

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	7
Предисловие	14
Введение	16
Эпилептические синдромы новорожденных	17
Этиология приступов периода новорожденности	17
Семиотика неонатальных приступов	18
Доброкачественные семейные неонатальные приступы	23
Симптоматические неонатальные приступы	26
Ранняя миоклоническая энцефалопатия	32
Ранняя эпилептическая энцефалопатия с паттерном вспышка–подавление на ЭЭГ, или синдром Отахары (Ohtahara syndrome)	35
Тяжелая эпилепсия с множественными независимыми фокусами спайков (SE-MISF), или синдром Марканда–Блюме–Отахары (Markand–Blume–Ohtahara syndrome)	39
Неэпилептические пароксизмальные расстройства периода новорожденности	43
Доброкачественный неонатальный миоклонус сна	43
Гиперэплексия	45
Эпилептические синдромы младенчества и раннего детства	50
Инфантильные спазмы, или синдром Уэста (West syndrome)	50
Тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества, или синдром Драве (Dravet syndrome)	55
Эпилепсия с миоклонико-астатическими приступами, или синдром Дозе (Doose syndrome)	61
Злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества (MMPSI)	65

Синдром Леннокса–Гасто (Lennox–Gastaut syndrome).....	68
Фебрильные приступы.....	71
Миоклонический статус при непрогрессирующих энцефалопатиях (MSNE).....	74
Доброкачественная миоклоническая эпилепсия младенчества.....	76
Доброкачественные семейные и несемейные инфантильные приступы, или синдром Уатанабе–Виджевано (Watanabe–Vigevano syndrome).....	81
Неэпилептические пароксизмальные расстройства младенчества и раннего детства	85
Кивательная судорога, или <i>spasmus nutans</i>	85
Доброкачественный неэпилептический миоклонус раннего детства, или синдром Феджермана (Fejerman syndrome).....	88
Инфантильная мастурбация (gratification disorder).....	90
Приступы дрожания (shuddering spells).....	92
Синдром инфантильного тремора.....	93
Аффективно-респираторные приступы (breath-holding spells).....	95
Рефлекторные асистолические синкопе.....	100
Катаплексия.....	104
Эпилептические синдромы детского возраста	109
Доброкачественная эпилепсия детского возраста с центровисочными пиками (BECTS), или роландическая эпилепсия, и родственные ей синдромы.....	109
Доброкачественная затылочная эпилепсия детского возраста с ранним дебютом, или синдром Панайотопулоса (Panayiotopoulos syndrome).....	114
Доброкачественная затылочная эпилепсия детского возраста, или синдром Гасто (Gastaut syndrome).....	120
Генерализованные эпилепсии с фебрильными судорогами плюс (GEFS+).....	124
Детская абсанс-эпилепсия (CAE) и родственные ей синдромы.....	128
Эпилепсия с миоклоническими абсансами (EMA), или синдром Тассинари (Tassinari syndrome).....	133
Миоклонии век с абсансами, или синдром Дживонса (Jeavons syndrome).....	136
Синдром гемиконвульсий-гемиплегии-эпилепсии (HHE).....	139
FIRES-синдром.....	142
Электрический эпилептический статус медленного сна (ESES).....	145
Синдром псевдо-Леннокса (pseudo-Lennox syndrome).....	146
Синдром приобретенной эпилептической афазии, или синдром Ландау–Клеффнера (Landau–Kleffner syndrome).....	148
Синдром эпилептиформной когнитивной дезинтеграции.....	150
Неэпилептические пароксизмальные расстройства детского возраста	153
Стереотипии.....	153
Нарушения перехода ото сна к бодрствованию (sleep-wake transition disorders).....	156
Синдром Сандифера (Sandifer syndrome).....	159
Эпилептические синдромы старшего детского и подросткового возраста	163
Ювенильная абсанс-эпилепсия (JAE).....	163
Ювенильная миоклоническая эпилепсия (JME), или синдром Янца (Janz syndrome).....	168

