

## Иммуннообусловленные эпилепсии у детей

Е.Д. Белоусова, М.И. Яблонская, М.К. Тагирова, С.Л. Куликова, С.А. Лихачев

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва; Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

## Immune-mediated epilepsies in children

E.D. Belousova, M.I. Yablonskaya, M.K. Tagirova, S.L. Kulikova, S.A. Likhachev

Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; Republican Research-and-Practical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Представлен обзор современной литературы, посвященной иммуннообусловленным эпилепсиям у детей. Описываются клиника, лабораторная диагностика и лечение аутоиммунных энцефалитов (лимбического и с антителами к NMDA-рецепторам), энцефалопатии Хашимото, опсоклонус-миоклонус-синдрома и синдрома Расмуссена, а также группы острых энцефалопатий с иммуннообусловленным эпилептическим статусом (FIRES-, DESK-, HHE- синдром). Приводится клинический случай энцефалопатии Хашимото. Подчеркивается тесная взаимосвязь эпилепсии и воспаления, в том числе формирование аутоиммунного процесса в результате повторных эпилептических приступов.

**Ключевые слова:** дети, эпилепсия, аутоиммунные энцефалиты, энцефалопатия Хашимото, синдром Расмуссена, гемиконвульсий-гемиплегии-эпилепсии синдром, опсоклонус-миоклонус-синдром, иммуннообусловленный эпилептический статус.

The paper reviews the current literature on immune-mediated pediatric epilepsies. It describes the clinical picture, laboratory diagnosis, and treatment of autoimmune encephalitides (limbic encephalitis and anti-NMDA-receptor antibody encephalitis), Hashimoto's encephalopathy, opsoclonus-myoclonus-syndrome, and Rasmussen's syndrome, as well as groups of acute encephalopathies with immune-mediated status epilepticus (FIRES-, DESK-, HHE- syndrome). A clinical case of Hashimoto's encephalopathy is described. Emphasis is laid on a close relationship between epilepsy and inflammation, including the development of an autoimmune process due to recurrent epileptic seizures.

**Key words:** children, epilepsy, autoimmune encephalitides, Hashimoto's encephalopathy, Rasmussen's syndrome, hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome, opsoclonus-myoclonus-syndrome, immune-mediated status epilepticus.

В последние 10 лет увеличился поток клинических и экспериментальных данных, поддерживающих гипотезу о том, что воспалительные процессы в головном мозге могут представлять частый и важный механизм развития эпилепсии. Впервые хроническое воспаление в мозге в связи с эпилепсией было описано при энцефалите Расмуссена. Был доказан факт активации микроглии, астроцитов, эндотелиальных клеток гематоэнцефалического барьера и периферических иммунных клеток и выработки медиаторов воспаления. Далее последовали данные об активации иммунной системы у некоторых пациентов с эпилепсией, о высокой частоте эпилепсии при аутоиммунных заболеваниях, а также открытие того факта, что лимбический энцефалит

может быть причиной эпилепсии [1]. Данные экспериментальных исследований продемонстрировали, что судороги сами по себе способны вызывать воспаление в головном мозге, а повторные судороги могут обусловить хроническое воспаление [2, 3]. В то же время системные инфекции или инфекции центральной нервной системы вызывают предрасположение к эпилепсии за счет нарушения возбудимости нейронов [1]. Таким образом, в настоящий момент не вызывает сомнения тот факт, что эпилептические приступы запускают каскад воспалительных изменений в головном мозге. Характерен и обратный процесс – провокация эпилептических приступов воспалительными изменениями в мозге. Очевидно, что в некоторых случаях причиной резистентности эпилепсии к антиэпилептическим препаратом является развитие аутоиммунных реакций. Соответственно изменяется и мишень лечения эпилепсии – лечение должно быть направлено именно на подавление воспаления, т.е. необходимо проведение иммуномодулирующей терапии.

Оценивая доказанность взаимосвязи эпилепсии и воспаления, можно выделить следующие группы эпилептических синдромов [1]:

- синдромы, при которых патологическая роль антител хорошо доказана, – аутоиммунные энцефалиты, ведущим клиническим проявлением которых является эпилепсия;

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5:26–32

Адрес для корреспонденции: Белоусова Елена Дмитриевна – д.м.н., проф., зав. отделом психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии

Яблонская Мария Игоревна – к.м.н., ст.н.с. отдела психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики того же учреждения

Тагирова Миляуша Кавыевна – н.с. того же учреждения  
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Куликова Светлана Леонидовна – к.м.н., в.н.с. Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии

Лихачев Сергей Алексеевич – д.м.н., проф., рук. неврологического отдела того же учреждения

220114 Минск, Беларусь, ул. Ф. Скорины, д. 24

- синдромы, при которых показана роль воспаления, но полная патогенетическая цепь реакций пока не ясна, например, синдром Расмуссена;
- синдромы, при которых роль воспаления только предполагается, — синдромы Веста и Ландау—Клеффнера.

