

СИМПОЗИУМ № 147 «ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЕ МАЛЬФОРМАЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА»

Проводит: кафедра детской и общей неврологии УНИПО Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

Рекомендован: детским неврологам, педиатрам, врачам общей практики — семейной медицины.

ШЕСТОВА Е.П., ЕВТУШЕНКО С.К., ОМЕЛЬЯНЕНКО А.А., МОРОЗОВА Т.М., ЛУЦКИЙ И.С., СИМОНЯН В.А.
Кафедра детской и общей неврологии УНИПО Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького

ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЕ МАЛЬФОРМАЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Успешное развитие молекулярной биологии, генетики и радиологии продолжает изменять наше восприятие мальформаций (дисгенезий, пороков) головного мозга и их роли в структуре заболеваний нервной системы. Наибольшие успехи достигнуты в изучении кортикальных дисплазий. Мальформации развития коры больших полушарий мозга клинически проявляются широким спектром расстройств нервной системы, включая задержку психического развития, двигательные расстройства, эпилептический синдром. Выработаны определенные рекомендации по МРТ-диагностике генерализованных кортикальных дисплазий:

— все мальформации как минимум необходимо рассматривать в сагиттальных, коронарных и аксиальных сканах со срезами 1–1,5 мм в режиме T_1 . В режиме T_2 лучше виден контраст между белым и серым веществом. Оптимальнее режим 3D;

— оптимальные возрастные режимы: менее 10 мес. — T_2 ; от 10 до 24 мес. — T_1 ; с 2 лет — T_1 и T_2 .

На кафедре детской и общей неврологии последипломного образования Донецкого национального медицинского университета в течение нескольких лет проводится клиничко-радиологическое изучение мальформаций головного мозга. Основополагающие взгляды на эту проблему находим в постоянно публикуемых в международной литературе обновленных материалах группы исследователей по изучению дисгенезий мозга, возглавляемой проф. А. James Barkovich.

Публикуемый симпозиум посвящен последним изменениям нашего представления о происхождении эпилептического синдрома при мальформациях коры головного мозга.

В настоящее время появляется все больше данных, доказывающих, что в патофизиологических механизмах эпилептического припадка большая роль принадлежит не только изменениям клеточного метаболизма, но и генетически детерминированным нарушениям обменных и ферментативных процессов головного мозга, прежде всего нейромедиаторным. Многие исследования указывают на сочетание мальформаций мозга с аномалиями расстройств метаболизма (чаще нейромедиаторных), предположительно кодирующихся одним мутантным геном. Перспективным является изучение обмена непосредственно в самой мозговой ткани (одно из направлений изучения проблемы — аутизм).

В этом направлении исследований были достигнуты немалые успехи. Так, в настоящее время известно, что одним из вариантов мальформаций головного мозга является особый вид неправильного формирования коры головного мозга — лиссэнцефалии по типу cobblestone («булыжник»). Данный вид аномалии

- © Шестова Е.П., Евтушенко С.К., Омеляненко А.А., Морозова Т.М., Луцкий И.С., Симонян В.А., 2013
© «Международный неврологический журнал», 2013
© Заславский А.Ю., 2013

мозга тесно связывают с метаболическими расстройствами в мышцах, относящимися к миопатиям. Такая связь нашла свое отражение в последней классификации мальформаций головного мозга. Сочетание лиссэнцефалии и метаболического расстройства в мышечной ткани и мозге внесено в классификацию отдельным разделом — «Дистрогликан-ламинин комплекс аномалий с cobblestone мальформацией с или без врожденной мышечной дистрофией». Область дефектов гликозилирования быстро расширяется, что связано с повышением уровня клинических знаний и биохимических технологий. Расстройства гликозилирования вызваны нарушениями синтеза N-связанных белков, O-связанных белков или и тех и других. Найдено около 500 генов, участвующих в синтезе и функционировании гликопротеинов, и, похоже, еще большее количество дефектов предстоит идентифицировать. Дистрофин-гликопротеин многокомпонентный комплекс состоит из связанных между собой внутриклеточного цитоскелета с внеклеточным матриксом в мышцах. Мышечная дистрофия является результатом разрыва этих комплексов. Этот процесс происходит из-за аномальной структуры белков, таких как дистрофин или саркогликан, или из-за снижения (вплоть до отсутствия) гликозилирования альфа-дистрогликана, что приводит к нарушению связывания с внеклеточным лигандом.

К группе врожденных мышечных дистрофий, ассоциированных с мальформациями мозга, относятся наследственные заболевания, обусловленные дефектом O-гликозилирования дистрогликана, играющего важную роль в формировании мышечного цитоскелета и экстрацеллюлярного матрикса в центральной нервной системе, необходимого для нейрональной миграции. Белок, кодируемый данным геном, представлен в аппарате Гольджи клеток скелетных мышц, сердца, головного мозга.