Эпилепсия с изолированными grand mal пробуждения (EGMA).....	176
Эпилепсии со специфическим способом провокации, или рефлекс-эпилепсии: эпилепсия чтения (EwRIS), праксисиндуцированная эпилепсия и родственные синдромы	179
Эпилепсия чтения.....	179
Праксисиндуцированная эпилепсия	181
Аудиоиндуцированная эпилепсия	181
Эпилепсия горячей воды	182
Фотосенситивные и зрительно-индуцированные приступы и синдромы	182
Идиопатическая фотосенситивная затылочная эпилепсия.....	182
Паттерн-сенситивная эпилепсия	185
Fixation-off-приступы (fixation-off sensitivity, скотосенситивность)	185
Eye-closure sensitivity (сенситивность на закрывание глаз).....	185
Изолированные парциальные приступы подросткового возраста (IPSA)	185
Неэпилептические пароксизмальные расстройства старшего детского и подросткового возраста.....	188
Психогенные неэпилептические приступы (ПНЭП).....	188
Синкопе, или обмороки	190
Гипервентиляционные приступы.....	192
Тики.....	193
Пароксизмальные дискинезии	196
Синдром циклической рвоты.....	200
Доброкачественное пароксизмальное головокружение детского возраста.....	203
Структурные и предположительно структурные эпилептические синдромы без четкой зависимости от возраста	206
Лобные эпилепсии.....	206
Височные эпилепсии.....	212
Медиальная височная эпилепсия	213
Битемпоральная височная эпилепсия	218
Латеральная (неокортикальная) височная эпилепсия	218
Теменные эпилепсии.....	219
Затылочные эпилепсии	224
Инсулярные эпилепсии.....	226
Семейные (аутосомно-доминантные) фокальные эпилепсии	233
Аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия (ADNFLE)	233
Семейная медиальная височная эпилепсия (FMTLE).....	238
Семейная латеральная (неокортикальная) височная эпилепсия (ADLTE).....	239
Семейная эпилепсия с переменным фокусом (FFEVF)	242
Генетически обусловленные и другие специфические формы эпилепсии, встречающиеся в детском возрасте	244
Эпилепсии при хромосомных аномалиях.....	244
Синдром Дауна (Down syndrome), или трисомия 21-й хромосомы	244
Синдром Эдвардса (Edwards syndrome), или трисомия 18-й хромосомы	248
Синдром кольцевой 20-й хромосомы (RC20).....	253

Синдром Прадера–Вилли (Prader–Willi syndrome).....	256
Синдром Смит–Мадженис (Smith–Magenis syndrome).....	260
Эпилепсии при мутациях в отдельных генах.....	264
Туберозный склероз.....	264
Синдром Штурге–Вебера (Stürge–Weber syndrome).....	272
Синдром Ретта.....	274
Другие синдромы, ассоциированные с мутациями в отдельных генах.....	278
Синдромы с неустановленной генетической причиной.....	279
Синдром Айкариди (Aicardi syndrome).....	279
Гипомеланоз Ито.....	282
Эпилепсии при пороках развития коры головного мозга.....	286
Лиссэнцефалия и синдром Миллера–Дикера (Miller–Dieker syndrome).....	286
Синдром Миллера–Дикера.....	287
Пахигирия.....	290
Фокальные кортикальные дисплазии.....	291
Полимикрогирия.....	294
Гемимегалэнцефалия.....	298
Голопрозэнцефалия.....	302
Шизэнцефалия.....	305
Гетеротопия серого вещества.....	308
Прогрессирующие миоклонические эпилепсии.....	313
Болезнь Унферрихта–Лундборга (Unverricht–Lundborg disease).....	313
Болезнь Лафоры (Lafora disease).....	317
Эпилепсия при болезнях накопления.....	321
Болезнь Ниманна–Пика типа С (Niemann Pick type C disease).....	321
Нейрональный цероидный липофусциноз (neuronal ceroid lipofuscinosis).....	326
Нейрональный цероидный липофусциноз 2-го типа.....	329
Болезнь Тея–Сакса (Tay–Sachs disease).....	330
Другие болезни накопления, ассоциированные с эпилептическими приступами.....	333
Эпилепсия при митохондриальных заболеваниях.....	334
MELAS-синдром.....	334
MERRF-синдром.....	338
Leigh-синдром.....	341
NARP-синдром.....	344
Эпилепсия при синдроме Кожевникова–Расмуссена.....	347
Энцефалит Расмуссена.....	347
Эпилепсия Кожевникова.....	352
Профилактика наследственной патологии.....	354
Время эпилепсии у лиц детского возраста.....	359
Техника безопасности у детей с эпилепсией.....	359
Эпилепсия и обучение.....	367
Заключение.....	371
Список литературы.....	372

ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Доброкачественная эпилепсия детского возраста с центровисочными пиками (BCECTS), или роландическая эпилепсия, и родственные ей синдромы

Определение

Доброкачественная эпилепсия детского возраста с центровисочными пиками (роландическая эпилепсия, сильвиевы припадки, сильвиевая эпилепсия, языковый синдром, benign rolandic epilepsy (BRE), benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes, BCECTS, self-limited epilepsy with centrotemporal spikes) — самоограничивающаяся генетически детерминированная фокальная эпилепсия, связанная с возрастной гипервозбудимостью коры центрально-височной области головного мозга, проявляющаяся редкими, возникающими преимущественно в ночное время приступами в одной половине лица, языка и глотки; в отдельных случаях — генерализованными приступами, типичными изменениями ЭЭГ (полифазные спайки с локализацией в центральной и срединной височной областях — benign epileptiform discharges of childhood (BEDC) — доброкачественные эпилептиформные разряды детства (ДЭРД)).

Историческая справка

Термин «роландическая эпилепсия» принят в связи с тем, что в эпилептогенный процесс вовлечена область, расположенная вокруг роландовой борозды, описанной профессором Туринского университета *Luigi Rolando*.

В 1952 г. *H. Gastaut* впервые описал у некоторых детей на ЭЭГ полифазные спайки со строгой локализацией в перироландической области [386].

В 1958 г. *P. Nayrac* и *M. Beaussart* представили описание клинических особенностей данного заболевания [740].

Эпидемиология

Роландическая эпилепсия (РЭ) — наиболее распространенная фокальная эпилепсия в детском возрасте. Встречается у 11–25% больных эпилепсией детей в возрасте до 15 лет [57, 258].

Вполне возможно, что истинная частота РЭ выше, так как у многих детей имеются незамеченные родителями единичные ночные приступы.

Среди пациентов преобладают мальчики в соотношении 3:2 [643].

Этиопатогенез

Точные причины РЭ пока не установлены. В 20–60% имеется наследственный характер заболевания, однако прямое аутосомно-рецессивное или аутосомно-доминантное наследование не наблюдается. Наследственная отягощенность весьма переменчива (9–59%). Одним из верифицированных локусов является 15q14.

Установленным геном, патология которого характерна для типичной и атипичной РЭ, считается GRIN2A [147].

Исключительно генетическая обусловленность РЭ была оспорена недавними близнецовыми исследованиями, вместе с тем было показано, что с РЭ связаны многие гены и локусы [1142].

Разумно предположение о возможном значении приобретенных факторов. Также приступы развиваются менее чем у 10% детей с роландическими спайками.

Судороги возникают в роландической области мозга, расположенной вокруг центральной борозды мозга, также называемой центротемпоральной областью, расположенной вокруг роландической щели [74].

Роландическая эпилепсия возникает вследствие нарушения созревания коры головного мозга в центрально-височной области. У детей имеется повышенная возбудимость мозга, обусловленная функциональными и структурными особенностями, превалированием возбуждающих нейротрансмиттеров, низким содержанием ГАМК, незрелостью ГАМК-рецепторов, увеличенным числом возбуждающих возвратных синапсов. По мере созревания головного мозга происходит снижение его возбудимости и постепенное исчезновение эпилептогенности очагов при достижении пациентом пубертатного периода.

При атипичной РЭ имеется очаговый гиперметаболизм коры головного мозга [249].