Ниже мы более подробно остановимся на клинической характеристике, диагностике и тактике терапии первых двух групп этих синдромов.

Аутоиммунные энцефалиты — состояния, которые протекают с широким спектром психиатрических и неврологических симптомов. Инфекционное их происхождение подтвердить не удается, но обнаруживаются антитела к нейрональным белкам. Несмотря на тяжелую клиническую картину, пациенты часто позитивно реагируют на иммунотерапию [4]. Полный спектр аутоиммунных энцефалитов и аутоиммунных энцефалопатий пока не установлен, ниже приводятся наиболее изученные из них.

**А. Энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам** представляет собой диффузную энцефалопатию с вовлечением подкорковых образований, лимбических отделов, миндалин и фронтостриарных связей. Он составляет около 4% всех энцефалитов, это самый частый аутоиммунный энцефалит у детей. Около 40% всех случаев встречается в возрасте до 18 лет; примерно в 80% всех случаев заболевают женщины [5]. Заболевание развивается стадийно: в продромальной фазе характерны лихорадка, головная боль, рвота, диарея (симптомы, напоминающие вирусную инфекцию). Потом, как правило, в течение 2 нед развиваются психиатрические и поведенческие нарушения: беспокойство, вычурное поведение, страх, параноидальные мысли, бред величия или бред религиозного содержания, бессонница. Происходит потеря кратковременной памяти, которая незаметна из-за выраженной психиатрической симптоматики, и быстрый распад языковых функций вплоть до развития мутизма. Симптомы быстро прогрессируют, появляются нарушения сознания и эпилептические приступы. В стадии развернутых проявлений для пациента характерны кататония и дискинезии.

Двигательные нарушения носят разнообразный характер — наряду с дистоническими позами могут отмечаться ригидность и опистотонус. Характерны oro-лингво-фациальные дискинезии, окулогирные кризы и хореоатетоз. Двигательные нарушения могут интерпретироваться как судороги и служить поводом для наращивания противосудорожной терапии. Выражены вегетативные расстройства — гипертермия, нарушение частоты сердцебиений (описывается как тахикардия, так и брадикардия) гиперсаливация, колебание показателей артериального давления, недержание мочи, гиповентиляция (у детей в 16%, у взрослых — в 42% случаев). В стадии развернутых клинических проявлений пациенты находятся в реанимации [4, 5].

Т. Armgangue и соавт. в 2012 г. проанализировали клинические симптомы у 500 детей в возрасте до 12 лет с подтвержденным диагнозом энцефалита с антителами к NMDA-рецепторам. Первыми симптомами были нарушения поведения (вспышки гнева, возбуждение, агрессия, резкие смены настроения), судороги (в том числе, эпилептический статус), двигательные дистонические нарушения и изменения речи (уменьшение речевой активности, мутизм, эхолалии, персеверации) [4]. Авторы пишут о том, что данный энцефалит нужно заподозрить у любого ребенка, если у него быстро развиваются изменения поведения или психоз, аномальные позы или движения (чаще орофациальные дискинезии или дискинезии конечностей), эпилептические приступы и симптомы вегетативных нарушений разной степени тяжести и/или нарушения дыхания.

*Лабораторная диагностика.* Диагноз подтверждается обнаружением антител к NMDA-рецепторам в сыворотке и/или ликворе пациента. В ликворе в 94% случаев определяется лимфоцитарный плеоцитоз, иногда — повышение концентрации белка. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга у 50% пациентов не выявляет нарушений, у остальных обнаруживаются изменения сигнала на T2 режиме в гиппокампе, церебральной или церебеллярной коре, фронтобазальных и инсулярных отделах мозга, базальных ядрах, в стволе мозга и редко в спинном мозге. Также изредка встречается паттерн демиелинизации. У детей изменения на МР-томограмме обнаруживаются реже, чем у взрослых (только у 1/3 пациентов). Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) изменена у большинства пациентов: определяется диффузное замедление (дельта- и тета-диапазона), иногда — фокальное замедление. У 30% взрослых пациентов на ЭЭГ на персистирующую дельта-активность накладываются синхронные и симметричные быстрые ритмы (англ. «extreme delta brush», паттерн, обычно свойственный недоношенным детям) [4, 5].

Энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам (как и некоторые другие аутоиммунные состояния) является паранеопластическим процессом, ведущим к тератоме яичников. При проведении МРТ живота и малого таза у девочек моложе 14 лет тератоме яичников находят в 9% всех случаев, у женщин — в 56% всех случаев [4, 5].

