпилепсии и их взаимосвязи с гипертермией. Дается трактовка резистентности и псевдорезистентности при применении антиконвульсантов. Приводится необходимый паттерн обязательных параклинических обследований и их трактовка. Описываемые формы эпилепсий у младенцев и детей, по обоснованному утверждению автора, требуют новых подходов и применения интенсивных технологий в лечении, но компетентность врача в курации данной категории больных остается основной.

Ключевые слова: резистентные формы эпилепсии, эпилептические энцефалопатии, дети.

Эпилептические энцефалопатии — наиболее драматический раздел нейроредиагностики, а последствия их для психики ребенка практически всегда разрушительны.
Olivier Dulac, 2009

Разрушительные и катастрофически текущие формы эпилепсии — это преимущественно возрастзависимые эпилепсии и эпилептические синдромы у младенцев и детей, возникающие в результате воздействия различных этиологических факторов (идиопатических или симптоматических, включая криптогенные), но изначально протекающие крайне резистентно к различным противоэпилептическим препаратам (ПЭП) и с быстро формирующейся эпилептической энцефалопатией в виде нарушения поведения и прогрессирующего слабоумия [4, 6, 19].

Сегодня концепция развивающегося мозга наиболее востребована в объяснении причин возрастзависимых резистентных форм эпилепсии [11]. Процессы созревания головного мозга и являются ключевыми в формировании эпилептических энцефалопатий. В связи с этим классификация различных форм эпилепсии по возрасту дебюта у детей способствует лучшему

ее пониманию, изучению и лечению. Иллюстрацией к сказанному являются семейные возрастзависимые формы эпилепсии у детей [3].

Профессор Отахара утверждает, что «эпилепсия у младенцев — это результат отклонений развивающегося мозга, а следовательно, «звучат» те структуры, которые созрели, и «не звучат» те, которые в стадии созревания или деструкции».

Дефицит ГАМК в постнатальном периоде может привести к развитию, в частности, неонатальной эпилептической энцефалопатии с супрессивно-взрывным паттерном на ЭЭГ, так как каналы блокируются увеличивающимся уровнем натрия и гиперсинтезом глутамата. В то же время повышенный уровень ГАМК на поздних стадиях онтогенеза вовлекает структуры головного мозга, идущие в каудоростральном направлении, и с «опозданием» достигает неокортикальных слоев: когда гиперсинтез ГАМК уже значителен, в лобных долях его недостаточно.

Врожденные дисплазии и мальформации мозга, гипертермия, подострый энцефалит, метаболические дисфункции и другие причины (разрушающие промежуточные нейроны) способствуют появлению постоянной залповой активности, которая в конечном итоге и приводит к развитию прогрессирующих миоклоний [14].

В развитии когний у детей в первом десятилетии жизни важную роль играет именно активация функции гиппокампа и уменьшение гипервозбудимости незрелого неокортекса. *Мезиальный склероз и атрофия гиппокампа становятся базовыми генераторами эпилептической активности в подавлении памяти* [12, 25].

Рассогласование механизма созревания в комбинации с транзиторными воспалительными процессами на фоне перманентной спайк-волновой активности, гипертермии, стресса, преморбидной предрасположенности приводит к развитию разрушительных форм эпилепсии у детей. Но наиболее актуальными сегодня в нейропедиатрии являются фебрильные судороги и фебрильно-провоцируемая эпилепсия [8].

В настоящее время достаточно обоснованно, исходя из мирового опыта, проекта новой классификации эпилепсии и самих эпилептических приступов, можно выделить 4 ведущих этиологических фактора основных эпилептических энцефалопатий [14, 15]. **В перечне нами приводятся наиболее часто встречаемые эпилепсии и эпилептические синдромы у детей.**

1. Эпилептические энцефалопатии неонатального и младенческого возраста:

1.1. Ранняя младенческая энцефалопатия с супрессивно-взрывным паттерном на ЭЭГ (синдром Отахара).

1.2. Тяжелая эпилепсия с множественными независимыми фокусами спайков (SE-MISE, синдром Марканда — Блюме — Отахара).

1.3. Тяжелая миоклоническая эпилепсия младенцев (Драве).

1.4. Злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества (MMPSI-синдром Коппола — Дулока).

1.5. Синдром Веста.

2. Эпилептические энцефалопатии детского возраста:

2.1. Синдром Дуузе.

2.2. Синдром Леннокса — Гасто.

2.3. Синдром гемиконвульсивных приступов, гемиплегии, провоцируемый гипертермией, эпилепсии (синдром ИННЕ).

2.4. Разрушительная эпилептическая энцефалопатия у детей школьного возраста, вызванная гипертермией (FIRES-синдром, ранее называемый DESC-синдром).

3. Эпилептические энцефалопатии, сопровождающиеся постоянной продолжительной эпилептической активностью в фазе медленного сна на ЭЭГ:

3.1. Синдром Ландау — Клеффнера (приобретенная эпилептическая афазия).

3.2. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция с эпилептической активностью на ЭЭГ и без эпилептических приступов.

4. Эпилептические энцефалопатии при наследственных заболеваниях и хромосомных аномалиях:

4.1. Синдром Эдвардса (трисомия 18-й хромосомы) — лицевой дисморфизм + артрогрипоз.

4.2. Синдром Миллера — Дикера — лиссэнцефалия: краниофациальный дисморфизм, микроцефалия, широкая переносица, укороченные пальцы.

4.3. Синдром Айкарди (инфантильные спазмы, микрогрия, агенезия мозолистого тела, хориоретинальные лакуны).

4.4. Синдром Ангельмана — лицевой дисморфизм, широкие зубы, гипопигментация кожи, гипотония, «счастливая марионетка».

4.5. Туберозный склероз (инфантильные спазмы, синдром Веста, эпилепсия).

4.6. Синдром Прадера — Вилли — мышечная гипотония, гипогенитализм, крипторхизм, синдактилия, выворот век.

4.7. MERRF — миоклоническая (митохондриальная) эпилепсия красных разорванных волокон.

Наше исследование — это результат обследования 2 групп больных в Межрегиональном стационарном детском противоэпилептическом центре (ОДКБ — клиническая база кафедры детской и общей неврологии ФИПО ДонНМУ).

Первая группа — 482 ребенка в возрасте от 2 месяцев до 17 лет (девочек 286, мальчиков 196), страдающих раз-

личными формами эпилепсии (из них тяжелое течение отмечено у 85 % детей).

Вторая группа — 52 ребенка (девочек 22, мальчиков 30) в возрасте от 3 до 15 лет, наблюдавшихся у невролога и психиатра с различными расстройствами поведения без эпилептических приступов, но с эпилептизированной ЭЭГ (!).

Несмотря на то, что возрастзависимые семейные формы эпилепсии у младенцев и детей, труднокурабельные, с быстро возникающей эпилептической энцефалопатией, не такие уж редкие заболевания, у практикующих врачей они числятся в раритетах, а ведь изначально правильно поставленный диагноз диктует уже изначально назначение препаратов 3-го поколения [17].

Эти возрастзависимые формы эпилепсии (Отахара, Айкарди, Драве, Веста, Дуузе, Леннокса — Гасто, Дживонса, Коппола — Дулака, Тассинари и др.) уже изначально являются резистентными и практически не реагируют на общепринятые ПЭП.