При РЭ есть распространенные нарушения в познании и поведении, что указывает на аномалии в сетях, которые выходят за пределы центротемпоральной области, следовательно, с функциональной точки зрения доброкачественная роландическая эпилепсия напоминает генерализованное, а не фокальное судорожное расстройство [399].

Классификация

Имеются типичная и атипичная РЭ.

При атипичной РЭ наряду с «классическими» имеются другие приступы (миоклонические, миоклонически-астатические, атонические, атипичные абсансы), а также более ранний возраст дебюта.

Клиническая картина

Заболевание начинается в возрасте 2–14 лет, в 85% манифестирует в периоде от 4 до 10 лет с пиком примерно в 8–9 лет и прекращается в 14–18 лет. Приступы длит-

ся 2–3 мин, бывают единичными или наблюдаются несколько раз в году. По мере взросления ребенка наблюдается их урежение.

Типичны осознаваемые фокальные приступы (ОФП), характеризующиеся двигательными проявлениями, иногда с парестезиями щек и губ. Вовлекается главным образом орофарингеальная мускулатура, что приводит к саливации и/или остановке речи.

Картина приступа выглядит следующим образом.

Вначале может быть сенсорная аура в виде одностороннего чувства пощипывания, покалывания или онемения на лице, губах, деснах, языке, в глотке. Затем наступает моторный пароксизм, проявляющийся как тоническими, так и клоническими мышечными сокращениями, а также их сочетанием. Приступы могут быть гемифациальными (судороги в мышцах половины лица) и фарингооральными (односторонние судороги в мышцах языка, губ, глотки и гортани). Имеются гиперсаливация и нарушения речи. При судорожных сокращениях мышц гортани появляются горловые звуки, напоминающих бульканье, полоскание горла или хрюканье. По мере развития РЭ судорожные приступы могут «поменять» сторону.

До 60–80% приступов возникают в ночное время. Редко наблюдается сочетание ночных и дневных приступов. Фокальный приступ с эволюцией в билатеральный развивается у 20% пациентов, в основном среди ночи, тогда как двигательные приступы чаще случаются при засыпании или пробуждении.

В 20% судороги лицевой области распространяются на гомолатеральную руку. В 8% наблюдается вовлечение гомолатеральной нижней конечности. Иногда могут быть фокальные приступы с нарушением сознания. Примерно у 20% пациентов возникают билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом, с потерей сознания, во время которых судороги захватывают все мышцы тела.

Может наблюдаться постиктальный транзиторный парез (паралич Тодда). Примерно у 3% больных после приступов возникает преходящий гемипарез.

Другие неврологические нарушения отсутствуют. Однако у некоторых пациентов возможны нарушения речи, проблемы восприятия пространства.

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью, поведенческие проблемы встречаются чаще при атипичной РЭ [262].

У детей с роландической эпилепсией наблюдаются изменения в архитектуре и дыхательных паттернах сна, например повышены индексы обструктивного апноэ и обструктивного апноэ-гипопноэ. Поэтому при долгосрочном наблюдении за такими детьми нужно учитывать качество сна [426].

Наиболее типичные клинические проявления РЭ следующие [659]:

- соматосенсорная аура;
- односторонние клонические, тонико-клонические судороги;
- затруднения речи;
- гиперсаливация.

Родственные синдромы

В 1982 г. J. Aicardi и J. Chevrie выделили, по их мнению, нозологически самостоятельный синдром с четко очерченными клиникой, изменениями на ЭЭГ и прогнозом, обозначенный как атипичный вариант РЭ [49]. У больных наряду с осознаваемыми фокальными приступами (гемифациальными и гемиклоническими) имелись тонико-клонически-астатические, атонические приступы, порой с абсансами. Частота

его, согласно *T. Deonna* с соавт. (1986) [280], составляет 5% среди всех больных РЭ. Другие авторы предполагают наличие атипичного варианта в рамках РЭ [279].