*Лечение* состоит в удалении тератомы яичников, если она есть, назначении кортикостероидов и иммуноглобулинов, а также плазмафереза. Эти мероприятия неэффективны в 30–40% случаев, и тогда следует прибегать к назначению цитостатической терапии (ритуксимаб или циклофосфамид). Если будет достигнуто значительное улучшение, то большинство пациентов не нуждаются в хронической противосудорожной терапии. Продолжительность острой стадии, требующая госпитализации, составляет 3–4 мес [4–6].

*Прогноз течения.* Около 80% пациентов выздоравливают или имеют небольшие последствия. Приблизительно у 20–25% больных отмечаются рецидивы, эти пациенты длительно получают иммуномодуляторы. Выздоровление наступает постепенно, в течение примерно 2 лет. Длительно сохраняются импульсивность, поведенческие нарушения, дефицит внимания, планирования, социального общения и памяти [4–6].

**Лимбический энцефалит** – аутоиммунное воспаление в лимбической системе, в том числе в медиальных височных долях, миндалях и цингулярной извилине. Может сопровождаться паранеопластическим процессом. Классические варианты описаны преимущественно у взрослых, у детей встречаются редко. Недавнее мультицентровое (в четырех странах) европейское исследование выявило только 10 случаев этого заболевания у детей, и лишь у одного пациента была диагностирована опухоль (головного мозга) [7]. Клиническая картина складывается из когнитивных нарушений и нарушений памяти, эпилептических приступов, характерных для височно-долевой локализации эпилептического фокуса, поведенческих и личностных расстройств, нарушений сна [7].

*Лабораторная диагностика.* В силу малого количества описаний трудно сказать точно, антитела к каким белкам обнаруживаются у детей. В описаниях упоминаются антитела к вольтаж-зависимым натриевым каналам и к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD от англ. glutamic acid decarboxylase) [6]. На МР-томограмме головного мозга определяются явления отека (увеличение сигнала) в режиме T2 и FLAIR в области медиального виска. В течение нескольких месяцев отек уменьшается и может развиваться склероз гиппокампа. На ЭЭГ фиксируется замедление или спайк-волновая активность в височных отведениях [6, 7].

*Лечение.* Если лимбический энцефалит является результатом онкологического процесса, то самым эффективным будет удаление опухоли. Следует прибегнуть и к иммуноглобулинам, и кортикостероидам, хотя эффективность их применения, по всей видимости, ниже, чем при энцефалите с антителами к NMDA-рецепторам [6]. Характер гормональной терапии может быть различным: от пульсовой (20 мг/кг метилпреднизолон в течение 5 дней каждого месяца) до более предпочтительной и эффективной постоянной пероральной [6]. Гормональная терапия может быть длительной и продолжаться около 2 лет. Иммуноглобулины вводятся в течение 3–5 дней в суточной дозе 0,4 г на 1 кг массы, потом каждый месяц однократно в той же дозе [8]. Всеми авторами подчеркивается ограниченность опыта терапии лимбического энцефалита у детей [6–8]. Соответственно ограничены данные по прогнозу заболевания.

**В. Энцефалопатия Хашимото** – энцефалопатия, ассоциированная с аутоиммунным заболеванием щитовидной железы. Недостаточно хорошо описанное

состояние с неясными клиническими и иммунологическими симптомами (всего 30 случаев у детей) [4, 9]. Может обнаруживаться как при гипотиреозе, так и при нормальной функции щитовидной железы; также описаны единичные случаи гипертиреоза. Состояние малоизвестно широкому кругу врачей и редко диагностируется. Предполагается, что врач должен заподозрить энцефалопатию Хашимото у любого пациента с неконтролируемыми эпилептическими приступами в сочетании с когнитивными и поведенческими нарушениями даже при нормальной функции щитовидной железы [10].

Клинические проявления неспецифичны и довольно разнообразны. Средний возраст начала заболевания у детей – около 14 лет, среди больных преобладают девочки [9]. Симптомы проявляются остро или подостро, после чего болезнь течет волнообразно с периодами обострений и улучшений. У большинства пациентов наблюдаются эпилептические приступы, в 12% случаев – эпилептический статус. Приступы могут носить как генерализованный тонико-клонический, так и фокальный характер. Кроме эпилепсии, описываются поведенческие и когнитивные нарушения, миоклонус, пирамидные симптомы, непроизвольные движения, мозжечковые симптомы, эпизоды, напоминающие инсульт, а также психоз и коматозное состояние.

