

действие ПЭП на гормональную функцию у женщин является значимым. Опубликованы данные об исходах беременности при монотерапии ЛТЦ [9, 10], тератогенных свойств препарата не выявлено. В III триместре беременности концентрация ЛТЦ в крови снижается до 40–60% по сравнению с его уровнем в крови рожениц. Это снижение происходит в результате повышения почечного кровотока в поздние сроки беременности и ухудшения абсорбции препарата в этот период [11]. При грудном вскармливании следует учитывать низкую связывающую способность ЛТЦ протеинами плазмы крови (около 10%), вследствие чего препарат должен легко проникать в грудное молоко. Однако уже через 36 ч после родов концентрация ЛТЦ в крови ребенка при грудном вскармливании составляет всего 7,9% нормализованной по массе материнской дозы, что не имеет клинического значения [11].

К сожалению, высокая стоимость ЛТЦ в нашей стране сдерживает его широкое применение и часто является причиной декомпенсации медикаментозной ремиссии, по-

скольку пациенты самостоятельно уменьшают суточную дозу препарата, стараясь удешевить лечение.

Таким образом, результаты проведенного исследования указывают на высокий уровень «удержания» пациентов с парциальной криптогенной и симптоматической эпилепсией с преобладанием в структуре полиморфных и вторично-генерализованных припадков на монотерапии ЛТЦ. Показатель «удержания» на терапии на протяжении 3 лет составил 83,1% у пациентов, которым ЛТЦ назначали в качестве первой монотерапии, и 69,4% у больных, у которых это был второй либо третий ПЭП. В подавляющем большинстве случаев переносимость ЛТЦ была отличной (отмена вследствие побочных явлений — менее чем у 8,2% пациентов). Полученные результаты свидетельствуют о том, что ЛТЦ может оказаться препаратом выбора при длительной терапии парциальной эпилепсии. По эффективности и переносимости, фармакокинетическим и фармакодинамическим характеристикам ЛТЦ приближается к «идеальному» ПЭП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010;718 с.
2. Landmark J.C., Patsalos P.N. Drug interactions involving the new second- and third generation antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother* 2010;10:119–40.
3. Trinka E., Van Paesschen W., Hallstrom Y. et al. The komet study: an open label, randomized, parallel-group trial comparing the efficacy and safety of levetiracetam with sodium valproate and carbamazepine as monotherapy in subjects with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 2009;50 (Suppl. 2):006.
4. Simister R.J., Sander J.W., Koepp M.J. Long-term retention rates of new antiepileptic drugs in adults with chronic epilepsy and learning disability. *Epilepsy Behavior* 2007;10:336–9.
5. Kuba R., Novotna I., Brazdil M. et al. Long-term levetiracetam treatment in patients with epilepsy: 3-year follow up. *Acta Neurol Scand* 2010;121:83–8.
6. Карлов В.А., Власов П.Н. Результаты двухлетнего применения кеппры для лечения эпилепсии у взрослых. *Журн неврол и психиатр* 2006;106(7):24–30.
7. Harden C. Safety profile of levetiracetam. *Epilepsia* 2001;42(Suppl. 4):36–9.
8. French J., Edrich P., Cramer J.A. A systematic review of the safety profile of levetiracetam: a new antiepileptic drug. *Epilepsy Res* 2001;47:77–90.
9. Berg K., Samren E.B., Oppen A.C. et al. Levetiracetam use and pregnancy outcome. *Reprod Toxicol* 2005;20:175–8.
10. Hunt S., Irwin B., Waddell R. et al. Levetiracetam therapy in human pregnancy updated experience from the UK epilepsy and pregnancy register. *Epilepsia* 2009;50(Suppl. 4):003.
11. Tomson T., Palm R., Kallen K. et al. Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period and lactation. *Epilepsia* 2007; 48:1111–6.

А.А. Холин

*Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета
ГОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Росздрава, Москва, отделение психоневрологии №2,
ГУ Российская детская клиническая больница Росздрава, Москва*

Клинико-электроэнцефалографический полиморфизм злокачественных мигрирующих парциальных приступов младенчества

Злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества (ЗМПММ) — редкий эпилептический синдром, который дебютирует в первые 6 мес жизни и характеризуется множественными продолжительными электроэнцефалографическими и электроклиническими фокальными паттернами с вовлечением различных независимых отделов обеих гемисфер, а также задержкой психомоторного развития. Предлагается следующее название для данного синдрома: «злокачественная эпилепсия младенчества с мигрирующими мультифокальными приступами», или «синдром Коппола—Дюлака». Представлено наблюдение 19 детей с ЗМПММ, которых обследовали и лечили в отделении психоневрологии №2 Российской детской клинической больницы. У всех пациентов при видеомониторинге электроэнцефалограммы (ЭЭГ) выявлялись очень частые и полиморфные приступы — не менее 5 типов у каждого ребенка с иктальными паттернами, исходящими из различных отделов обеих гемисфер. У младенцев с ЗМПММ были выделены 4 подтипа синдрома: 1) «классическая» форма с фармакорезистентным мигрирующим эпилептическим статусом