Эти синдромы относительно легко диагностируются (с частотой приступов от 10 до 100 в сутки), но, к сожалению, быстро трансформируются в эпилептическую энцефалопатию [5].

Синдром Отахара. Начало в возрасте 1–4 мес., спонтанная ремиссия — 25 %, трансформация в синдром



Прага, конгресс, 1999 г.
Проф. Отахара (справа),
проф. С.К. Евтушенко

Веста — 45 %, Леннокса — Гасто — 20 %, парциальные миоклонии рук, ног — 65 %, приступы тонических спазмов — до 100 %; на ЭЭГ — специфический паттерн «угнетение — разряд», возникающий как во сне, так и при бодрствовании; в 25 % случаев возможен благоприятный прогноз, смерть — 10 % [22].

Вторым по значимости и без особых надежд на выздоровление является эпилептический синдром Веста. Типичные «поклоны» — визитная карточка данного синдрома. Типичный паттерн на ЭЭГ — гипсаритмия.

Изначально данные приступы фармакорезистентны.

За рубежом рекомендуется вигабатрин или кеппра — леветирацетам (руфамид или Stiripentol).

При проведении дифференциальной диагностики синдрома Веста необходимо исключить: доброкачественный ночной миоклонус, пароксизмальную дистонию и хореоатетоз, спонтанный рефлекс Моро, инфантильную мастурбацию, гиперэксплексию, раннюю миоклоническую энцефалопатию, раннюю инфантильную эпилептическую энцефалопатию Отахара, доброкачественную миоклоническую эпилепсию младенчества, кишечную колику, синдром Зандифера — гастроэзофагеальный рефлюкс и диафрагмальную грыжу [21].

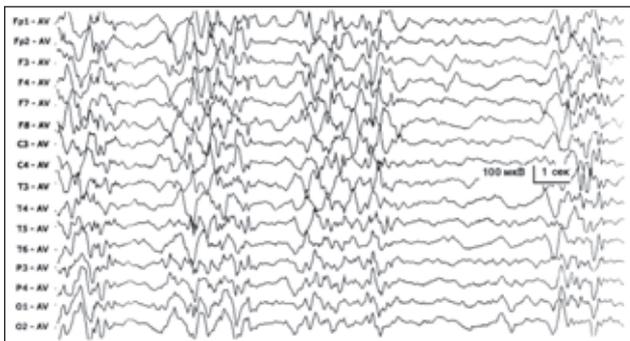


Рисунок 1. Вспышка — подавление на ЭЭГ у девочки 2 месяцев с синдромом Отахара

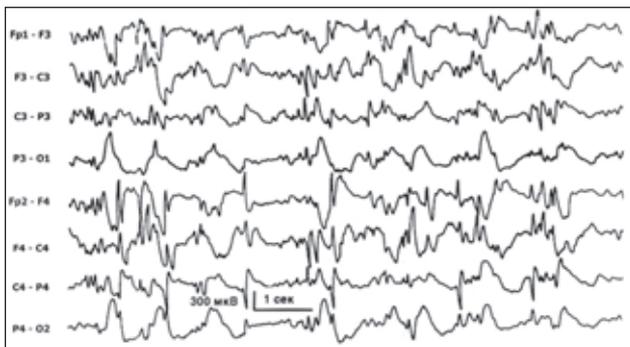


Рисунок 2. Эпилептический синдром Веста у ребенка 6 месяцев



Ницца (Франция), конгресс, 2006 г. Проф. Шарлотта Драве, проф. С.К. Евтушенко



Женева, конгресс, 2007 г. Проф. О. Дулак (справа), проф. С.К. Евтушенко

Лечение. Международный протокол: вигабатрин (сабрил) 40 мг/кг + синактен депо 0,25 мл в/м через день № 7, в дальнейшем 2 раза в неделю № 4, 0,5 мл 1 раз в неделю № 8 + иммуноглобулин в/в (биовен моно) 200 мг/кг.

Тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества (синдром Шарлотты Драве) проявляется в возрасте от 2 до 12 месяцев массовыми генерализованными или сегментарными миоклониями, реже абсансами и тоническими пароксизмами,

возможен эпилептический статус. Тяжелая мышечная гипотония [16].

На ЭЭГ — дельта-активность + спайк-волны, выражена фоточувствительность. Быстро нарастают психоречевые и моторные расстройства. Агgravация приступов при приеме

карбамазепина и ламиктала. Кеппра в сиропе значительно урежает приступы. Наличие митохондриальной дисфункции диктует необходимость назначения L-карнитина (карниэля) и коэнзима Q10 (кудесан).

Мало знакомым практическим врачам является эпилептический синдром Коппола — Дулака, или злокачественная эпилепсия младенцев с мигрирующими мультифокальными судорогами (Malignant epilepsy of infancy with migrationq multifocal seizures — MEIMMS).

Заболевание чаще всего начинается с 6 месяцев жизни младенцев и изначально характеризуется типичными серийными фокальными приступами (лицо или кисти рук), но с тенденцией к смене (!) полушарий и вовлечением противоположных конечностей. На ЭЭГ типичный фокальный паттерн. Возможно спонтанное прекращение и появление вновь через 2–4 недели. Выделяют 2 вида течения синдрома Коппола — Дулака:

1. Мягкое (Mild phenom), только с фокальными и мигрирующими судорогами.

2. Тяжелое течение синдрома MEIMMS с появлением феномена suppression — burst, близкого к феномену «вспышка — подавление» (Отахара). Частота приступов до 50–100 в сутки со сменой полушарий, но быстро формирующейся эпилептической энцефалопатией (А.А. Холин, 2011).

Следующей труднокурабельной формой является **эпилептический синдром Леннокса — Гасто**. Атонически-астатические приступы — сердцевина данной формы эпилепсии. Но присоединение нарушения интеллектуальных функций и расстройств поведения еще больше беспокоит родителей.

К труднодиагностируемой форме эпилепсии на начальных этапах также относится **туберозный склероз (болезнь Бурневилля)**. Основа болезни — наличие депигментированных пятен и инфантильных спазмов у младенцев (эквивалент синдрома Веста). К сожалению, на МРТ в начале заболевания редко находят патоло-

гию (туберы), поскольку не позволяют разрешающие возможности аппарата. И только в специальном МРТ-режиме в 6–9 месяцев ставится правильный диагноз [1].

При синдроме Веста у 30 % младенцев возможен туберозный склероз! Это подтверждается и тем фактом, что в результате внутриутробного генетического сбоя в период закладки мозга и кожи (эктодермальный листок) может возникнуть данная патология [20].

К сожалению, внимание не акцентируется на изменениях на коже, прооперированных гемангиомах, рабдомиомах (миксомах) сердца, на патологии почек, глаз, зубов. Неврологу следует акцентировать внимание на очагах депигментации, патологии сердца, почек, исключить глаукому, а далее все вместе связать с обнаруженными гамартомами в головном мозге.

Сегодня выделяют 8 форм лобной симптоматической эпилепсии у детей, часто имеющих разрушительное течение [18].