*Лабораторная диагностика.* Диагноз энцефалопатии Хашимото является диагнозом исключения – необходимо исключить инфекционные заболевания нервной системы (менингиты, энцефалиты). Подобная клиническая симптоматика может наблюдаться при энцефалопатии, обусловленной системной красной волчанкой [9]. Решающее диагностическое значение имеет определение антител к пероксидазе щитовидной железы – при энцефалопатии Хашимото они обнаруживаются в 100% случаев (следует помнить о том, что они выявляются у 10% здоровых людей). У 70% пациентов определяются антитела к антипероксидазному глобулину [9, 11]. На ЭЭГ обычно наблюдается неспецифическое замедление основной биоэлектрической активности в сочетании с фокальными эпилептиформными разрядами. На МР-томограмме головного мозга у отдельных пациентов выявляется двустороннее повышение сигнала в субкортикальном белом веществе [9, 11].

*Лечение* состоит в комбинации назначения иммуноглобулинов, кортикостероидов и плазмафереза. Точные эффективные дозы и оптимальная продолжительность лечения пока не известны. Может применяться как пульсовая, так и пероральная гормональная терапия (приведенные в литературе дозы преднизолон составляют 1–2 мг на 1 кг массы в сутки). Эмпирически считается, что гормональная терапия должна продолжаться от 1 года до 2 лет [9, 10].

*Прогноз.* Большинство пациентов имеют хороший прогноз, но заболевание может протекать с рециди-

вами [11]. В отличие от взрослых пациентов у детей могут сформироваться последствия в виде интеллектуальных нарушений [10].

Учитывая редкость описаний энцефалопатии Хашимото в отечественной литературе, особенно у детей, мы приводим краткое изложение клинического наблюдения наших белорусских коллег, работающих в Республиканском научно-практическом центре неврологии и нейрохирургии (Минск).

У пациентки С.А., 11 лет, жительницы Минска, страдающей аутоиммунным тиреоидитом с тиреотоксикозом в анамнезе, подросто появился тремор рук, нарастающий в течение недели до грубого крупноразмашистого. Позже присоединились поведенческие нарушения (стала агрессивна), ухудшилась память, стала пропускать буквы при письме. Спустя месяц возник статус генерализованных тонико-клонических припадков, потребовавших госпитализации в стационар и введение тиопентала натрия в течение 6 дней для его купирования. Проведенное обследование не выявило какой-либо патологии, кроме признаков текущего гипертиреоза, в связи с чем был назначен мерказолил. При МРТ-исследовании в перивентрикулярной области определялись гиперинтенсивные очаги в T2 и FLAIR режимах, не накапливающие контраст. В связи с отсутствием отклонений в общелабораторных анализах крови и ликвора неврологические и поведенческие нарушения были расценены как энцефалит неуточненной этиологии. Проводилась антибактериальная, противовирусная, противосудорожная и глюкокортикостероидная терапия (дексаметазон 32 мг в сутки с постепенным последующим снижением дозы). На фоне лечения состояние девочки стабилизировалось до нормального неврологического статуса. Однако спустя 4 мес возник рецидив прежних симптомов. Повторный трехнедельный курс дексаметазона, противовирусной и антибактериальной терапии вновь стабилизировал состояние ребенка. После отмены дексаметазона наступившая ремиссия сохранялась в течение 2 нед с последующим развитием наиболее тяжелого третьего обострения продолжительностью до 3 мес: появился тремор рук и туловища, головная боль, повышенная чувствительность при прикосновении к телу и волосам, генерализованные тонико-клонические приступы. Также нарастали поведенческие нарушения, появились бред и галлюцинации. Повторное обследование причины заболевания не выявило. На МРТ-картине головного мозга сохранялись прежние изменения. Анализ гормонов щитовидной железы показал состояние эутиреоза, что позволило постепенно отменить мерказолил. Впервые за весь период болезни была проведена оценка уровня антител к тиреоидной пероксидазе (ТПО) и тиреоглобулину (ТГ), значения которого превышали норму в 4–5 раз. В связи с благоприятным эффектом от глюкокортикоидов на предыдущих этапах лечения был назначен метилпреднизолон в максимальной дозе 64 мг ежедневно с быстрым

положительным эффектом на фоне его приема как в неврологическом статусе, так и по когнитивным и поведенческим нарушениям. С учетом «драматического улучшения» на фоне введения глюкокортикоидов, высокого титра антител к ТПО и ТГ, рецидивирующего течения, отсутствия признаков другой патологии, позволяющей объяснить неврологические и поведенческие нарушения, был предположен диагноз «энцефалопатия Хашимото». При дальнейших попытках отменить метилпреднизолон возникал рецидив тремора, в связи с чем был рекомендован длительный курс в поддерживающей дозе. На фоне приема метилпреднизолона 8 мг ежедневно в течение 16 мес состояние девочки остается стабильным. Попытки снизить дозу до 7 мг провоцируют тремор кистей. Мать ребенка самостоятельно прекратила прием противосудорожных препаратов. В течение года наблюдения приступов судорог не отмечалось, на ЭЭГ патологические изменения отсутствуют. Динамическое наблюдение показало постепенное снижение уровня антител к ТПО (с 483 до 74 мМЕ/л), в то время как в отношении антител к ТГ подобной динамики не прослеживается.