(ЭС) мигрирующих мультифокальных приступов и абсолютно неблагоприятным прогнозом ($n=7$); 2) тяжелая микстформа (ЗМПММ + ранняя миоклоническая энцефалопатия — РМЭ) с комбинацией электроклинических признаков ЗМПММ с мигрирующим мультифокальным ЭС и РМЭ с хаотичным «летучим» миоклонусом и «супрессивно-взрывным» паттерном с диффузными полипик-волновыми разрядами на ЭЭГ ($n=5$); 3) «умеренный» вариант с реверсивной эволюцией в моно- или мультифокальные формы эпилепсии со снижением частоты приступов и менее тяжелым прогнозом для жизни и психомоторного развития ($n=5$); 4) «стертая» форма, проявляющаяся слабо идентифицируемыми минимальными моторными и ингибиторными приступами, субклиническим мигрирующим мультифокальным приступным паттерном на ЭЭГ, множественными пробуждениями во сне под воздействием иктальных паттернов и тяжелым отставанием в психомоторном развитии ($n=2$). ЗМПММ — особая тяжелая форма младенческого ЭС с высоким уровнем фармакорезистентности. При этом в 3 случаях бензодиазепин-резистентного ЭС при ЗМПММ стабилизировать прогрессирующее ухудшение состояния и снизить частоту приступов удалось лишь с помощью инъекционного вальпроата (конвулекс). Конвулекс для внутривенного введения является рациональной альтернативой бензодиазепинам при младенческом ЭС, особенно при нарушении бульбарной иннервации и высоком риске угнетения дыхательных и сердечных функций.

Ключевые слова: злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества, младенческий эпилептический статус, инъекционные формы вальпроата.

Контакты: Алексей Александрович Холин drkholin@mail.ru

Clinical and electroencephalographic polymorphism of malignant migrating partial seizures in infancy

A.A. Kholin

Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Agency of Health Care, Moscow; Department of Psychoneurology №2, Russian Childrens Clinical Hospital, Russian Agency of Health Care, Moscow

Malignant migrating partial seizures in infancy (MMPSI) are a rare epileptic syndrome that occurs in the first 6 months of life and is characterized by multiple continuous electroencephalographic and electroclinical focal ictal patterns with involvement of different independent areas of both hemispheres and with arrested psychomotor development. Is proposed the definition of this epileptic syndrome as:

«malignant epilepsy of infancy with migrating multifocal seizures» or «Coppola-Dulac syndrome». The paper describes an observation of 19 MMPSI patients examined and treated at Department of Psychoneurology №2, Russian Children Clinical Hospital. Video-EEG monitoring showed that all the patients had very frequent and polymorphous seizures — at least 5 types in every child with ictal patterns originating from different areas of both hemispheres. The infants with MMPSI were found to have 4 subtypes of the syndrome: (1) a classic form with drug-resistant migrating status epilepticus (SE) of migrating multifocal seizures and with absolutely poor prognosis ($n = 7$);

(2) a severe mixed form (MMPSI + early myoclonic encephalopathy (EME) with a combination of electroclinical characteristics of MMPSI with migrating multifocal SE and EME with chaotic erratic myoclonus and a suppression-burst pattern with diffuse polyspike-waves on EEG ($n = 5$); (3) a moderate type with reverse evolution to monofocal or multifocal epilepsy with a decrease in seizure frequency and better prognosis of life and psychomotor development ($n = 5$); (4) a subtle form manifesting itself as slightly identified minimal motor and inhibitory seizures, subclinical migrating multifocal SE pattern on EEG, multiple partial awakenings during sleep due to ictal patterns, and as severely delayed psychomotor development ($n = 2$). MMPSI is a severe form of SE in infancy with high drug resistance. At the same time, only the injection form of valproate (convulex) could stabilize progressive worsening and reduce seizure frequency in 3 cases of benzodiazepine-resistant SE in MMPSI. Intravenous convulex is a rational alternative to benzodiazepines in SE in infancy, especially in cases of bulbar innervation disturbances and at high risk for depressed respiratory and cardiac functions.

Key words: *malignant migrating partial seizures in infancy; status epilepticus in infancy; injection forms of valproate.*

Contact: *Aleksey Aleksandrovich Kholin drkholin@mail.ru*

Злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества (ЗМПММ; malignant migrating partial seizures in infancy — MMPSI) — редкая возрастзависимая эпилептическая энцефалопатия, которая дебютирует в первые 6 мес жизни, характеризуется множественными, практически непрерывными электроэнцефалографическими и электроклиническими мигрирующими мультифокальными паттернами с вовлечением различных независимых отделов обеих гемисфер, задержкой психомоторного развития, резистентностью к противоэпилептическим препаратам (ПЭП) и тяжелым прогнозом [1]. Критерии синдрома ЗМПММ находятся в процессе разработки. В последней редакции классификации (2001) данный синдром относится к предположительно симптоматическим неокортикальным фокальным эпилепсиям.