Клиническая симптоматика атипичной РЭ носит черты целого ряда эпилептических синдромов: роландическая эпилепсия (ночные осознаваемые фокальные приступы в сочетании с типичными роландическими спайками), синдром Леннокса-Гасто (частые атонически-астатические приступы, атипичные абсансы в сочетании с медленными комплексами пик-волна) и эпилепсии с миоклонически-астатическими приступами, описанными *H. Doose* [303]. Основное отличие атипичной РЭ от синдрома Леннокса-Гасто и эпилепсии с миоклонически-астатическими приступами — отсутствие у пациентов нарушений интеллекта и хороший прогноз.

O. Dulac и соавт. (1989) [310] описали случаи фокальной эпилепсии с ранним дебютом — между 8-м днем и 3 годами жизни, осознаваемыми фокальными приступами, иногда билатеральными тонико-клоническими приступами с фокальным началом. Прогноз был неблагоприятным, приступы не поддавались медикаментозной терапии. По мнению авторов, они представляются переходной формой между доброкачественной эпилепсией новорожденных и РЭ.

Диагностика

При диагностике РЭ необходимо проведение ночного ЭЭГ-видеомониторинга, так как часто изменения ЭЭГ наблюдаются только во сне, при нормальной дневной ЭЭГ.

На ЭЭГ определяются характерные фокальные эпилептиформные разряды: фокальные двухфазные медленные пики, вольтаж от среднего до высокого, с последующими медленными волнами, локализованными в центротемпоральных областях, возможно, с диффузией в смежные области, проявляющиеся на фоне нормальной фоновой активности. У более молодых пациентов отмечают смещение локализации назад. Эти разряды могут встречаться изолированно или короткими сериями. Часто наблюдается временное исчезновение и миграция пароксизмов из одного полушария в другое. Распределение поля — по типу горизонтального диполя (позитивность в лобной зоне, максимум негативности в роландической области).

Форма пиков более важна для диагностики, чем их точная топография. Во время сна увеличивается частота центротемпоральных пиков. У одной трети пациентов они возникают только во время сна.

Патогномичным признаком РЭ считаются наблюдаемые на фоне нормальной основной активности высокоамплитудные острые волны (пики), расположенные в центрально-височных отведениях.

Международным термином для обозначения «роландических спайков» служит термин *benign epileptiform discharge of childhood (BEDC)* [667]. BEDC представляют собой медленные дифазные высокоамплитудные пики или острые волны (100–300 мВ), нередко с последующими медленными волнами, общей продолжительностью около 30 мс, которые напоминают зубцы *QRST* ЭКГ (рис. 8).

Они локализируются в центральной и центровисочной областях, на стороне, противоположной судорожным приступам, но могут иметь и двусторонний характер. ЭЭГ-паттерны РЭ изменчивы от одной записи ЭЭГ к другой.

Иногда для уточнения диагноза проводится МРТ головного мозга.

Критерии диагноза:

- возраст дебюта (в период от 4 до 10 лет);
- осознаваемые фокальные приступы, характеризующиеся соматосенсорной аурой, остановкой речи, гиперсаливацией;

- ночные билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом;
- низкая частота паркосизмов;
- наличие на ЭЭГ нормальной основной активности и бифазных спайков, локализующихся в центрально-темпоральной области;
- увеличение частоты патологических ЭЭГ-паттернов в фазу медленного сна, без изменения их морфологии;
- нормальный интеллект;
- нормальный неврологический статус;
- благоприятный прогноз.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится с другими формами эпилепсии. Для РЭ характерен нормальный неврологический статус, нет расстройств поведения, сохранен интеллект, нормальная основная активность на ЭЭГ.

Иногда нарушения речи при РЭ могут интерпретироваться как нарушения сознания. Данные ЭЭГ при лобной и височной эпилепсии демонстрируют фокальные изменения активности головного мозга в соответствующих отведениях.

Синдром псевдо-Леннокса может наблюдаться у 5% больных с симптомами РЭ. Сочетание типичных роландических эпилепсий с атипичными абсансами, жюклоническими и астеническими приступами, интеллектуально-мнестическими нарушениями, а также выявление на ЭЭГ диффузной пиковой активности или медленных комплексов, типичных для синдрома Леннокса-Гасто, свидетельствуют в пользу синдрома псевдо-Леннокса.