**Синдром Расмуссена** (син. энцефалит Расмуссена) — редкая воспалительная энцефалопатия. Для заболевания характерны рефрактерные фокальные эпилептические приступы, когнитивный регресс и очаговые выпадения функций, которые возникают по мере нарастания атрофии одного полушария. Распространенность синдрома составляет 0,18 на 100 000 детей в возрасте до 16 лет [12]. Этиология не известна и поэтому выдвигается много теорий по причине развития синдрома. Существует гипотеза об аутоиммунном процессе, так как у части детей обнаружены антитела к GLUR3 (субъединица AMPA рецепторов) [6]. Есть гипотезы, говорящие о том, что заболевание является очаговой вирусной инфекцией или очаговым воспалительным процессом [6, 13]. Существуют данные о том, что наличие фокальной дисплазии коры служит предрасполагающим фактором развития синдрома [14].

Заболевание наиболее часто встречается в возрасте 6–8 лет, хотя наблюдается и у младенцев и у взрослых. К провоцирующим факторам относят бактериальные и вирусные инфекции и черепно-мозговые травмы. В 50% всех случаев в начале заболевания за 6 мес предшествует воспалительный эпизод (ОРВИ, отит, тонзиллит). Затем наступает первая стадия заболевания, в которой манифестируют простые моторные или соматосенсорные приступы, иногда с вторичной генерализацией, у 20% пациентов бывает эпилептический статус [15]. Во второй стадии (она называется острой, продолжительность ее индивидуальна и колеблется от нескольких месяцев до нескольких лет) постепенно нарастает частота эпилептических приступов — до 10 и более в день. Приступы, как правило, затрагивают одну и ту же часть тела, часто отмечается постприступный парез, который потом становится постоянным



и наблюдается вне приступа. У 50% детей развивается особый тип приступа — *epilepsia partialis continua* — практически постоянные ритмичные мышечные сокращения, возникающие в какой-то ограниченной части тела и сохраняющиеся в течение часов, дней и даже лет. У пациента становится очевидным интеллектуальный регресс. Выраженная интеллектуальная недостаточность может возникнуть как через месяцы, так и через годы. Такая клиническая ситуация (частые приступы, регресс развития, двигательные нарушения) может существовать годы. Потом наступает третья стадия заболевания (резидуальная), когда приступы идут на спад, интеллектуальные, двигательные и речевые нарушения сохраняются, но не прогрессируют. У пациента формируется стойкий неврологический дефицит в виде гемипареза (ребенок утрачивает тонкие движения в кисти руки, развивается гемипаретическая походка), умственная отсталость, возможны речевые нарушения (дисфазия и дизартрия) при локализации процесса в доминантном по речи полушарии и дефекты полей зрения [12, 13, 15].

**Лабораторная диагностика.** У 50% пациентов при люмбальной пункции находят небольшое повышение содержания белка и незначительное увеличение количества лейкоцитов в ликворе. Важным диагностическим критерием является динамика изменений по данным МРТ головного мозга — прогрессирующая гемиатрофия, обычно начинающаяся в височно-инсулярной области, вызывает увеличение височного рога и сильвиевой извилины. Возможны изменения сигнала от белого вещества. По мере течения болезни атрофия нарастает (особенно быстро в острую фазу болезни), постепенно атрофируется все полушарие, иногда атрофия носит двусторонний характер. Типична ипсилатеральная атрофия хвостатого ядра. В отдельных случаях МРТ дефект выглядит как повреждение с высокой интенсивностью сигнала (можно спутать с сосудистой аномалией). При проведении позитронно-эмиссионной томографии в межприступном периоде в пораженном полушарии определяется зона гипометаболизма [12, 13, 15].

Специфические изменения на ЭЭГ отсутствуют, но имеет место характерная их динамика по мере прогрессирования болезни. Нормальная биоэлектрическая активность сменяется аномальной медленно-волновой сначала по одному полушарию, затем по мере развития синдрома — по обоим полушариям (она асимметрична). Характерна мультифокальность эпилептических разрядов, в  $\frac{2}{3}$  всех случаев — в пределах одного полушария. У половины пациентов отмечается вторичная билатеральная синхронизация. По мере прогрессирования синдрома характерно распространение патологической активности на второе полушарие [12, 13, 15].