Эта тяжелая форма эпилепсии описана сравнительно недавно. Первые три публикации были посвящены клинической характеристике заболевания [2—4]. В 2001 г. E. Veneselli и соавт. [5] в дополнение к имеющимся представили 3 собственных наблюдения. В 2005 г. O. Dulac [1] обобщил опыт наблюдения 20 пациентов (самый большой в мире по числу верифицированных случаев) в клинике Saint Vincent de Paul в Париже. В том же году E. Marsh и соавт. [6] сообщили еще о 6 случаях ЗМПММ, которые они наблюдали в Филадельфийской детской клинике при Пенсильванском университете. Эти клинические данные продемонстрировали эпилептологам всего мира новый эпилептический синдром, отличный от ранее описанных форм эпилептических энцефалопатий младенческого возраста.

В настоящее время в мировой литературе представлено, по-видимому, около 100 случаев ЗМППМ. Вместе с тем в последние годы число публикаций, в которых описывается этот синдром, неуклонно увеличивается. Очевидно, что это тяжелое заболевание встречается чаще, чем диагностируется, и пока мало известно клиницистам. Среди пациентов с дебютом эпилептического статуса (ЭС) в возрасте до 3 лет ($n=267$) на долю детей с ЗМППМ приходилось 4,9% ($n=13$), а среди больных с младенческим ЭС — 8,8% ($n=147$) [7].

Цель исследования — изучение клинико-электроэнцефалографической картины у детей со ЗМППМ, определение характера приступов и особенностей паттернов на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) посредством видео-ЭЭГ-мониторинга, наблюдение пациентов в динамике и оценка эффективности противосудорожной терапии.

Пациенты и методы. Исследование включало всех младенцев, удовлетворяющих клинико-электроэнцефалографическим критериям синдрома ЗМППМ, которых обследовали и лечили в отделении психоневрологии №2 (ПНО №2) РДКБ в 2005—2011 гг. В исследование включено 13 младенцев (7 мальчиков и 6 девочек). Всем пациентам в ПНО №2 был проведен видеомониторинг ЭЭГ в состоянии бодрствования и во время дневного сна длительностью от 1 до 10 ч, а также видео-ЭЭГ-мониторинг в динамике (от 4 до 11 раз). Исследование осуществляли с помощью портативного прибора «ЭНЦЕФАЛАН-ВИДЕО» на базе мобильного регистратора ЭЭГ РМ-ЭЭГ-19/26 «ЭНЦЕФАЛАН-РМ» (НПКФ «Медиком МТД», Таганрог). Компьютерную томографию (КТ) выполняли на компьютерном томографе SOMATOM CR (SIEMENS) в отделении КТ, а магнитно-резонансную томографию (МРТ) — на аппарате Signa Infinity GE 1,5 Т в отделении лучевой диагностики РДКБ.

Результаты исследования. У 19 младенцев (10 мальчиков и 9 девочек) определялись клинико-электроэнцефалографические признаки ЗМППМ. Семейный анамнез по эпилепсии у них не был отягощен. У 8 (42,1%) пациентов была криптогенная эпилепсия, у остальных ($n=11$, 57,9%) — симптоматическая. Среди этиологических факторов церебральные дискинезии отмечены только у 2 (10,5%) из 19 пациентов: у одной девочки в виде лиссэнцефалии-пахигии, у другой — в виде полимикрогирии. У 1 (5,3%) мальчика с клинико-электроэнцефалографической картиной микстформы ЗМППМ и ранней миоклонической эпилепсией (РМЭ) имелась ризомелическая точечная остеохондродисплазия из пероксисомной группы болезней обмена. В 2 (10,5%) случаях выявлено смешанное гипоксически-ишемическое и инфекционное поражение ЦНС вследствие микстинфекции (цитомегаловирус + уреоплазма + хламидии). У остальных 6 (31,6%) детей отмечено перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС.

Возраст дебюта приступов — от первых суток до 6 мес жизни. У 5 (26,3%) пациентов судороги возникли в первые сутки жизни, еще у 5 (26,3%) — на 2—4-е сутки, у 2 (10,5%) — на 2—3-й неделе жизни, у 4 (21,1%) — на 3-м месяце, у 2 (10,5%) — к 4-му и у 1 (5,3%) — к 6-му месяцу жизни.

В клинической картине отмечены выраженный полиморфизм и высокая частота эпилептических приступов (см. таблицу). У всех пациентов встречалось не менее 5 типов эпилептических приступов. Облигатными типами эпилептических приступов являлись тонические спазмы, версивные и офталмотонические приступы. В развернутой картине забо-

левания ЗМППМ представлял собой особую форму младенческого ЭС в виде мигрирующего мультифокального ЭС.

Наиболее часто в дебюте заболевания наблюдались тонические спазмы — у 6 (31,6%) пациентов, приступы апноэ с цианозом — у 4 (21,1%), тонические версивные приступы — у 3 (15,7%), а в 3 (15,7%) случаях отмечены миоклонические приступы. У 1 (5,3%) ребенка синдром ЗМППМ дебютировал офталмотоническими приступами, еще у 1 (5,3%) — диалептическими и у 1 (5,3%) — генерализованными тонико-клоническими приступами (ГТКП).