При эпилепсии лобной доли (в основе которой чаще всего лежат фокальные корковые дисплазии, микрогирия, пахигирия, включая перенесенный энцефалит, мезиальный склероз, туберозный склероз и др.) возникают изначально частые первично- или вторично-генерализованные эпилептические припадки, нередко с фокальным компонентом. Разряды перманентно эпилептизируют кору головного мозга и вторично приводят к речевым, поведенческим и когнитивным расстройствам и агрессии, что и обуславливает разрушение психики и задержку моторного развития: 1) моторные пароксизмы преимущественно клонического характера; 2) оперкулярные пароксизмы; 3) дорсолатеральные припадки — проявляются адверсивными приступами с насильственным поворотом головы и глаз; 4) орбитофронтальные приступы — проявляются вегетативно-висцеральными феноменами; 5) передние (фронтполярные) приступы — проявляются ощущением внезапной растерянности и потерей ориентации; 6) цингулярные припадки — характерны сложные парциальные приступы с автоматизмами жестов, психомоторным возбуждением (аутомоторным), появлением дисфорических эпизодов и агрессией; 7) приступы, исходящие из дополнительной

моторной зоны, — характеризуются ночными альтернирующими гемиконвульсиями, хаотичными движениями; 8) срединные (медиальные) припадки, именуемые лобными атипичными абсансами.

Особую категорию разрушительных форм эпилепсии составляет эпилепсия Ландау — Клеффнера.

Эпилепсия Ландау — Клеффнера — результат чаще всего имевших место в анамнезе генерализованных с парциальным оттенком приступов с последующим развитием афазии и нарушений поведения, снижением когнитивных функций и формированием аутизма.

Эпилепсия без эпилептических приступов, или эпилепсия-афазия Ландау — Клеффнера. Возраст 6–10 лет. У 60 % детей эпилептических приступов может и не быть. Но на ЭЭГ — специфические изменения. Только у 40 % афазия развивается через 1–2 года после припадков! Первые признаки: отсутствие понимания, невыполнение команды, ребенок неуправляем, словесная окрошка, эхолалия, бессмысленное поведение (сенсомоторная афазия). Но агрессивность, аутистическое поведение может быть основным проявлением данной формы эпилепсии.

Между припадками, появлением афазии и поведенческих расстройств может быть интервал длительностью от недели до 1 года и больше!

Именно эпилептическая активность в функционально значимых областях мозга может приводить к длительному расстройству поведения, психики и когнитивных функций. У 52 % больных, по нашим данным, возможен эпилептический электрический статус сна (ЭЭСС).

Коварность синдрома Ландау — Клеффнера в том, что тяжелые эпилептические приступы могут возвращать-

ся, и больные входят в настоящий эпилептический статус.

По нашим данным, повышение температуры (ОРВИ, ОРЗ, другие причины) выше 38,0 °С и длительностью больше 3–5 часов у больных с синдромом Ландау — Клеффнера крайне опасно в связи с возможностью появления серии эпилептических приступов и эпилептического статуса. У 9 из 17 наблюдаемых детей с синдромом Ландау — Клеффнера провоцирующим фактором было повышение температуры!

Гипертермия часто является маркером возникновения эпилептического статуса и угрозы жизни детям, страдающим эпилепсией Ландау — Клеффнера, хотя длительно (2–5 лет) у них может и не быть приступов.



Донецк, Международный симпозиум, 2008 г. Проф. П. Куратоло (справа), проф. С.К. Евтушенко



Бельгия, Международный конгресс, посвященный 50-летию описания синдрома Ландау — Клеффнера, 2007 г. Проф. Ф. Клеффнер (слева), проф. С.К. Евтушенко (в центре), проф. В. Ландау (справа)

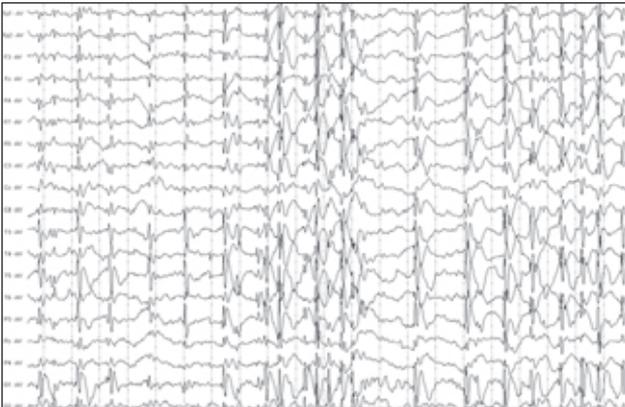


Рисунок 3. Б-ной Д., 9 лет. Синдром Ландау — Клеффнера. ЭЭГ сна: непрерывные генерализованные комплексы пик-волна — электрический статус сна

Однако гипертермия у детей сегодня должна рассматриваться в рамках не только фебрильных судорог, но и *фебрильно-провоцируемой эпилепсии*, включая ее отдельные формы, при которых быстро разрушается психика ребенка и нарастает слабоумие.

Сегодня в современной нейропедиатрической эпилептологии выделен отдельный достаточно емкий раздел: острая эпилепсия с эпилептическим статусом при участии гипертермии и механизмов воспаления АЕТИМСЕ (*Acute encephalopathy with temperature and inflammation mediated status encephalicus*). В рамках данного раздела изучаются: FIRES, IHHS, NORSET.

Разрушительная эпилептическая энцефалопатия у детей школьного возраста (*Devastating epileptic encephalopathy in school-age children — DESC*) — резистентная эпилепсия с тяжелыми когнитивными нарушениями, возникающая у детей школьного возраста после гипертермии и длительного эпилептического статуса.

Впервые синдром был описан в журнале *Epilepsy Res.* в 2006 г. (№ 69, с. 67-79) Y. Mikaeloff, Jambague, L. Hertz-Pannier et al. под названием «DESC: a pseudoencephalitis». Но в течение 5 лет название DESC трансформировалось в обновленное название — FIRES-синдром (Nablout R. et al. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initialing fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES) // *Epilepsy*, 2010, 10, 1528).

В качестве этиологического фактора FIRES-синдрома рассматриваются 2 основные причины:

1. Двустороннее поражение гиппокампа, возникающее в результате тяжелого и продолжительного эпилептического статуса на фоне лихорадки.

2. Развитие острого вирусного (НV-6) полиоэнцефалита с преимущественным поражением перисильвиарных отделов коры головного мозга (возможно, рецидивизирующего).

FIRES-синдром не является столь уж редким заболеванием, и по мере знакомства врачей с данной патологией количество вновь диагностированных случаев будет возрастать.

Мы пересмотрели свой эпилептологический архив и пришли к выводу, что диагноз «FIRES-синдром» мы могли бы поставить и ранее 5 больным.

Но уже в 2010–2011 гг. мы заподозрили диагноз «FIRES-синдром» у 5 больных, поступивших в реанимационное отделение ОДКБ, а затем переведенных в областной клинический стационарный противоэпилептический центр этой же больницы (клиническая база кафедры), где и был идентифицирован данный синдром.

Заболевание дебютирует преимущественно у детей школьного возраста. Возраст дебюта варьирует от 5 до 14 лет. Продолжительность лихорадки с момента ее начала до присоединения судорог составляет 1–10 дней (в среднем — 4 дня).

Заболевание начинается внезапно с эпилептического статуса судорожных приступов, который развивается на фоне гипертермии, но первые приступы могут возникать спустя несколько дней после начала лихорадки неспецифической этиологии (чаще — инфекция верхних дыхательных путей).