**Лечение.** Антиэпилептические препараты назначаются, но, как правило, их эффект носит временный характер. До сих пор единственным излечивающим

методом является радикальное нейрохирургическое вмешательство, которое может проводиться в виде как гемисферэктомии, так и функциональной гемисферотомии. Гемисферэктомия демонстрирует лучшие результаты, пациенты способны в 70–80% случаев избавиться от приступов [12]. В то же время при этой операции неизбежны гемипарез и гемианопсия. Видимо, у отдельных пациентов возможны резекции меньшего объема. Время хирургического вмешательства — вопрос дискуссионный. Предполагается, что чем раньше оно будет проведено, тем лучше будет психоречевое развитие ребенка. Поэтому наиболее целесообразным считается прибегать к вмешательству, если у пациента происходит регресс психоречевого развития [12]. Вопрос в пользу нейрохирургии легче решается, если гемипарез уже сформирован.

Всегда имеет смысл прибегнуть к иммуномодулирующей терапии. Применяется комбинация введения высоких доз иммуноглобулина и гормональной терапии. Дозы и кратность введения определяются эмпирически, и мы, видимо, можем опираться на протоколы, описанные выше. Сообщается об эффективности применения цитостатиков (такролимуса) у отдельных пациентов. Стимуляция блуждающего нерва может рассматриваться как метод выбора в случаях, когда не показана функциональная гемисферэктомия и неэффективна иммуномодуляция [12].

**Опсоклонус-миоклонус-синдром** (син. опсоклонус-миоклонус-атаксия-синдром, миоклоническая энцефалопатия, синдром Кинсбурна) — редкий паранеопластический синдром, чаще всего ассоциированный с нейробластомой, одним из проявлений которого служит эпилепсия. В Англии его частота составляет 1:5 млн общего населения [16]. Является иммунообусловленным состоянием, вызванным перекрестной чувствительностью антител к нейробластому. У 2–3% детей с нейробластомой отмечается данная совокупность симптомов.

Синдром, как правило, развивается в возрасте до 3 лет и начинается остро у здорового ребенка с атаксии и миоклонуса, опсоклонуса, значительной раздражительности и нарушений сна. Опсоклонус представляет собой быстрые, хаотичные, разнонаправленные движения глаз. Поэтому состояние иногда называют синдромом «танцующих глаз». Ребенок становится двигательнo неловким, он довольно быстро перестает сидеть без поддержки и самостоятельно передвигаться, появляются подергивания в конечностях, речевые нарушения. При осмотре очевидны миоклонии в мышцах лица, туловища и конечностей. Характерны проявления атаксии, тремор и дисдиадохокinesis. Мышечная сила, мышечный тонус и сухожильные рефлексы не изменены [17].

**Лабораторная диагностика.** На ЭЭГ могут регистрироваться эпилептиформные разряды и/или неспецифическое диффузное замедление. МРТ-картина головного мозга, как правило, нормальная.

В ликворе обнаруживается небольшой плеоцитоз, который может сопровождаться незначительным повышением содержания белка у части пациентов. После подтверждения диагноза синдрома необходим тщательный поиск опухоли, для чего проводятся МРТ грудной клетки и живота, ультразвуковое исследование шеи, определяются катехоламины в моче и онконейрональные антитела. Протоколы онкологического наблюдения этих пациентов выходят за рамки данной статьи и описаны в доступной литературе [16–18].

**Лечение.** Обычно используется преднизолон вточной дозе 1–2 мг/кг в течение нескольких недель до тех пор, пока не происходит обратное развитие симптомов. Тогда постепенно доза снижается в течение недель или месяцев. Во многих случаях персистирующее или рецидивирующее течение синдрома требует гормональной терапии в течение нескольких лет. У пациентов, резистентных к преднизолону, может использоваться пульсовая терапия высокими дозами дексаметазона [16]. Описана эффективность внутривенно вводимых иммуноглобулинов у части пациентов, а также ритуксимаба и других цитостатиков.