У детей с ЗМППМ отмечались разнообразные нарушения неврологического статуса: высокий порог стигматизации — у 11 (57,9%), явления микроцефалии — у 6 (31,6%), атрофия зрительных нервов — у 14 (73,7%), нарушения глазодвигательной иннервации — у 7 пациентов (36,8%), нарушения иннервации лицевой мускулатуры — у 9 (47,3%). Нарушение иннервации бульбарной группы имелось у всех пациентов: у 8 (42,1%) детей выявлен бульбарный и у 11 (57,9%) — псевдобульбарный синдром. У всех пациентов с ЗМППМ отмечены изменения мышечного тонуса — у 7 (36,8%) по типу гипертонуса и у 12 (63,2%) в виде диффузной мышечной гипотонии. Тяжелые двигательные нарушения с явлениями тетрапареза также определялись у всех детей с ЗМППМ. Неврологические нарушения были выражены с момента рождения — у 11 (57,9%) больных либо развивались после появления приступов — у 8 (42,1%) и неуклонно прогрессировали. Для всех детей с ЗМППМ характерна тяжелая задержка моторного и психического развития, вплоть до полной его остановки.

На ЭЭГ в развернутой стадии заболевания фоновая биоэлектрическая активность практически отсутствовала и полностью замещалась продолженными икталными паттернами. На начальных стадиях заболевания в интериктальных записи наряду с диффузным замедлением основной активности фона отмечались региональные или мультирегиональные эпилептиформные разряды с формированием паттерна множественных независимых фокусов спайков. У 14 (73,7%) детей с ЗМППМ изначально формировался паттерн множественных независимых фокусов спайков (MISF) с трансформацией в ЗМППМ по мере учащения эпилептических приступов и приобретения ими мигрирующего статусного характера. В 5 (26,3%) случаях изначально отмечалась монофокальная эпилепсия с последующим присоединением дополнительных очагов, появлением новых типов приступов и учащением икталных явлений вплоть до ЭС.

Были выявлены следующие варианты икталных паттернов у больных с ЗМППМ: «пилообразная» активность альфа- и тета-диапазона, а также быстрые пробеги «lafa» (облигатные икталные паттерны на ЭЭГ, которые выявлялись у всех пациентов), пробеги быстрых регулярных спайк-волновых комплексов ≥ 4 Гц (у 13, или 68,4% пациентов), пробеги медленных регулярных пик-волновых комплексов < 3 Гц (у 8, или 42,1%), а также диффузные полиспайк-волновые разряды (у 10, или 52,6%).

Наряду с «классической» ЭЭГ-картиной ЗМППМ наблюдались атипичные микстварианты, представлявшие собой наложение паттерна продолженного мигрирующего мультирегионального ЭС на «супрессивно-взрывной» тип ЭЭГ с диффузными полипик-волновыми разрядами (см. рисунок). У 5 (3 мальчика и 2 девочки) таких младенцев была особая микстформа эпилепсии в виде сочетания

Характеристика эпилептических приступов у пациентов со ЗМПММ (n=19)

Вид приступов	Число больных, n (%)
Тонические спазмы	19 (100)
Тонические версивные	19 (100)
Офтальмотонические	19 (100)
Офтальмоклонические	9 (47,3)
Фарингооральные	13 (68,4)
Клонии языка	7 (36,8)
Гемиклонические	9 (47,3)
Джексоновский марш	4 (21,1)
Диалептические (псевдоабсансы)	11 (57,9)
Аутомоторные	3 (15,8)
Ингибиторные (тормозные)	10 (52,6)
Апноэ с цианозом	11 (57,9)
Вегетативно-висцеральные с гиперемией и рвотой	4 (21,1)
Вероятно сенсорные галлюцинаторные (?)	2 (10,5)
Вероятно сенсорные (?) с парциальными пробуждениями на фоне иктальных явлений	7 (36,8)
Миоклонические билатеральные	10 (52,6)
Фрагментарный «летучий» миоклонус	5 (26,3)
ГТКП	7 (36,8)
ЭС мигрирующих малых моторных приступов	19 (100)
ЭС тонических спазмов	8 (42,1)
ЭС ингибиторных приступов	6 (31,6)
Миоклонический ЭС	7 (36,8)
ЭС ГТКП	4 (21,1)
Гемиконвульсивный ЭС	3 (15,8)

ЗМПММ и РМЭ с наличием в клинической картине множественного фрагментарного «летучего» миоклонуса наряду с мигрирующими фокальными приступами статусного характера.

При нейровизуализации дисгенетические пороки развития ЦНС обнаружены только у 2 (15,4%) девочек с ЗМПММ в виде лиссэнцефалии-пахигирии у одной и полимикрогирии у другой. У 8 (42,1%) младенцев с криптогенными ЗМПММ отмечались лишь негрубые субатрофические изменения, иногда в сочетании с умеренной задержкой миелинизации. У остальных 9 (47,3%) пациентов отмечался широкий спектр гипоксически-ишемических поражений ЦНС в виде перивентрикулярной лейкомаляции, явлений парасагиттального некроза Шугани, диффузной корково-подкорковой атрофии (мозг типа «греческого ореха») — у 7 (36,8%) и изолированной височной атрофии — у 2 (10,5%) пациентов.