Быстро развивается сопорозное состояние и присоединяются эпилептические приступы. Характерно возникновение судорожных приступов: фокальных моторных, захватывающих обе стороны тела, и генерализованных тонико-клонических (т.е. проявление статусной формы эпилепсии). К сожалению, судорожные приступы могут не прекращаться и после исчезновения лихорадки. Характерна большая продолжительность эпилептического статуса, составляющая в различных наблюдениях от 4 до 90 (!) дней, в среднем — 30 дней [13].

Следующая стадия заболевания характеризуется прекращением приступов и постепенным улучшением двигательных и частично — психических функций. Однако полного восстановления когнитивных функций до исходного уровня не происходит. После окончания эпилептического статуса и восстановления сознания дети практически заново учатся ходить, говорить и мыслить; этот процесс может продолжаться от нескольких недель до нескольких месяцев.

После окончания эпилептического статуса часто выявлялся билатеральный гиппокампальный склероз в сочетании с диффузной кортикально-субкортикальной атрофией (по нашим данным, это наиболее объективный *маркер* и для других разрушительных форм эпилепсии у детей).

Идиопатический эпилептический синдром гемиконвульсивных приступов и гемиплегии IHHS — продолжительные, унилатеральные, ритмичные односторонние миоклонии, иногда с поворотом головы и шеи на высоте фебрильной лихорадки. Позже развивается вялая гемиплегия, которая затем постепенно становится спастической. IHHS часто встречается в раннем детском возрасте, главным образом на протяжении первых 2 лет жизни и до 4-летнего возраста.

Во многих случаях данный синдром рассматривается как симптоматический: *агенезия мозолистого тела, ту-*

берозный склероз, очаговый энцефалит и др. IHNS может быть и симптоматическим, идиопатическим, а нередко и криптогенным! При идиопатическом IHNS повышение температуры тела играет ключевую роль, хотя предполагается роль вируса герпеса 6-го и 7-го типа (J. Kawada, H. Kimura, T. Yoshikawa, 2004).

Повышение температуры тела представляется вероятным пусковым фактором развития вирусемии. Лихорадка — это триггер не столько для судорог, сколько для запуска очагового воспаления (С.К. Евтушенко с соавт., 2005–2010).

Патоморфологические и нейровизуализационные признаки IHNS указывают на особенности патогенеза заболевания, свидетельствуя о том, что область поражения не всегда соответствует топографии сосудов! Избирательное повреждение III и V слоев коры подчеркивает влияние эпилептического статуса посредством разрушительной гипоксии и отека, которые развиваются чаще в одном полушарии.

Основная проблема диагностики заключается именно в необходимости избежать трафаретного диагноза ОНМК. Важным является топография повреждения — зоны коры, которые вовлечены в IHNS и не соответствуют зонам кровоснабжения. В то же время наблюдается незначительное поражение белого вещества (J. Roger et al., 2002).

Резюмируя данные по основным разрушительным формам эпилепсии у детей, мы приходим к выводу, что частые эпилептические приступы и эпилептический статус являются прямым проявлением эпилептических разрядов в тех структурах мозга, которые связаны с определенными психическими функциями, и провоцирующим (а в ряде случаев этиологическим) фактором является гипертермия [7, 13].

При обследовании ряда больных обнаруживается грубо эпилептизированная ЭЭГ в записи дневного или ночного сна (даже без клинических эпилептических приступов), но с наличием EESS-феномена, что и объясняет большую часть разрушительных форм эпилепсии, поскольку у 48 % больных этот паттерн визуализируется.

К разрушительным (но больше подходит термин «смертельным») формам эпилепсии (с точки зрения исхода болезни) возможно отнести и фатальный (внезапный) исход различных судорожных или бессудорожных форм эпилепсии у детей — SUDEP-синдром (Suddep — внезапная, Unexpected — непредвиденная, Death — смерть, Epilepsy — эпилепсия, Patient — пациент) внезапная и непредвиденная смерть пациента с эпилепсией (Томпсон, 2007)). К подобным исходам, в отличие от гибели

пациента в эпистатусе, можно отнести лимбическую и височную мезиальную (бессудорожную форму) эпилепсии, когда смерть наступает вследствие остановки сердца без эпилептического статуса!

Мы наблюдали девочку 10 лет с симпатобластомой почки и лимбической паранеопластической формой энцефалита, закончившейся смертью ребенка.

Фатальный исход при SUDEP-синдроме обусловлен нарушением центральной регуляции сердечной деятельности. У 50 % больных (еще до смерти пациента) нередко визуализируются височные пароксизмы и электрический эпилептический статус сна.

Схема развития патологии выглядит следующим образом: Ictal Asystole → Cerebral Hypoxia → Seizure Termination → End of Asystole [9, 23].

Фатальная смерть чаще всего — это итог лимбической или височной мезиальной эпилепсии, когда смерть наступает вследствие остановки сердца без эпистатуса. Это итог нарушения центральной регуляции ритма сердца (Ictal Asystole). Ретроспективно совместно с кардиологом по данным реанимационного отделения в 2 случаях с использованием сочетанной холтер-ЭЭГ + ЭКГ мы поставили данный диагноз.

Но сегодня следует и детскому, и взрослому неврологу (включая детских психиатров) определиться в 2 стратегически важных понятиях.

Первое: электрический эпилептический статус сна как первичная самостоятельная нозологическая форма, возникающая у детей без диагностированной эпилепсии, но с клиникой эпилептической энцефалопатии.

Второе: электрический эпилептический статус сна — это не только электроэнцефалографический паттерн (выявляющийся при ряде обычных и бессудорожных форм эпилепсии у детей и лиц молодого возраста), но и в ряде случаев — маркер разрушительных форм эпилепсии у детей.

Именно он способствует ее резистентности и меняет течение общеизвестной протокольной клинической картины (то есть формирует эпилептическую энцефалопатию).

Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция — это и есть проявление эпилептической энцефалопатии (несмотря на отсутствие эпилептических приступов). Но перманентная эпилептизированная ЭЭГ и поведение ребенка (к сожалению) идентичны классической эпилептической энцефалопатии [2, 26].

Терминология электрического эпилептического статуса сна должна также уточняться в категориях то-



**Хельсинки (Финляндия), конгресс 2010 г.
К. Тассинари (слева), С.К. Евтушенко**

пографии эпилептических феноменов — фокальных, мультифокальных и генерализованных.

Но именно «эпилептический статус во время сна» вносит существенный вклад в развитие нарушений поведения и «психического распада личности». **Подобные клинические проявления и расцениваются как энцефалопатия вследствие ЭЭСС даже без клиники какой-либо формы эпилепсии!!!**

Ранее считалось, что феномен ЭЭСС встречается нечасто и является патогномичным ЭЭГ-паттерном не только для синдрома Патри (сейчас трактуемого как синдром Пенелопы — название предложено Карлом Тассинари), но и для синдрома Ландау — Клеффнера.

В последнее время это утверждение в значительной мере пересмотрено, так как расширение практики ЭЭГ-мониторинга сна показало, что этот феномен встречается при многих обычных формах эпилепсии у детей, включая FIRES-синдром [24].