Учитывая общность механизмов возникновения, для всех случаев характерны диффузная мышечная гипотония, мальформации головного мозга, эпилептические приступы с различной степенью тяжести их проявлений. У пациентов с Fukuyama congenital muscular dystrophy и Walker-Warburg syndrome описана дисплазия коры полушарий мозга по типу cobblestone, в ряде случаев диагностирована полимикрогирия.

Важное место в резистентности и трансформации приступов у больных с генерализованными дисгенезиями церебральной коры занимают расстройства ионных каналов головного мозга, работа которых в настоящее время интенсивно изучается. Ионно-канальные изменения нашли свое отражение в следующих примерах. Детская абсансная эпилепсия рассматривается как генетическое расстройство ионных каналов, которое заканчивается самостоятельно в детском возрасте. Есть ряд заболеваний, при которых у больного имеются эпилептические приступы и симптомы нейро-

медиаторных расстройств. Например, при синдроме ICCA (infantile convulsions and choreoathetosis) ген, ответственный за возникновение совместно наследуемых инфантильных судорог и пароксизмального хореоатетоза, картирован в перичентромерном 10-сТ регионе 16-й хромосомы. Изолированная пароксизмальная кинезогенная дискинезия связана с еще одним сегментом (24-сМ) той же хромосомы. Генетическая ассоциация роландической эпилепсии, пароксизмальной дискинезии и писчего спазма предположительно также связана с участком длиной 6 сМ на 16-й хромосоме. Имеются указания на то, что некоторые варианты микроцефалий с эпилептическими приступами, кроме нарушения формирования коры головного мозга, имеют дисморфию базальных ганглиев с нарушением нейромедиаторного обмена. Таким состоянием является аутосомно-доминантная микроцефалия с известным мутантным геном TUBB2B, при которой выявляют асимметричную полимикрогирию с аномалиями ствола мозга и базальных ганглиев. Полученные данные имеют все большее клиническое применение.

При генерализованных мальформациях головного мозга синдром Отахара (Ohtahara) является наиболее часто встречаемым. Симптомы при этой энцефалопатии дебютируют в первые 10 дней жизни, иногда внутриутробно или в возрасте до 3 месяцев. Среди причин данного заболевания могут быть различные церебральные кортикальные дисгенезии, сочетающиеся с гемимегалэнцефалией, оливарно-зубчатой дисплазией, агенезией сосцевидных тел, синдромом линейного сального невуса, фокальными корковыми дисплазиями. Реже причиной заболевания являются другие структурные и метаболические нарушения.

Клинические проявления синдрома Отахара: главным образом, тонические спазмы, которые обычно представлены тонической флексией продолжительностью от 1 до 10 секунд. Они могут быть одиночными или повторяться кластерами, от 10 до 300 раз в течение суток. Также они могут быть генерализованными и симметричными или же латерализованными. Возникают как во сне, так и при бодрствовании. Несколько реже отмечаются хаотичные фокальные моторные клонические приступы или гемиконвульсии. Альтернирующие гемиконвульсии или генерализованные тонико-клонические приступы бывают крайне редко. Редко встречаются миоклонические приступы, в том числе хаотичные миоклонии.

Особенности ЭЭГ синдрома Отахара заключаются в следующем. Интериктальная ЭЭГ — псевдоритмический повторяющийся паттерн «вспышка — подавление», физиологические ритмы отсутствуют. Эволюция в паттерн гипсаритмии синдрома Веста (75 % случаев), затем в паттерн медленных спайк-волн синдрома Леннокса — Гасто.

Иктальная ЭЭГ — паттерн «вспышка — подавление», а именно вспышка, ассоциирован с тоническими спазмами различной длительности.

Тоническим спазмам также могут соответствовать следующие изменения в ЭЭГ:

— диффузная десинхронизация с исчезновением активности по типу «вспышка — подавление», когда тонические спазмы группируются в кластеры с интервалом между спазмами в 5–10 с;

— паттерн «вспышка — подавление» становится более частым и диффузным, выше по амплитуде, чем в интериктальный период.

Прогноз при данном синдроме: половина больных умирают в течение недель или месяцев после дебюта заболевания, у остальных развивается стойкий неврологический и психический дефицит. Основная дифференциальная диагностика — с синдромом ранней миоклонической энцефалопатии. Эффективного медикаментозного лечения на сегодняшний день не существует.

Ранняя миоклоническая энцефалопатия также может встречаться при генерализованных мальформациях головного мозга. При этой энцефалопатии существует сочетание дисгений мозга с врожденными нарушениями метаболизма:

- 1) некетоновая гиперглицинемия;
- 2) пропионовая ацидурия;
- 3) метилмалоновая ацидемия;
- 4) D-глицериновая ацидемия;
- 5) дефицит сульфит- и ксантиноксидазы;
- 6) болезнь Менкеса;
- 7) синдром Зеллвегера;
- 8) дефицит кофактора молибдена.