Динамическое наблюдение 19 пациентов с ЗМПММ позволило выделить следующие формы синдрома:

- «классическая» форма в виде ярко выраженного ЭС мигрирующих мультифокальных приступов, крайне фармакорезистентная с неблагоприятным прогнозом для статусных приступов и жизни (7 больных);
- микстформа (ЗМПММ + РМЭ) с электроклиническими симптомами ЗМПММ и наличием в клинической картине фрагментарного «летучего» миоклонуса и «супрессивно-взрывного» паттерна с полипик-волновыми разрядами на ЭЭГ больных (5 больных);
- «умеренная», или «мягкая», форма с последовательной эволюцией из монофокальной формы в парциальную эпилепсию с множественными независимыми фокусами спайков на ЭЭГ (PE-MISF), затем в «развернутую» картину ЗМПММ, но с возможным обратным регрессом на фоне комбинированной противозепилептиче-

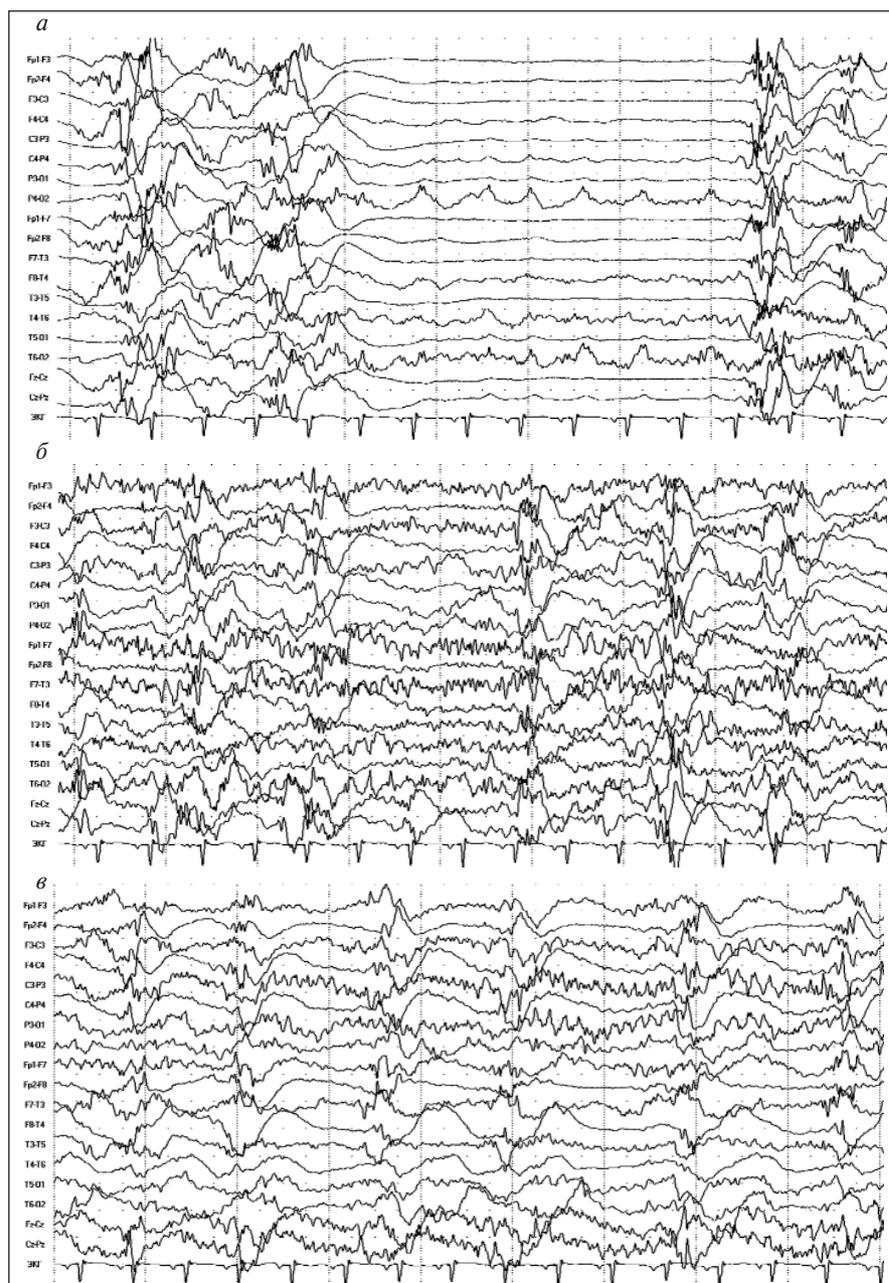
ской терапии и урежением приступов (5 пациентов);

- «стертая» форма, протекающая только в виде «минимальных» моторных приступов, ингибиторных (тормозных) приступов, множественных икталных паттернов во сне, приводящих к пробуждениям (2 пациента). Данная форма обуславливает грубую задержку развития у младенцев, но без видео-ЭЭГ-мониторинга остается нераспознанной.