Термины «электрический эпилептический статус сна» (EESS) и «постоянные комплексы пик-волна во сне» (CSWS) часто используются как взаимозаменяемые, хотя они имеют различия.

EESS — Electric Epilepticus Status in Sleep, или первичный синдром Патри — Тассинари (у детей без клинических приступов эпилепсии).

CSWS — Continuous Spike-Waves during slow Sleep — электрический эпилептический статус медленного сна при ряде обычных форм эпилепсии.

Эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом медленного сна (CSWS) по МКБ-10 относится к формам эпилепсии, имеющим черты как генерализованных, так и фокальных.

В проекте новой классификации данный синдром вошел в группу детских эпилептических энцефалопатий.

В более широком смысле CSWS может быть этиологическим фактором не только в приобретенной афазии, но также быть виновником других дисфункций, таких как тяжелые поведенческие нарушения, двигательные

нарушения, апраксия, негативный миоклонус, гиперкинезы, синдром дефицита внимания и гиперактивности.

И все же феномен CSWS может регистрироваться при обычных формах эпилепсии.

Однако фокальные разряды, возникающие в определенной области коры, специфически нарушают когнитивные функции! **Даже один эпилептический спайк или последующая медленная волна могут привести к транзиторным нарушениям тех или иных конкретных кортикальных процессов, включая когнитивные.**

Взаимосвязь когнитивных нарушений особенно видна в тех случаях, когда выраженная спайково-волновая активность присутствует во время сна (Metz-Lutz и Filippini, 2005), как ночного, так и дневного. Результаты последних исследований подтверждают участие сна в нейропластическом ремоделировании нервных сетей, что оказывает влияние на когницию и поведение, особенно у детей. Как известно, процессы обучения и запоминания могут протекать от нескольких часов до нескольких дней и недель — и сон играет основополагающую роль в этих процессах.

С другой стороны, именно депривация сна оказывает неблагоприятное влияние как на возникновение приступов, так и на обучение и память.

Такой вывод был сделан исходя из того, что вслед за обучением (например, изучение английского языка) во время сна наблюдается локальное изменение медленно-волновой активности ЭЭГ в тех областях коры, которые были ответственны за него (S. Huber, 2004; K. Tononi, 2004).

Учитывая подобные данные, сегодня ЭЭСС может быть рассмотрена как модель текущего локального нарушения ЭЭГ, вызванного длительной (связанной со сном) фокальной эпилептической активностью, что медленно разрушает функции коры в определенных участках.

Таким образом, ЭЭСС у детей является особым состоянием, при котором эпилептическая ЭЭГ-активность во время сна в течение длительного периода времени может приводить к перманентным психонев-



Рисунок 4. Роландическая эпилепсия — привычный паттерн, типичные роландические пики

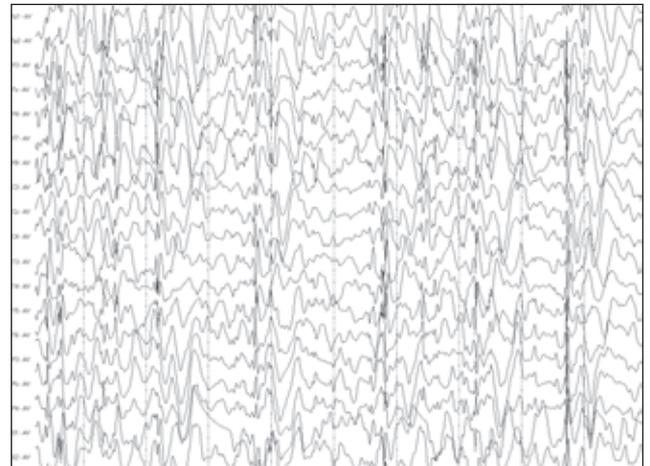


Рисунок 5. Электрический эпилептический статус сна. Доброкачественная миоклоническая эпилепсия раннего возраста, 3 года

рологическим нарушениям, что и говорит о ключевой роли сна в реализации механизмов нейропластичности, лежащих в основе высших когнитивных функций, особенно у детей со скомпрометированным анамнезом.

И все же наличие, казалось бы, разных форм эпилепсии и эпилептических приступов — миоклонических, генерализованных, фокальных, олигомоторных, абсансных (от 5 до 100 в сутки) в сочетании с эпилептиформной ЭЭГ (включая ЭЭСС) — все это диктовало поиск новых подходов в терапии (поскольку в клинику подобные дети госпитализировались, имея за плечами смену ПЭП (от 2 до 6 препаратов)).

Анализ причин рефрактерности эпилепсии показал, что они были разными: от неправильно установленной формы эпилепсии у ребенка до соматических заболеваний, недостаточной принимаемой дозы препарата или перенасыщения им, некорректного сочетания и др. Эти выводы подтверждаются и в монографии К.В. Воронковой, Л.С. Петрухина и др. (2008), где подробно изложена тема аггравации приступов от различных ПЭП.

Ведь само учащение приступов — это еще не факт резистентности эпилепсии! В определенной степени на это дает ответ концентрация (уровень насыщаемости) ПЭП в сыворотке больного, что и характеризует табл. 1.

Вывод: уровень насыщения препаратом на 7-е сутки наиболее высок был у *кеппры* и *депакина*, далее топирамат, карбамазепин и ламиктал.

Но обращает на себя внимание, что зафиксирована низкая концентрация у ряда пациентов (от 13 до 25 %). Следовательно, в связи с индивидуальной чувствительностью, состоянием ферментной системы, особенно функции поджелудочной железы, печени и кишечника, крайне важно и необходимо обследовать ребенка до назначения препаратов. **А псевдорезистентность и аггравация могут лежать именно в этой плоскости.**

Но в контексте наших исследований, проанализировав различные аспекты резистентности у наблюдаемых больных, мы предположили, что резистентность различных форм эпилепсии может лежать и в плоскости

локального аутоиммунного процесса в головном мозге (при этом причины, его вызвавшие, могут быть разными).

Имунопатология при эпилепсии у детей впервые в литературе была представлена в работах Eeg-Olofsson (1985), G. Pliophys (1989), K. Lischka (1990), J. Aarli (1993), П.А. Темина (1996).

Мною (С.К. Евтушенко, 1985) в защищенной докторской диссертации по двум специальностям (нервные болезни, иммунология и аллергология) была обоснована модель нейрогенного иммунодефицита у больных, перенесших интра- и постнатальную патологию с судорожным синдромом. Научными консультантами по докторской диссертации были академик-иммунолог Р.В. Петров и аллерголог А.Д. Адо.

Как оказалось, маркеры воспаления присутствуют в глиальных клетках и нейронах эпилептогенной ткани мозга, извлеченной хирургическим путем у пациентов с резистентными к лекарственной терапии формами эпилепсии и имеющей различную этиологию! **Микроглиальные клетки являются первичными иммунными эффекторными клетками, активируемыми в ответ на различные виды повреждения мозга (П. Бартлет, 2003).**

Другие факторы, подтверждающие аутоиммунность локального воспаления мозга:

1. При ряде эпилептических синдромов (Веста, Драве, Леннокса — Гасто, Ландау — Клеффнера и др.) аутоиммунный механизм в возникновении прогрессирующего текущего патологического процесса является базисным. При синдроме Веста зафиксирована демиелинизация (по данным МРТ) в перивентрикулярной области, трактуемая многими как проявление аутоиммунного тлеющего воспаления. У 28 % нами наблюдаемых больных отмечена связь с проведенными профилактическими прививками.