Характеристика эпилептических приступов при ранней миоклонической эпилепсии. Пароксизмы возникают в первые часы и дни жизни: вначале появляется хаотичный миоклонус, за которым следуют простые фокальные приступы, за ними — тонические (инфантильные) спазмы. Миоклонии носят хаотичный характер, переходят с одной части тела на другую в случайном порядке. Часто они ограничены небольшой областью — палец, язык, веки, губы, повторяются в одной и той же мышечной группе, затем мигрируют на другую часть тела. Миоклонии короткие, одиночные или повторяющиеся, очень частые, почти непрерывные. Массивные, обычно бисинхронные, аксиальные миоклонические толчки могут возникать в дебюте заболевания или присоединяются позже, часто перемежаясь с хаотичными миоклониями. Простые фокальные приступы (девиация глаз, вегетативные симптомы, такие как гиперемия лица, апноэ), фокальные клонические приступы любой части тела, асимметричная тоническая установка туловища. Тонические приступы частые; эпилептические спазмы возникают реже и обычно на поздних стадиях заболевания.

Диагностика ранней миоклонической энцефалопатии заключается в следующем: метаболический скрининг — определяется уровень аминокислот в сыворотке (метаболиты глицина и глицерола), органических кислот, а также аминокислот в спинномозговой жидкости. Интериктальная ЭЭГ — повторяющийся паттерн «вспышка — подавление», физиологические ритмы отсутствуют. Тип записи похож на таковой при синдроме Ohtahara. Через 3–4 месяца картина ЭЭГ эволюционирует в паттерн атипичной гипсаритмии или мультифокальных спайков. Иктальная ЭЭГ — хаотичные миоклонии обычно не имеют прямого коррелята в ЭЭГ, могут возникать после вспышек. Если этот синдром подозревается, то неразумно использовать вальпроаты. Больного необходимо проверить на пиридоксинзависимость. Прогноз: более половины пациентов умирают в течение нескольких недель или месяцев после дебюта заболевания, у остальных отмечаются стойкий психоневрологический дефицит и эпилептические приступы.

На кафедре детской и общей неврологии ДонНМУ проанализированы особенности течения эпилептического синдрома и клинический ответ на противоприступную терапию у детей раннего возраста с генерализованными мальформациями головного мозга.

Проведен анализ историй болезней 24 детей раннего детского возраста, у которых отмечались эпилептический синдром и мальформационные изменения коры головного мозга.

Характеристика МРТ головного мозга у обследованных больных. Анализировали сканы в режимах T₁, T₂ и Fast Flair. Почему мы исследовали только генерализованные мальформации? Потому что их можно лучше увидеть на сканах МРТ с использованием простых режимов T₁ и T₂. Кроме этого, имеется выраженное отличие нейровизуализационной картинки по сравнению с гипоксически-ишемическими и геморрагическими поражениями головного мозга у детей грудного возраста.

Обнаруживали грубые двусторонние расстройства внутриутробной организации коры головного мозга: у 11 больных — полимикрогирию; у 9 больных — радиологически недифференцированную кору с признаками гипоплазии головного мозга; у 2 больных — пахигирию-лиссэнцефалию по типу cobblestone; у 2 больных — распространенную фокальную корковую дисплазию на фоне полимикрогирии.

У 10 больных мы визуализировали перивентрикулярное усиление эхосигнала преимущественно возле лобных и затылочных рогов желудочков мозга, трактуемое нами как отражение некоего метаболического (нейромедиаторного?) дефекта. У всех пациентов отмечены нечетко выраженный переход от белого к серому веществу, расширение субарахноидальных пространств и желудочковой системы (гипоплазия мозга), уменьшение в размерах субкортикальных структур.

У всех больных наблюдается задержка психоэмоционального развития.

Дебют эпилептических приступов состоялся преимущественно в возрасте 3–6 мес. Реже — в первый месяц жизни. У 2 больных приступы появились в первые сутки жизни.

Пароксизмы носили следующий характер:

1. Хаотичный распространенный миоклонус, за которым чаще всего следуют тонические эпилептические спазмы, напоминающие клинический паттерн ранней миоклонической энцефалопатии, связанный с расстройством метаболизма.

2. Распространенный длительный миоклонус.

3. Пропульсии без гипсаритмии (у 2 детей в возрасте 6 мес.).

4. У 2 больных с распространенной фокальной корковой дисплазией отмечались фокальные и вторично генерализованные приступы.

5. У 4 больных дебют приступов состоялся в первые двое суток. Основной вид приступов — тонические спазмы, реже миоклонии, напоминающие клинический и электроэнцефалографический паттерн синдрома Отахара со «вспышкой — подавлением» на ЭЭГ.