Обсуждение результатов. Согласно данным литературы, заболеванию в равной степени подвержены оба пола, что согласуется с нашими данными, и в большинстве случаев (в настоящем исследовании — в 63,1%) ЗМППМ дебютирует на первом месяце жизни. О. Dulac [1] наблюдал 20 детей с ЗМППМ, среди которых было 9 девочек и 11 мальчиков. Возраст начала заболевания — от первой недели жизни [3] до 7 мес [2], в среднем ЗМППМ развивается примерно в 3 мес. По данным Е. Marsh и соавт. [6], приступы дебютировали у детей в возрасте 1 сут — 3 мес (в среднем — 25 дней).

В большинстве случаев в структуре первого приступа отмечается моторный компонент в одной из конечностей или половине тела, и у 50% пациентов — вторичная генерализация [1]. Тем не менее в начале заболевания приступы нередко остаются нераспознанными. Трудно диагностировать случаи с вегетативной манифестацией (эпизоды апноэ, короткие замирания с цианозом или покраснением). Так, F. Gerard и соавт. [3] наблюдали эпилептические приступы с диффузной гиперемией и потоотделением с последующей икотой, которые были расценены как эзофагальный рефлюкс, и лишь после присоединения очаговых судорог спустя несколько недель диагноз стал очевидным. Начальный период заболевания обычно длится от 1 нед до 3 мес (в среднем — 45 дней), в это время приступы еще могут оставаться достаточно редкими (например, раз в неделю) [1].

В возрасте 24 дня — 10 мес (в среднем — 4,5 мес) приступы становятся очень частыми и полиморфными, сохраняют фокальные черты, приобретают кластерный (серийный) характер; в этот период отчетливо заметно отставание младенцев в психическом и моторном развитии. Клинически приступы могут проявляться адверсией головы и глаз в сторону, латерализованными подергиваниями глазных яблок, фиксацией взгляда, клоническими подергиваниями век, тоническим напряжением или клониями в одной



ЭЭГ больной С., 1 год. Микстформа ЗМППМ + РМЭ.

а — сочетание «супрессивно-взрывного» паттерна с включением полипик-волновых разрядов и фокального икталного паттерна в правой затылочно-задневисочной области; *б* — продолжение икталной записи. Сочетание «супрессивно-взрывного» паттерна и фокальных икталных паттернов в левой лобной и правой височной областях независимо; *в* — продолжение икталной записи. Сочетание «супрессивно-взрывного» паттерна и фокального икталного паттерна в левой теменно-центральной области, а также центрально-сагиттального (вертексный акцент)

конечности или по гемитипу, тоническими аксиальными спазмами, жевательными или сосательными движениями, явлениями апноэ, покраснением лица, гиперсаливацией и вторично-генерализованными приступами [2]. У одного больного может встречаться множество различных комбинаций приступов. Обычно длительность приступа составляет от 1 до 4 мин, но в ряде случаев он может продолжаться до нескольких десятков минут, вплоть до развития ЭС. По мере течения за-

болевания все чаще возникают вторично-генерализованные приступы. Припадки становятся почти непрерывными или серийными (до 5—30 раз в день), возникают главным образом при пробуждении и погружении в сон. Приступные и бесприступные периоды могут чередоваться — приступы возникают в течение 2—5 дней непрерывно, затем следует несколько «светлых» дней (циклолептическое течение) [1].

Важнейшую роль в диагностике ЗМПМ играет видео-ЭЭГ-мониторинг, который способен выявить корреляцию между локализацией иктального паттерна и клинической картиной приступа. Так, иктальный паттерн в лобной области характеризуется тоническим напряжением или клоническими подергиваниями конечностей контралатерально; возможны ипсилатеральные автоматизмы или версивный приступ с альтернирующими тоническими феноменами и формированием позы по типу «фехтовальщика». ЭЭГ-паттерн, локализованный в перироландической области, проявляется контралатеральным клонусом губ, языка, мимической мускулатуры, гиперсаливацией. При височных ЭЭГ-паттернах наблюдаются широкий «застывший» взгляд (феномен «staring»), ороалиментарные автоматизмы. Иктальные ЭЭГ-паттерны, исходящие из коры затылочной доли, проявляются латерализованными клоническими подергиваниями глазных яблок и девиацией головы. В случаях теменной локализации паттерна возможна неспецифическая двигательная активность; иногда создается впечатление, что ребенок «прислушивается» к своим ощущениям. Указанные явления опровергают сложившееся мнение об отсутствии четкой клинко-электроэнцефалографической корреляции при фокальных иктальных паттернах у детей младенческого возраста. Следует иметь в виду, что многие приступы едва заметны и часто остаются нераспознанными родителями и медицинскими персоналом. В частности, это такие «минимальные» приступы, как кратковременные задержки дыхания, эпизоды закрывания глаз либо отведения глаз в сторону, эпизоды покраснения лица и др. Лишь видео-ЭЭГ-мониторинг позволяет доказать эпилептический генез данных пароксизмальных феноменов [8, 9].