2. Часто происходящие приступы способствуют стремительно развивающемуся ишемическому некрозу и апоптозу нейронов и глии и выбросу их «осколков» в спинномозговую жидкость (СМЖ) и кровь, что способствует вторично возникающей аутоиммунной реакции и образованию циркулирующих иммунных комплексов

Таблица 1. Концентрация (уровни насыщения) принимаемых противозепилептических препаратов в сыворотке крови у детей с различными формами эпилепсии (от 1 до 7 суток после приема препарата) (С.К. Евтушенко с соавт., 2010)

Препарат	К-во больных	Доза, мг/кг	Норма, мкг/мл	Уровни насыщения ПЭП					
				Низкий, до 35 %	Средний, > 35–65 %	Высокий, 66–100 %	Низкий, до 35 %	Средний, > 35–65 %	Высокий, 66–100 %
				К-во	%	К-во	%	К-во	%
Депакин	30	30–40	70 ± 5,5	4	13,4	7	23,5	19	63,1
Карбамазепин	20	20–25	9,2 ± 1,1	5	25	5	25	10	50
Кеппа	25	40–50	21,3 ± 2,6	4	16	5	20	16	64
Топирамат	25	7–9	7,5 ± 1,5	7	28	5	20	13	55
Ламиктал	20	5	9,5 ± 1,7	5	25	5	25	9	50

и противовоспалительных антител (включая антитела к NMDA-рецепторам и отдельным пептидам и ионным каналам).

3. В аутоиммунный процесс вовлекаются специфические мозговые белки — пептиды (ответственные за память, эмоции, моторику), что приводит к образованию специфических противомозговых антител.

4. Наличие повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера после каждого эпилептического приступа способствует «трансбарьерной утечке» мозговых антигенов, увеличению уровня противомозговых антител и циркулирующих иммунных комплексов, то есть уже забарьерной аутоиммунной реакции, что и фиксируется в крови. **В связи с этим и является необходимым оценивать состояние иммунитета по крови и ликвору больных с резистентными формами эпилепсии.**

Дальнейшее изучение резистентных форм эпилепсии у детей потребовало глубоких иммунологических исследований крови и ликвора для применения селективной иммунотерапии, что нами и проводилось в течение последних 5 лет.

Оцениваются показатели (сочетанно в крови и СМЖ):

1. Альбумин сыворотки.
2. Иммуноглобулин G сыворотки.
3. Иммуноглобулин G в ликворе (норма 6,30–33,50 г/л).
4. Альбумин в ликворе.
5. Альбуминовый индекс.
6. Показатель интрацеллюлярного синтеза IgG (норма 0,00–0,27).
7. IgG/альбуминовый индекс.

Отношения вычисляются по следующим формулам:

Альбуминовый индекс = альбумин СМЖ (мг/л)/альбумин сыворотки (г/л).

Интрацеллюлярный синтез (продукция) = IgG СМЖ (мг/л)/альбумин СМЖ (мг/л).

IgG/альбуминовый индекс = IgG СМЖ (мг/л) × альбумин сыворотки (г/л)/IgG сыворотки (г/л) × альбумин СМЖ (мг/л).

Таким образом, как видно из табл. 2 и 3, определение супрессорной активности лимфоцитов (эквивалентна Т-аутореактивности клеток), активации Т-клеток киллеров и клеток апоптоза, депрессия иммуноглобулинов G в крови, при активации интрацеллюлярного IgG и снижении индекса IgG/альбумин достаточно достоверно *говорят*

Таблица 2. Сравнительный анализ показателей клеточного иммунитета у больных с различными резистентными семейными формами эпилепсии и здоровых лиц (в крови)

Показатели иммунитета	Здоровые (n = 20) M ± m	Больные (n = 40) M ± m	p
	Число клеток в 1 мкл крови (абс.)		
Лимфоциты	2685,1 ± 113,7	1882,0 ± 86,9	< 0,01
CD3+	1986,6 ± 104,6	1262,3 ± 70,6	< 0,05
CD4+	1521,5 ± 65,3	736,9 ± 39,3	< 0,05
CD8+	688,9 ± 28,1	415,6 ± 29,6	< 0,01
CD16+	344,6 ± 37,5	287,9 ± 24,2	> 0,05
Индекс CD4+/CD8+	2,21 ± 0,10	1,77 ± 0,08	< 0,05
CD16+	1600,00 ± 33,41	569,4 ± 22,3	< 0,05
CD25+	485,20 ± 3,05	426,7 ± 24,1	> 0,05
CD56+	345,60 ± 9,12	798,7 ± 12,3	< 0,05
CD95+	458,12 ± 7,85	1134,70 ± 4,83	< 0,01

Таблица 3. Сравнительный анализ показателей гуморального иммунитета у больных различными семейными формами эпилепсии и здоровых лиц

Показатель	Больные (n = 40) M ± m	Здоровые (n = 20) M ± m	p
	Уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови		
IgM	2,6 ± 0,1	1,56 ± 0,10	> 0,05
IgG	9,12 ± 0,80	16,31 ± 0,46	< 0,01
IgA	2,18 ± 0,10	2,06 ± 0,11	> 0,05
Уровень иммуноглобулинов в ликворе			
IgM	0,77 ± 0,20	0,95 ± 0,10	> 0,05
IgG	18,4 ± 0,2	7,4 ± 0,6	< 0,01
IgA	3,31 ± 0,20	1,3 ± 0,1	> 0,05

об активации аутоиммунного процесса при злокачественно текущих формах эпилепсии у детей.

Лечение

У детей с эпилептическими отдельными семейными синдромами (Веста, Драве, Леннокса — Гасто, Тассинари и др.); с тяжело протекающей первично- или вторично-генерализованной эпилепсией (идиопатической или симптоматической); тяжело протекающими лобной эпилепсией, эпилепсией-афазией Ландау — Клеффнера; с FIRES-синдромом, *которые быстро формируют эпилептическую энцефалопатию*, на первых этапах, когда угроза эпилептического статуса прогнозируема или он уже был, *целесообразно применять достаточно интенсивные методы терапии.*

Лечение эпилептического статуса при FIRES-синдроме у детей старше 3 лет. Прежде всего — борьба с гипертермией (анальгин + димедрол + ацелизин + + парацетамол + дексаметазон + лазикс).

Конвулекс в/в + диазепам в/м или тиопентал, магнетизия 25% — 5,0 в/в, дексаметазон + лазикс.

Далее в зависимости от преобладания характера приступов — кеппра (40–50 мг/кг) или в сочетании с вальпроатами (депакин, конвулекс в/в).

Жаропонижающая терапия у младенцев и детей до 3 лет достаточно эффективна при применении антипиретиков в суппозиториях.

Нурофен (ибупрофен) в виде ректальных суппозиторий в возрастной дозировке — разовая доза 5–10 мг/кг массы ребенка, но не более 3–4 раз/сут.

Возможно назначение парацетамола (эффералгана) в виде ректальных суппозиторий в возрастной дозировке — разовая доза 15 мг/кг, но не более 2–4 раз/сут.