У всех больных приступы протекали с потерей сознания. В неврологическом статусе отмечены мышечная гипотония и задержка психомоторного развития. У 5 детей дисгении мозга сочетались с другими пороками (атрофия зрительных нервов, глухота, аномалия развития почек, пороки сердца).

Как правило, при первом введении препаратов депакин + дексаметазон или кеппра + дексаметазон приступы прекращаются, более вероятно реагируя на дексаметазон.

Вторая серия приступов появлялась в среднем через 2–3 месяца. Приступы носили вторично-генерализованный характер, реже генерализованный. Как правило, добавляется второй антиконвульсант: депакин + ламиктал + дексаметазон, или топамакс + депакин + дексаметазон, или кеппра + депакин + дексаметазон, или сабрил + кеппра + дексаметазон. После добавления второго антиконвульсанта у половины больных приступы прекращались, а у другой половины трансформировались и носили больше генерализованный тонический характер с присоединением у части больных приступов по типу «замирания», похожих на приступы при детской абсансной эпилепсии.

У больных с генерализованными мальформациями коры головного мозга была выявлена еще одна особенность: появление сочетанно с эпилептическими пароксизмами. Они начинают беспокоить больного на втором-третьем месяце жизни и имеют практически абсолютную резистентность к терапии (антиконвульсанты, в т.ч. бензодиазепины, миорелаксанты). Тонические пароксизмы носят ундулирующий характер, самостоятельно появляются и прекращаются, напоминая течение абсансной эпилепсии.

Заключение

1. Характер (вид) эпилептических приступов у больных не зависит от варианта мальформации (дисгении) коры головного мозга.

2. Предположительно характер эпилептических приступов зависит от изменения рецепторных и ферментно-нейротрансмиттерных механизмов мозга, кодируемых тем же мутационным геном, что и при самой мальформации коры головного мозга.

3. Особенностью эпилептических приступов у больных с генерализованными мальформациями коры головного мозга являются склонность к генерализации в дебюте и постепенное нарастание фокальных проявлений по мере роста ребенка.

4. Характер течения эпилепсии у данной категории больных напоминает течение заболевания при расстройствах ионных каналов.

Список литературы

1. Andres M., Andre V.M., Nguyen S., Salamon N., Cepeda C., Levine M.S., Leite J.P., Neder L., Vinters H.V., Mathern G.W. Human cortical dysplasia and epilepsy: an ontogenetic hypothesis based on volumetric MRI and NeuN neuronal density and size measurements // *Cereb. Cortex.* — 2005. — 15. — 194-210.
2. Barkovich A.J., Guerrini R., Kuzniecky R.I., Jackson G.D., Dobyns W.B. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012 // *Brain.* — 2012 May. — 135(5). — 1348-1369.
3. Beltrán-Valero de Bernabé D., Currier S., Steinbrecher A., Celli J., van Beusekom E., van der Zwaag B., Kayserili H., Merlini L., Chitayat D., Dobyns W.B., Cormand B., Lehesjoki A.E., Cruces J., Voit T., Walsh C.A., van Bokhoven H., Brunner H.G. Mutations in the O-mannosyltransferase gene *POMT1* give rise to the severe neuronal migration disorder Walker-Warburg syndrome // *Am. J. Hum. Genet.* — 2002 Nov. — 71(5). — 1033-43.
4. Bond J., Scott S., Hampshire D.J. et al. Protein-truncating mutations in *ASPM* cause variable reduction in brain size // *Am. J. Hum. Genet.* — 2003. — 73. — 1170-1177.
5. Garbelli R., Meroni A., Magnaghi G., Beolchi M.S., Ferrario A., Tassi L., Bramero M., Spreafico R. Architectural (Type IA) focal cortical dysplasia and parvalbumin immunostaining in temporal lobe epilepsy // *Epilepsia.* — 2006. — 47. — 1074-1078.
6. Van Reeuwijk J., Janssen M., van den Elzen C., Beltrán-Valero de Bernabé D., Sabatelli P., Merlini L., Boon M., Schefker H., Brockington M., Muntoni F., Huynen M.A., Verrips A., Walsh C.A., Barth P.G., Brunner H.G., van Bokhoven H. *POMT2* mutations cause alpha-dystroglycan hypoglycosylation and Walker-Warburg syndrome // *J. Med. Genet.* — 2005 Dec. — 42(12). — 907-12.
7. Rosenberg M.J., Agarwala R., Bouffard G. et al. Mutant deoxynucleotide carrier is associated with congenital microcephaly // *Nat. Genet.* — 2002. — 32. — 175-179.
8. Thom M., Eriksson S., Martinian L., Caboclo L.O., McEvoy A.W., Duncan J.S., Sisodiya S.M. Temporal lobe sclerosis associated with hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: neuropathological features // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 2009. — 68. — 928-938.