Для детей с ЗМПМ характерны выраженные неврологические нарушения, возникающие с момента рождения: тяжелый центральный тетрапарез, нередко протекающий с мышечной гипотонией в аксиальной мускулатуре и мускулатуре конечностей [2], микроцефалия, страбизм, атетоидные гиперкинезы [6]. Многие пациенты не могут самостоятельно передвигаться, сидеть без поддержки, а в тяжелых случаях контролировать вертикальное положение головы, пить и глотать пищу. У всех этих больных отмечаются умственная отсталость, обычно тяжелой степени, зрительная агнозия [1].

Для ЗМПМ типично диффузное замедление основной активности фона, выявляемое уже при первых записях ЭЭГ. Сначала эпилептическая причина этих явлений на ЭЭГ может оставаться нераспознанной, особенно при наличии в клинической картине только коротких вегетативных пароксизмов. Эпилептиформные нарушения в самом начале заболевания являются редкими. По мере развития заболевания мультирегиональные спайки констатируются у всех пациентов. Когда приступы становятся очень частыми, интериктальная активность практически не определяется [1]. Несмотря на различную топографию, иктальные ЭЭГ-паттерны каждого приступа практически одинаковы и представляют собой ритмическую активность альфа- или тета-диапазона, склонную к распространению на все большие отделы коры [10].

При развернутой картине ЗМПМ иктальные ЭЭГ-паттерны распространяются на разные области коры больших полушарий в ходе последовательно возникающих приступов, которые могут перекрывать друг друга, когда еще не завершился иктальный паттерн в одной области, но уже возник такой же паттерн в другом отделе коры. Может наблюдаться сложная картина: сочетание на одной эпохе постприступных изменений в одном регионе коры головного мозга, инициального иктального паттерна в другом и развернутого иктального паттерна в третьем. В целом приступный паттерн демонстрирует миграцию иктальных паттернов из одной области в другую, но без формирования устойчивых межрегиональных связей. Вероятно, исключительно из-за миграции иктального паттерна пациенты способны длительно пребывать в состоянии ЭС фокальных приступов без развития угрожающего жизни отека головного мозга [8, 9].

По данным литературы [2, 6], большинство случаев ЗМПМ расцениваются как криптогенные. Атрофические изменения при нейровизуализации неспецифичны и в дальнейшем усугубляются постоянными эпилептическими приступами.

ЗМПМ — форма эпилепсии, резистентная к терапии и характеризующаяся серьезным прогнозом. Базовые, старые и новые ПЭП в различных комбинациях, а также стероидные гормоны оказываются неэффективными у таких больных [1]. Вместе с тем отмечена аггравация приступов у данной категории пациентов на фоне лечения препаратами карбамазепина и вигабатрином [1]. У 2 больных с ЗМПМ наблюдалась временная ремиссия приступов на фоне терапии комбинацией стирепентола и высоких доз клоназепама [11]. Имеются сообщения об эффективности бромистого калия [4].

Приступы при ЗМПМ резистентны к кетогенной диете. Хирургическое лечение ЗМПМ нецелесообразно ввиду диффузного характера поражения мозга и отсутствия четкого локального структурного дефекта [1].

У 19 пациентов с ЗМПМ, представленных в данном наблюдении, монотерапия не оказывала существенного влияния на течение заболевания. Ни одного ребенка не удалось полностью избавить от эпилептических приступов. В 11 (57,9%) случаях противоэпилептическая терапия была абсолютно неэффективной, снижение приступов >50% отмечено у 6 (31,6%) пациентов и >75% — у 2 (10,5%). Относительно эффективными ПЭП были комбинации вальпратов с барбитуратами и бензодиазепинами. Из препаратов бензодиазепиновой группы наибольшей эффективностью обладал фризидум в дозе 1 мг/кг. У 2 пациентов позитивный эффект отмечен на фоне использования комбинаций бензодиазепинов с леветирацетамом (кепра), у 1 — с топираматом. Применение фенитоина в 2 случаях вызывало умеренное улучшение с эффектом «ускользания». У 1 больного наблюдалось урежение приступов на фоне применения бромида натрия (30 мг/кг), но с побочными эффектами в виде гиперсомнии. Применение высоких доз витамина В₆ в 2 случаях также дало умеренный эффект. Препараты карбамазепиновой группы, суксилеп и руфинамид не оказывали существенного позитивного действия.

Гормональная терапия давала лишь временный умеренный позитивный результат у 8 детей, а у 5 была абсолютно неэффективной.

При экстренном купировании ЭС, в первую очередь гемиконвульсивного и ЭС ГТКП при ЗМПМ, бензодиазе-

пины (реланиум, мидазолам) оказывали по большей части лишь временный эффект ($n=12$; 63,2%) либо были полностью неэффективны ($n=7$; 36,8%). Хороший результат отмечен при введении гаммаоксиквата в дозе 100—150 мг/кг со скоростью 400 мг/мин у 7 больных с гемиконвульсивным (3) и вторично-генерализованным тонико-клоническим статусом (4), резистентным к бензодиазепинам. Временный регресс достигнут у 6 детей, уменьшение клинико-электроэнцефалографических приступных явлений — у 1.