Нурофен (ибупрофен) свечи целесообразно назначать и детям раннего возраста, масса тела которых не превышает 15 кг, что обусловлено дозой ибупрофена в свече (60 мг) и оптимальной разовой дозой препарата 5–10 мг/кг.

При формировании эпилептических энцефалопатий, особенно при синдроме Ландау — Клеффнера и других формах эпилепсии у детей, сопровождаемых

CSWS-феноменом, стратегия терапии существенно корректируется.

Надо учитывать, что эпилептические энцефалопатии — это труднокурабельная область эпилептологии. При данной патологии редко можно обойтись монотерапией.

Хотя при наличии препаратов 3-го поколения, в частности представителей суксемидов (суксилеп, зорантин, осполот, сультиам), которые эффективны при абсансных формах эпилепсии, они, по нашим данным, эффективны и при формах эпилепсии, которые сопровождаются электрическим эпилептическим статусом сна, и особенно в тех случаях, когда имеется эпилептизированная кора, но нет типичных эпилептических приступов. Ведь в определенной степени ЭЭСС-синдром приближается к абсансной форме эпилепсии.

Наши рекомендации для резистентных (труднокурабельных) больных:

1. Плазмаферез № 3 до 1–2 л через день.
2. Экстракорпоральное насыщение эритроцитов ПЭП (С.К. Евтушенко, М.А. Москаленко, 2004).
3. Иммуноглобулин (биовен моно) — полный эквивалент сандоглобулина 5–7 мл/кг в/в (у 40 % повторение через 3–6 мес. — от 3 до 7 курсов).
4. Синактен депо (солу-медрол, дексаметазон) от 2 до 6–8 недель и далее от 3 до 6 мес. — 0,25–0,5–1,0 по возрастающей схеме.
5. Кеппра 40–50 мг/кг (под контролем концентрации препарата в сыворотке крови (лучше 70 % от базисной дозы)), возможно сочетание с конвулексом (30 мг/кг).
6. L-лизина эсцинат 5,0–10,0 + 50,0 физр-ра.
7. Никотиновая кислота 0,5 в/м с повышением дозы до 2,0 в/м однократно № 10.
8. Кислородная терапия (аппарат VALKION).

Противоэпилептическая терапия проводится под динамическим контролем уровня ПЭП в крови.

Применение никотиновой кислоты, других сосудистых средств (актовегин, циннаризин) и антигипоксантов (мексидол, цитофлавин), а также синглетного кислорода было обусловлено следующими обстоятельствами: **у 37,5 % обследованных детей нами найдены признаки,**

Таблица 4. Концентрация основных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови здоровых и больных детей с рефрактерной формой эпилепсии до и после лечения биовеном моно

Показатель (пг/мл)		Здоровые (P1) n = 20	До лечения (P2) n = 10	P1–P2	После лечения (P3) n = 10	P2–P3
Провоспалительные	ФНО-α	8,98 ± 0,68	198,13 ± 6,95	< 0,01	81,81 ± 3,21	< 0,01
	ИЛ-1	29,66 ± 2,41	67,76 ± 1,23	< 0,01	48,82 ± 1,25	< 0,01
	ИЛ-6	4,44 ± 0,13	121,23 ± 2,39	< 0,01	99,26 ± 2,70	< 0,01
Противовоспалительные	ИЛ-4	14,99 ± 1,89	7,48 ± 0,37	< 0,01	11,61 ± 0,50	< 0,01
	ИЛ-10	3,63 ± 0,06	2,170 ± 0,058	< 0,01	2,97 ± 0,05	< 0,01

Примечание: использован иммуноферментный метод со стандартным набором реактивов Amerson International plc (Великобритания). Оценка результатов производилась на ридере PR 2100SANOFI Diagnostic Pasteur (Франция, 1998).

свидетельствующие о наличии у них цереброваскулярной недостаточности в виде различных аномалий (гипоплазия, аплазия, извитость) интра- и прецеребральных сосудов, подтвержденных при МР-ангиографии, доплерографии и дуплексном сканировании сосудов (С.К. Евтушенко, О.Л. Яворская, 2008–2011).

После стабилизации течения заболевания, для улучшения когнитивных функций — семакс 0,1% — 1–2 капли в оба носовых хода 1–3 месяца, или дельталицин, кортексин 10 мг в/м № 10, или сироп интеллан.

Наличие достаточной концентрации собственно-го IgG в крови или экзогенно введенного в виде в/в иммуноглобулина (биовен моно), по нашим данным, депрессирует вторично развивающуюся аутоиммунную реакцию (С.К. Евтушенко, 2010).

Нами не исключен и другой механизм подавления аутоиммунного процесса, в частности внутривенный иммуноглобулин блокирует ряд специфических рецепторов и противомозговых антител, тем самым «охраняет» нейрон и глию от патологической электрической гиперстимуляции, особенно при наличии электрического эпилептического статуса сна.

В связи с полученными данными нами выдвинут новый тезис в формировании концепции эпилепсии применительно к ее резистентным (разрушительным) формам.

Эпилепсия (преимущественно ее резистентные формы) — это не только хроническое заболевание мозга (как трактует МКБ), но и его хроническое вялотекущее (преимущественно локальное) аутоиммунное воспаление, проявляющееся в клинике частыми полиморфными приступами, эпистатусом (нередко провоцируемым гипертермией) и быстро наступающими поведенческими расстройствами, снижением когнитивных функций (С.К. Евтушенко, 2007–2011).

Завершая данную статью, хотелось бы отметить, что сегодня архиважным для детского невролога является его клиническая подготовка, компетентность и врачебная интуиция в сочетании с хорошими знаниями по инструментальным методам диагностики. Без этой составляющей терапия эпилепсий у детей не будет высокоэффективной!

В связи с этим (с нашей точки зрения) возможно вводить (хотя бы условно!) еще одну форму эпилепсии — «ятрогенная разрушительная эпилепсия у детей». Это форма, которая вовремя не распознана, а лечение изначально было неадекватным!

Итоги 5-летней работы Донецкого межрегионального детского стационарного противоэпилептического клинического центра показали, что и у наших больных, и у тех больных, которые прибыли из разных городов Украины и других государств, резистентность к ПЭП сформировалась по ряду причин и не всегда зависела от самой формы эпилепсии.

По нашим данным, у 43 % (из числа детей с резистентной формой эпилепсии) изначально не была распознана конкретная форма эпилепсии, не проведено глубокое обследование и неадекватно (с учетом приступов!) назначено лечение. Причиной этого стало

отсутствие анализа характера припадка и его связи со временем суток, провоцирующих факторов (фотосенситивности, локомоций, поведенческих расстройств и др.). В связи с этим обучение врачей-интернов педиатров, семейных врачей, детских неврологов и детских психиатров по разделу «Пароксизмальные состояния у детей» должно быть существенно изменено и базироваться на современных подходах с видеотекой приступов.