**Прогноз.** Неврологический прогноз не зависит от прогноза онкологического. Небольшой процент пациентов могут поправиться полностью. У большинства даже при адекватном лечении формируется двигательный дефицит разной степени тяжести и интеллектуальные расстройства. Тяжесть нарушений может нарастать во время интеркуррентных инфекций

**Острые энцефалопатии с иммунообусловленным эпилептическим статусом** – такое название для группы редких эпилептических синдромов предложила R. Nabbaout в 2011 г. [19]. Группа включает в себя два эпилептических синдрома, которые, возможно, являются вариантами течения одного и того же состояния:

1. Синдром фебрильно-провоцируемой рефрактерной энцефалопатии (FIRE от англ. Fiver-Induced Refractory Epileptic Encephalopathy Syndrome). В настоящий момент считается, что к этому синдрому относится и синдром разрушительной эпилепсии у детей школьного возраста (DESK от англ. Devastating Epilepsy of School-aged Children). Этиология синдрома неизвестна. Предполагается, что имеет место воспаление, которое приводит к выбросу медиаторов воспаления, это запускает судороги и статус, последний в свою очередь усиливает явления воспаления.

Возраст развития синдрома самый разный. Заболевание начинается остро – у неврологически здорового ребенка после перенесенной инфекции (в 96% случаев) развивается рефрактерный эпилептический статус, который может продолжаться несколько дней или недель. Статус может быть как фокальным, так и генерализованным. После выхода из статуса формируется фармакорезистентная эпилепсия и грубый когнитивный дефицит [19, 20].

**Лабораторная диагностика.** В ликворе определяется минимальный плеоцитоз, специфические ан-

титела отсутствуют. На ЭЭГ фиксируется фокальная или мультифокальная активность, часто в перисильвиарных зонах. МРТ-картина головного мозга на начальных стадиях нормальная, позже могут возникать изменения сигнала в области медиального виска и атрофия медиальных отделов височных долей у 50% пациентов [19].

**Лечение.** Приступы нечувствительны к антиэпилептическим препаратам. Часто для купирования требуется тиопенталовый наркоз, при уменьшении анестезии и попытке отказа от нее приступы рецидивируют. Иммуносупрессивная терапия неэффективна. Иногда помогает кетогенная диета [19].

**Прогноз** неблагоприятный. Летальность составляет 30%. Постепенно в течение недель или месяцев приступы становятся реже и могут потом прекратиться. Многие дети в дальнейшем страдают умственной отсталостью.

2. Гемиконвульсий-гемиплегии-эпилепсии синдром (HNE-синдром – от англ. Hemiconvulsion-Hemiplegia-Epilepsy) – редкий синдром с развитием у ребенка на фоне фебрильной болезни гемиклонического статуса. Считается, что его частота в последние годы уменьшилась, что связывается с успехами в лечении эпилептического статуса. Точные механизмы его развития неизвестны. В качестве возможных этиологических факторов упоминаются венозный тромбоз, очаговые изменения строения коры, описываются и идиопатические случаи [21].

Заболевание начинается с пролонгированных клонических судорог, как правило, имеющих четкий фокальный компонент. После судорог формируется центральная гемиплегия, иногда в сочетании с другими очаговыми симптомами, например, с моторной афазией. После периода отсутствия приступов разной продолжительности возникают спонтанные приступы, как правило, сложные фокальные, исходящие из височной доли [21, 22].

**Лабораторная диагностика.** В разгар заболевания приступные разряды заключаются в ритмичных медленных волнах с частотой 2–3 в 1 с (билатеральных, но с акцентом по амплитуде по пораженному полушарию) в сочетании со спайками, спайк-медленными разрядами и быстрой активностью с частотой 10 Гц. После статуса развивается дельта-замедление в пораженном полушарии или реже период подавления основной биоэлектрической активности. В дальнейшем характерна мультифокальность эпилептиформных разрядов на межприступной ЭЭГ. На МР-томограмме головного мозга регистрируется повышение сигнала в T2-режиме, часто захватывающее полушарие целиком и иногда вызывающее смещение срединных структур мозга. По сути, это явления отека всего полушария. После острой фазы заболевания развивается атрофия полушария [21, 22].

**Лечение** в острой фазе сводится к борьбе с эпилептическим статусом и с отеком головного мозга.

По выходе из эпилептического статуса пациенты, как правило, продолжают получать антиэпилептическую терапию перорально. При развитии в дальнейшем фармакорезистентности эпилепсии может оказаться эффективным нейрохирургическое вмешательство [21, 22]. В отличие от вышеописанных заболеваний и синдромов эффективность иммуномодулирующей терапии не доказана. Показана ранняя и адекватная реабилитация двигательных нарушений (гемиплегии) [21].

Прогноз изучен недостаточно в связи с редкостью синдрома. Большинство пациентов в дальнейшем страдают умственной отсталостью. Прогноз двигательного дефицита варьирующ. Гемиплегия может стать практически незаметной у некоторых пациен-

тов, у других — формируется стойкий двигательный дефект [21, 22].