У 3 пациентов с ЗМПМ ЭС купирован внутривенным введением вальпроата (конвулекс), особенно выраженный эффект наблюдался при тонико-вегетативных приступах с эпизодами апноэ с аггравацией на фоне применения бензодиазепинов [12]. Рекомендуются дозы конвулекса — 25 мг/кг в виде быстрой внутривенной инфузии в течение 5 мин, после чего осуществляется поддерживающая инфузия 2 мг/кг/ч.

Заключение. ЗМПМ — третий тип младенческой эпилептической энцефалопатии наряду с ранними энцефалопатиями с супрессивно-взрывным паттерном (синдромы Айкарди и Отахара) и синдромом Веста, при котором кора головного мозга более склонна к генерации эпилептического возбуждения, мигрирующего из одной области коры в другую, без четкой межрегиональной организации. Данное состояние обусловлено возрастными особенностями мла-

денческого мозга с гипервозбудимостью коры на определенном эволюционном этапе [1, 13].

Определения синдрома в международной классификации эпилепсии и эпилептических синдромов пока нет. Учитывая, что термин «злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества» характеризует данную форму эпилепсии скорее как симптомокомплекс, предложено название «злокачественная эпилепсия младенчества с мигрирующими мультифокальными приступами», возможно, более полно отражающее суть заболевания. В честь ученых, впервые описавших данную форму эпилепсии (G. Coppola) и давших его наиболее подробную клиническую и нейрофизиологическую характеристику (O. Dulac), правомерно было бы назвать заболевание «синдромом Копполы—Дюлака» («Coppola—Dulac syndrome») [14].

В лечении ЭС инъекционные вальпроаты являются рациональной альтернативой препаратам бензодиазепиновой группы [15]. Нарушения бульбарной иннервации, повышенный риск осложнений со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем у пациентов с ЭС являются относительным противопоказанием к применению бензодиазепинов и дополнительным показанием к назначению конвулекса, особенно при тонико-вегетативных приступах, сопровождающихся апноэ с брадиаритмией [12].

ЛИТЕРАТУРА

- Dulac O. Malignant migrating partial seizures in infancy. In: J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet, P. Genton, C.A. Tassinari, P. Wolf. Eds. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 4rd ed. John Libbey, 2005;73—6.
- Coppola G. et al. Migrating partial seizures in infancy: a malignant disorder with developmental arrest. *Epilepsia* 1995;36(10):1017—24.
- Gerard F., Kaminska A., Plouin P. et al. Focal seizures versus focal epilepsy in infancy: a challenging distinction. *Epileptic Dis* 1999;1:135—9.
- Okuda K., Yasuhara A., Kamei A. et al. Successful control with bromide of two patients with malignant migrating partial seizures in infancy. *Brain Dev* 2000;22(1):56—9.
- Veneselli E., Perrone M.V., Di Rocco M. et al. Malignant migrating partial seizures in infancy. *Epilepsy Res* 2001;46(1):27—32.
- Marsh E., Melamed S.E., Barron T. et al. Migrating partial seizures in infancy: expanding the phenotype of a rare seizure syndrome. *Epilepsia* 2005;46(4):568—72.
- Холин А.А. Эпилептический статус в младенческом и раннем детском возрасте. Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2010;54 с.
- Холин А.А., Ильина Е.С., Колпакичи Л.М. и др. Злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества. Клиническое наблюдение 6 случаев. *Рус журн дет неврол* 2007;2(2):25—38.
- Холин А.А., Лемешко И.Д., Ильина Е.С. и др. Клиническая характеристика злокачественных мигрирующих парциальных приступов младенчества. *Кремль мед клин вестн* 2010;4:19—23.
- Panayiotopoulos C.P. *A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment*. Oxford: Bladon Medical Publishing, 2002;36—49.
- Perez J., Chiron C., Musial C. et al. Stiripentol: efficacy and tolerability in epileptic children. *Epilepsia* 1999;40:1618—26.
- Холин А.А., Ильина Е.С., Лемешко И.Д. и др. Злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества. Опыт применения инъекционной формы конвулекса при младенческом эпилептическом статусе (наблюдение из практики). *Журн неврол и психиатр* 2010;110:5—12.
- Ohtahara Sh., Yamatogi Y. Epileptic encephalopathies in early infancy with suppression — burst. *J Clin Neurophysiol* 2003;20/6:398—407.
- Kholin A.A. Malignant migrating partial seizures in infancy or Coppola—Dulac syndrome. *Materials of 29th International Epilepsy Congress*, Rome 2011;716.
- Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010;720 с.

В.А. Карлов¹, А.В. Лебедева², А.М. Сидоров³, В.Л. Бараташвили³, В.Е. Хомутов⁴

¹Кафедра нервных болезней лечебного факультета ГОУ ВПО МГМСУ, ²Кафедра нервных болезней с курсом нейрохирургии ГОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Росздрава, ³Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова, ⁴Межкочевное отделение пароксизмальных состояний № 2 ГКБ № 12, Москва

Опыт применения инъекционной формы вальпроевой кислоты (конвулекс) у больных с серийными эпилептическими приступами и эпилептическим статусом на догоспитальном этапе