Приношу искреннюю благодарность моим сотрудникам (которых высоко ценю за профессионализм и человеческие качества), без помощи которых подобная работа в одиночку никогда не была бы сделана: директору областного детского клинического центра нейрореабилитации, заслуженному врачу Украины, к.м.н. О.С. Евтушенко за создание современной нейробиологической и биохимической лаборатории с определением антиконвульсантов в крови, организацию кабинета холтер-ЭКГ и ЭЭГ; доценту кафедры, к.м.н. А.А. Омеляненко за глубокий анализ ЭЭГ и совершенствование методов ее записи; профессору Е.А. Савченко — за МРТ-обследование и глубокую трактовку результатов; зав. неврологическим отделением ОДКБ Л.М. Прохоровой, ординаторам ОДКБ к.м.н. М.А. Москаленко, И.Н. Голубевой, врачу кабинета функциональной диагностики ОДКБ Л.Ф. Евтушенко; заведующей кабинетом ЭЭГ ОДКБ Е.Н. Богуславской, ординатору центра нейрореабилитации Е.И. Кутяковой (ЭЭГ + холтер-ЭКГ), ординатору центра нейрореабилитации С.П. Дубиной (ЭЭГ + холтер-ЭКГ); реаниматологу ОДКБ доценту С.В. Москаленко; заведующей биохимической лабораторией центра Н.Ю. Ивановой; руководителю иммунологической лаборатории «Новая диагностика» ИНВХ им. В.К. Гусака НАМН Украины проф. А.М. Гнилорыбову.

Список литературы

1. Визуализация эпилептогенных поражений мозга у детей / Под ред. Л.А. Алиханова. — М.: Видар-М, 2009. — 256 с.
2. Глухова Л.Ю. Аутистический эпилептиформный регресс // *Вестник эпилептологии*. — 2012. — № 1. — С. 3-11.
3. Диагностика и лечение эпилепсий у детей / Под ред. Л.А. Темина, М.Ю. Никоноровой. — М., 1997. — 645 с.
4. Евтушенко С.К. Электрический эпилептический статус сна у детей // *Международный неврологический журнал*. — 2009. — № 3(28). — С. 23-24.
5. Евтушенко С.К., Омеляненко А.А. Клиническая электроэнцефалография у детей. — Донецк, 2005. — 856 с.
6. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. — М.: Медицина, 2010. — 705 с.
7. Литовченко Т.А. Резистентные эпилепсии: причины и методы лечения // *НейроNews*. — 2010. — № 5. — С. 21-26.
8. Танцюра Л.Н. Анализ факторов риска трансформации фебрильных судорог в эпилепсию и их значимость // *Український вісник психоневрології*. — 2009. — Т. II, № 4(37). — С. 28-33.
9. Школьникова М.А. Пароксизмальная брадикардия и асистолия у детей с аффективно-респираторными приступами // *Медицина неотложных состояний*. — 2012. — № 2. — С. 53-56.

10. Эпилептология детского возраста. Руководство для врачей / Под ред. А.С. Петрухина. — М.: Медицина, 2010. — 622 с.
11. Ярыгин К.Н., Ярыгин В.Н. Нейрогенез в ЦНС и перспективы регенеративной неврологии // Журнал неврологии и психиатрии. — 2012. — № 1. — С. 4-12.
12. Arzimanoglou A. Curation childhood epilepsy // *Epileptic Disorders*. — 2008. — Vol. 4, № 3. — P. 217-225.
13. Berquin P. et al. Treatment of childhood refractory epilepsy // *Arch. Pediatr*. — 2012. — V. 19(1). — P. 3-8.
14. *Child Neurology. Seventh Edition* / Edited by I.H. Menkes, H.B. Sarnat, B.C. Maria. — Lippincott, Williams & Wilkins. — 1187 p.
15. Diagnostic imaging — pediatric neuroradiology / A.I. Barkovich et al. — Altona, Manitoba, Canada, 2007. — P. XXXIII.
16. Dravet C. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). — 2009. — P. 29-32.
17. Dahlin M., Wide K., Ohman I. Age and comedication pharmacokinetics in children // *Pediatric Neurol*. — 2010. — V. 43(4). — P. 231-235.
18. Frontal Lobe Seizures and Epilepsies in children / Ed. by A. Beaumaniin, F. Andermann et al. — John Libbey Eurotext, 2005. — P. 230.
19. Long-Term Evolution of Epileptic Encephalopathies / Ed. by M. Nikanorov, P. Genton. — John Libbey Eurotext, 2005. — 88 p.
20. Neurocutaneous syndromes in children / Ed. by P. Curatolo, D. Riva. — Milan, Italy, 2007. — 209 p.
21. Progress in Epileptic Spasms and West syndrome (vol. 4) / Franco Guzzetta et al. — John Libbey Eurotext, 2007. — 168 p.
22. Yamatogi Y. Early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts, Ohtahara syndrome // *Brain Dev*. — 2004. — 24. — P. 13-23.
23. Krief P., Kan L., Maytal J. Efficacy of Levetiracetam in Children With Epilepsy Younger Than 2 Years of Age // *J. Child Neurol*. — 2008. — V. 23. — P. 582-584.
24. Patsalos P., Bourgeois B. The Epilepsy Prescriber's Guide to Antiepileptic Drugs. — Cambridge University Press. — 2010. — P. 124-134.
25. The Treatment of Epilepsy / Ed. by S. Shorvon, E. Perucca, J. Engel. — Blackwell Publishing Ltd. — 2009. — P. 559-574.
26. Tuchman R. Autistics regression and epilepsy. Fifty years of Landau-Kleffner syndrome. — Alden Biesen, Belgium. 2-4 Nov, 2007.

Получено 10.09.12 □

Євтушенко С.К.

Донецький національний медичний університет
ім. М. Горького

РУЙНІВНІ ТА ТЯЖКОКУРАБЕЛЬНІ ФОРМИ ЕПІЛЕПСІЇ Й ЕПІЛЕПТИЧНІ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ У ДІТЕЙ

Резюме. У статті обґрунтовується термінологія руйнівних форм епілепсії та епілептичних енцефалопатій у немовлят і дітей. Акцентується увага дитячих неврологів на ранній діагностиці й значенні тяжкокурабельних і багатоликих проявів епілепсії та їх взаємозв'язку з гіпертермією. Дається трактування резистентності та псевдорезистентності при застосуванні антиконвульсантів. Наводиться необхідний патерн обов'язкових параклінічних обстежень та їх трактування. Описані форми епілепсії у немовлят і дітей, за обґрунтованим твердженням автора, вимагають нових підходів і застосування інтенсивних технологій у лікуванні, але компетентність лікаря в курації даної категорії хворих залишається основною.

Ключові слова: резистентні форми епілепсії, епілептичні енцефалопатії, діти.

Yevtushenko S.K.

Donetsk National Medical University named after M. Gorky,
Donetsk, Ukraine

DESTRUCTIVE AND DIFFICULT-TO-TREAT EPILEPTIC FORMS AND EPILEPTIC ENCEPHALOPATHIES IN CHILDREN

Summary. The article explains the terminology of the destructive forms of epilepsy and epileptic encephalopathy in infants and children. Attention of child neurologists is focused on early detection and significance of difficult-to-treat and multifaced manifestations of epilepsy and their relationship to hyperthermia. Interpretation of resistance and pseudoresistance in anticonvulsants application are given. Described forms of epilepsy in infants and children, according to author's substantiated statement, require new approaches and use of intensive techniques in treatment, but doctor's competency in curation of these patients remains the main one.

Ключевые слова: resistant forms of epilepsy, epileptic encephalopathies, children.