Лечение

Лечение АПМ может быть оправданно, если оно уменьшает судороги, предотвращает эволюцию в атипичные формы или уменьшает негативные когнитивные последствия, связанные с заболеванием [720].



Рис. 8. Фрагмент ЭЭГ сна у пациента с роландической эпилепсией

ПРОГРЕССИРУЮЩИЕ МИОКЛОНИЧЕСКИЕ ЭПИЛЕПСИИ

Болезнь Унферрихта–Лундборга (Unverricht–Lundborg disease)

Определение

Болезнь Унферрихта–Лундборга (синдром Лундборга–Унферрихта, миоклоническая эпилепсия Унферрихта и Лундборга, семейная миоклония, миоклонус-эпилепсия, прогрессирующий миоклонус, прогрессирующая миоклоническая эпилепсия, «балтийский миоклонус», «балтийская миоклоническая эпилепсия», «балтийская миоклонус-эпилепсия», «средиземноморский миоклонус», «средиземноморская миоклоническая эпилепсия», EPM1 — epilepsy progressive myoclonus 1, PME — progressive myoclonic epilepsy, ULD — Unverricht–Lundborg syndrome) — хронически прогрессирующее наследственное заболевание центральной нервной системы с аутосомно-рецессивным механизмом наследования, проявляющееся миоклоническим гиперкинезом и эпилептическими приступами с возможным развитием атаксии ходьбы, дизартрии, тремора и деменции.

Историческая справка

Болезнь названа в честь немецкого интерниста *Heinrich Unverricht*, который впервые описал ее в 1891 г. [1059, 1060], и шведского терапевта, психиатра, невролога и генетика *Herman Bernhard Lundborg*, который более подробно исследовал ее в 1901 [669] и 1903 гг. [670], представившего детальное описание синдрома у семьи, история была отслежена на протяжении двухсот лет.

Эпидемиология

Заболевание встречается во многих странах. Единственная страна, где болезнь Унферрихта–Лундборга имеет зарегистрированную заболеваемость, — это Финляндия,

где она встречается у 4 из 100 000 человек [561]. Болезнь Унферрихта–Лундборга в Финляндии протекает несколько тяжелее, чем в других странах, инвалидизация наступает рано, а смерть преждевременно [963].

Другие страны с известными случаями включают страны Средиземноморского региона: Италию, Францию, Тунис, Алжир и Марокко, а также Соединенные Штаты Америки. В последние десятилетия в связи с повышением доступности генетического тестирования новые факты заболевания описываются во все новых и новых странах, в том числе и в России.

Этиопатогенез

Причиной болезни служит мутация гена *cystatin B gene* (CSTB), кодирующего белок *cystatin B* (ингибитор протеазы) [553]. Болезнь Унферрихта–Лундборга – аутосомно-рецессивное заболевание, то есть развивается у ребенка, получившего от каждого из клинически здоровых родителей по рецессивному аллелю гена CSTB [553]. Нередко у пациента с клиникой заболевания имеются здоровые братья и сестры, которые могут быть носителями только одного рецессивного гена. У них не проявляются признаки заболевания, хотя иногда могут присутствовать легкие симптомы.

Белок *cystatin B* необходим для образования ингибиторных ГАМКергических нейронов. Недостаток *cystatin B* из-за мутации гена CSTB приводит к уменьшению числа ингибиторных нейронов. Отсутствие ингибирования делает клетки мозга, особенно гиппокампа, более возбудимыми. Возникающий дефицит торможения и повышение возбудимости вызывают миоклонические судороги и тонико-клонические приступы у пациентов [236]. Кроме того, *cystatin B* считается «защитной» молекулой, препятствующей гибели нейронов при критическом дисбалансе нейротрансмиттеров и наступившего токсического уровня нейромедиаторов. Таким образом, отсутствие нормального белка ведет к гибели нейронов, что, очевидно, служит причиной сопутствующих приступам неврологических нарушений [365].