### Заключение

Эпилептогенез и воспаление являются взаимосвязанными процессами, о чем свидетельствует наличие иммунообусловленных эпилепсий. Увеличивающийся объем знаний о роли воспаления в генезе эпилепсии открывает пути для разработки новых препаратов с принципиально другими мишенями эпилептогенеза. Ближайшее будущее покажет, действительно ли противовоспалительные агенты обладают реальной эффективностью при эпилепсии и могут ли они давать не только лечебный, но и профилактический эффект.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Vezzani A., French J., Bartfai T., Baram T.Z. The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 1: 31–40.
2. Riazi K., Galic M.A., Pittman Q.J. Contributions of peripheral inflammation to seizure susceptibility: cytokines and brain excitability. *Epilepsy Res* 2010; 89: 34–42.
3. Ravizza T., Balosso S., Aronica E., Vezzani A. Epilepsy: Mechanisms, Models, and Translational Perspectives. J.M. Rho (ed). Boca Raton: CRC Press 2010; 45–59.
4. Armangue T., Petit-Pedrol M., Dalmau J. Autoimmune Encephalitis in Children. *J Child Neurol* 2012; 27: 11: 1460–1469.
5. Dalmau J. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 1: 63–74.
6. Bien C.G., Vincent A. Immune-mediated pediatric epilepsies. In *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 111 (3rd series) Pediatric Neurology Part I. O. Dulac, M. Lasseonde, H.B. Sarnat (eds). Elsevier B.V., 2013; 565.
7. Haberlandt E., Bast T., Ebner A. et al. Limbic encephalitis in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2011; 96: 186–191.
8. Darnell R.B., Posner J.B. A new cause of limbic encephalopathy. *Brain* 2005; 128: 1745–1746.
9. Yu H.G., Lee J., Seo D.W., Lee M. Clinical Manifestations and Treatment Response of Steroid in Pediatric Hashimoto Encephalopathy. *J Child Neurol* 2014; 29: 938–942.
10. Gul Mert G., Horoz O.O., Herguner M.O. et al. Hashimoto's encephalopathy: four cases and review of literature. *Inter J Neurosci* 2014; 124: 4: 302–306.
11. Olmez I., Moses H., Sriram S. et al. Diagnostic and therapeutic aspects of Hashimoto's encephalopathy. *J Neurol Sci* 2013; 331: 67–71.
12. Varadkar S., Bien C.G., Kruse C.A. et al. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *Lancet Neurol* 2014; 13: 195–205.
13. Ramaswamy V., Walsh J.G., Sinclair D.B. et al. Inflammation induction in Rasmussen's encephalitis: cortical and associated white matter pathogenesis. *J Neuroinflammation* 2013; 13: 10: 152.
14. Wang D., Blümcke I., Gui Q. et al. Clinico-pathological investigations of Rasmussen encephalitis suggest multifocal disease progression and associated focal cortical dysplasia. *Epileptic Disord* 2013; 15: 1: 32–43.
15. Dawodu C.O., Akinbo D.D. Rasmussen's encephalitis. *Niger J Clin Pract* 2013; 16: 1: 113–115.
16. Pike M. Opsoclonus-myoclonus syndrome. In *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 112 (3rd series) Pediatric Neurology Part II O. Dulac, M. Lasseonde, H.B. Sarnat (eds). Elsevier B.V., 2013; 1209–1211.
17. Байдун Л.В., Семькина Л.И., Петрухин А.С. и др. Опсоклонус-миоклонус-синдром у детей. *Журн неврол и психиатр* 2007; 2: 4–11. (Baidun L.V., Semikina L.I., Petruchin A.S. et al. Opsoclonus-myoclonus syndrome u detei. *Zhurn Nevrol i Psikhiatr* 2007; 2: 4–11.)
18. Sahu J.K., Prasad K. Opsoclonus-myoclonus syndrome. *Pract Neurol* 2011; 11: 160–166.
19. Cross J.H. Fever and fever-related epilepsies. *Epilepsia* 2012; 53: Suppl 4: 3–8.
20. Сивкова М.Н., Богданов Э.И., Зайкова Ф.М. и др. Фебрильно-обусловленная рефрактерная эпилептическая энцефалопатия у детей. *Журн неврол и психиатр* 2013; 113: 6: 11–16. (Sivkova S.N., Bogdanov E.I., Zaykova F.M. et al. Fever-induced refractory epileptic encephalopathy of children. *Zhurn Nevrol i Psikhiatr* 2013; 113: 6: 11–16.)
21. Auvin S., Bellavoine V., Merdaru D. et al. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome: Current understandings. *Eur J Pediatr Neurol* 2012; 16: 5: 413–421.
22. Tenney J.R., Schapiro M.B. Child Neurology: Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome. *Neurology* 2012; 79: e1–e4.

Поступила 21.05.15