Получается следующий патологический каскад. Отсутствие *cystatin B* приводит к гибели пораженных нейронов, что способствует повреждению части мозга. Это повреждение в сочетании с повышенной возбудимостью клеток затем приводит к еще большему повреждению, что и делает болезнь Унферрихта–Лундборга прогрессирующей.

Cystatin B может быть не единственным фактором, вовлеченным в болезнь Унферрихта–Лундборга. Пациенты с данной патологией имеют больше дофаминовых рецепторов в стриатуме и таламусе, чем здоровые люди [608].

Клинические проявления

При данном заболевании имеется следующая основная триада признаков: стимул-сенситивный миоклонус, эпилепсия, прогрессирующий неврологический дефицит. Заболевание дебютирует между 6 и 18 годами с пиком в 11 лет и характеризуется комбинацией миоклонических и генерализованных тонико-клонических приступов.

Данные проявления могут встречаться и при других заболеваниях, но болезнь Унферрихта–Лундборга присущи прогрессирующее течение болезни, резкие колебания интенсивности гиперкинезов в отдельные дни. Миоклонические судороги происходят в проксимальных мышцах конечностей и могут провоцироваться светом, физической нагрузкой, стрессом.

Пациенты психически здоровы, но проявляют эмоциональную лабильность, депрессию и умеренное снижение интеллектуальной работоспособности с течением времени [561]. По мере прогрессирования болезни происходят изменения личности и развитие слабоумия. Заболевание прогрессирует медленно. В начальный период наблюдаются эмоциональная лабильность и депрессия. Пациенты становятся угрюмыми, капризными, плаксивыми, злобными, назойливыми, порой дурашливыми, которые усиливаются после эпилептических приступов. В дальнейшем нарушаются память, внимание, суживается круг интересов, наступает глубокое слабоумие. Через несколько лет после начала заболевания развиваются атаксия, нарушение координации, тремор и дизартрия.

Отличие от ювенильной миоклонической эпилепсии (ЮМЭ) — отсутствие связи миоклоний с недосыпанием, постепенно прогрессирующая мозжечковая атаксия, умеренное когнитивное снижение и резистентность миоклонуса к терапии. С учетом вышперечисленных факторов через несколько лет после дебюта заболевания врачам, как правило, становится очевидным, что речь идет не о ЮМЭ, а о более тяжелом эпилептическом синдроме.

Диагностика

Стандартные методы диагностики эпилепсии — ЭЭГ и МРТ — при болезни Унферрихта–Лундборга не имеют патогномоничных изменений. Например, на ЭЭГ в дебюте заболевания нередко выявляются диффузные спайк- или полиспайк-волновые разряды, возможна провокация разрядов фотостимуляцией. Аналогичные находки типичны для подростков с генетическими генерализованными эпилепсиями. По мере прогрессирования болезни частота эпилептиформных разрядов снижается, что также характерно для генетических генерализованных эпилепсий. МРТ в дебюте заболевания обычно не выявляет патологии, по мере его прогрессирования могут выявляться неспецифичные признаки поражения мозга. «Золотым стандартом» служит генетическое исследование, которое в России доступно. Диагноз может быть установлен путем выявления патологических мутаций в гене *cystatin B* (*CSTB*).

На рис. 29 представлена ЭЭГ пациентки с генетически верифицированной болезнью Унферрихта–Лундборга, снятая в возрасте 14 лет (через 3 года после ее дебюта).

У данной пациентки отмечается стандартное течение болезни — дебют в 11 лет с миоклонических вздрагиваний в руках, затем присоединились шаткость походки, редкие судорожные приступы. В период с 18 до 23 лет генерализованные приступы отмечались всего 2 раза. В возрасте 24 года у нее наличествуют мозжечковые нарушения в виде умеренных координаторных расстройств, которые маскируются миоклонусом, а также характерное для мозжечковых расстройств замедление речи. Пациентка стабильна на 1,5 г вальпроата и 5 г пирацетама в сутки. Родила ребенка.

Лечение

Лечение пациентов с болезнью Унферрихта–Лундборга является симптоматическим для судорог и миоклонуса наряду с паллиативными, поддерживающими и реабилитационными мерами. Ответ на терапию вначале может быть относительно благоприятным, однако впоследствии приступы могут стать более частыми и происходит прогрессирующее неврологическое снижение [783].

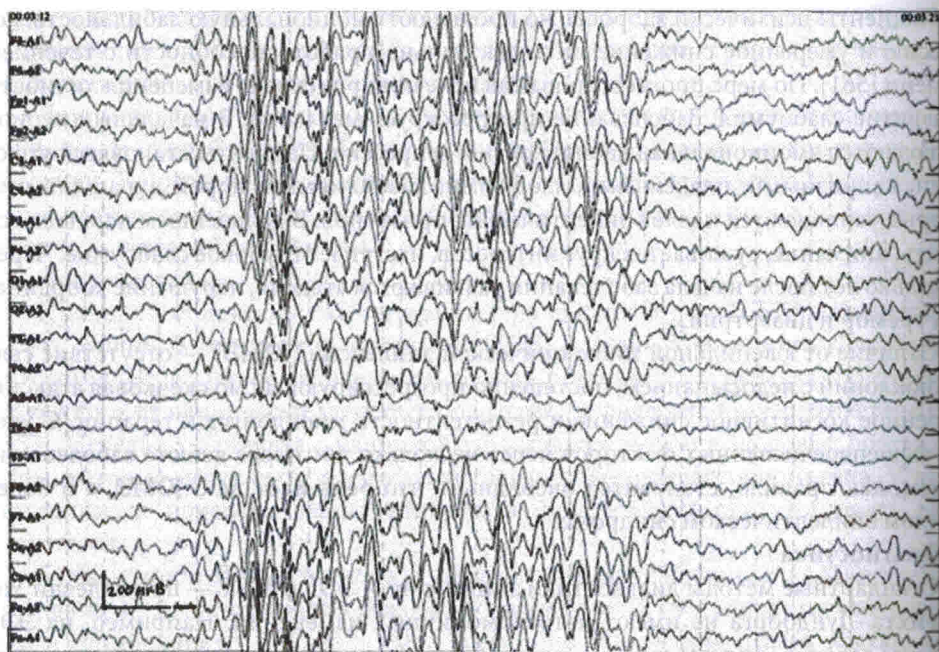


Рис. 29. ЭЭГ пациентки с генетически верифицированной болезнью Унферрихта–Лундборга, снятая в возрасте 14 лет. На фоне замедления фоновой активности — генерализованный разряд нерегулярных спайк- и полиспайк-волн

Вальпроевая кислота, будучи препаратом первого выбора, уменьшает миоклонус и частоту генерализованных приступов, при назначении вскоре после клинического дебюта может отсрочить или ограничить прогрессирование болезни.

Клоназепам и высокие дозы пирацетама, как дополнительные препараты к терапии вальпроевой кислотой, используются для лечения миоклонуса, тогда как леветирацетам, по-видимому, эффективен как при миоклонусе, так и при генерализованных приступах.

Перампанел может проявлять заметную эффективность против миоклонуса и судорог. Его применение ограничено из-за психологических и поведенческих побочных эффектов при дозах более 6 мг/сут [238].

Существует ряд агентов, которые утяжеляют клиническое течение болезни. Фенитоин усиливает неврологические симптомы и ускоряет дегенерацию мозжечка. Блокаторы натриевых каналов (карбамазепин, окскарбазепин) и ГАМКергические препараты (тиагабин, вигабатрин), а также габапентин и прегабалин могут усугублять миоклонус и миоклонические судороги [561].

Миоклонус может быть резистентен к медикаментозной терапии, генерализованные приступы удается контролировать антиприступными медикаментами.

Пациенты нуждаются в пожизненном клиническом наблюдении, включая оценку медикаментозного лечения и комплексную реабилитацию.

Прогноз

Болезнь Унферрихта–Лундборга — самая доброкачественная (если так можно выразиться) форма среди всех прогрессирующих миоклонических эпилепсий.