

ФЕБРИЛЬНЫЕ ПРИСТУПЫ КАК ТРИГГЕР МЕЗИАЛЬНОГО ВИСОЧНОГО СКЛЕРОЗА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Н.А. Шнайдер, Г.П. Мартынова, М.А. Строганова, А.В. Дюжакова, Д.В. Дмитренко, Е.А. Шаповалова, Ю.С. Панина

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, Университетская клиника

Мезиальный височный склероз (синонимы: гиппокампальный склероз, склероз Амоново рога) – мультифакторное, классическое эпилептогенное поражение головного мозга, лежащее в основе лимбической или медиобазальной палеокортикальной височной эпилепсии, проявляющейся резистентными к лекарственной терапии эпилептическими приступами. В статье представлен клинический случай развития мезиального височного склероза у 25-летней девушки с резистентной медиобазальной височной эпилепсией с дебютом в виде вторично-генерализованного тонического фебрильного приступа в младенческом возрасте. Рассматриваются вопросы этиологии, патогенеза и диагностики заболевания, а также современные подходы к лечению данного заболевания.

Ключевые слова: мезиальный височный склероз, склероз Амоново рога, фебрильные приступы, медиобазальная височная эпилепсия, патогенез, фармакорезистентность, диагностика.

Febrile seizures as trigger of mesial temporal sclerosis: case report

N.A. Shnyder, G.P. Martynova, M.A. Stroganova, A.V. Diuzhakova, D.V. Dmitrenko, E.A. Shapovalova, Yu.S. Panina
V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, University clinic

Mesial temporal sclerosis (synonyms: hippocampal sclerosis, Amon's horn sclerosis) is multifactorial, classic epileptogenic brain lesion underlying the limbic or paleocortical mediobasal temporal lobe epilepsy, manifested as resistant epileptic seizures. The article presents a clinical case report of mesial temporal sclerosis in a 25-year-old girl with resistant mesial temporal lobe epilepsy after secondary generalized tonic febrile seizure in infancy. The questions of etiology, pathogenesis, diagnosis, and current approaches to the treatment of this disease are given.

Key words: mesial temporal sclerosis (MTS), Amon's horn sclerosis, febrile seizures, mesial temporal lobe epilepsy, pathogenesis, pharmacoresistance, diagnosis.

Определение

Эпилепсия является хроническим неврологическим заболеванием с большим количеством возможных причин. Эпилепсия может развиваться из-за

нарушения режима межнейронных взаимодействий, дисбаланса тормозных и возбуждающих нейромедиаторов или какой-либо комбинации этих факторов. Первичная эпилепсия (около 50%

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шнайдер Наталья Алексеевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, руководитель Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники, Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.

Мартынова Галина Петровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней, Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.

Строганова Мария Александровна, аспирант кафедры детских инфекционных болезней, Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.

Дюжакова Анна Владиславовна, студентка 4 курса лечебного факультета, студенческое научное общество кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.

Дмитренко Диана Викторовна, д.м.н., доцент кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, невролог-эпилептолог Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники, Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.

Шаповалова Евгения Александровна, к.м.н., ассистент кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, невролог-эпилептолог Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники, Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.

Панина Юлия Сергеевна, невролог, научный сотрудник межкафедральной научно-исследовательской лаборатории медицинской генетики, Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.

случаев) является идиопатический («причина неизвестна», но, как правило, генетически детерминирована). При вторичной (симптоматической) эпилепсии (также около 50% случаев) бессудорожные и судорожные приступы могут быть результатом различных повреждающих факторов (триггеров), включая черепно-мозговую травму, гипоксию, ишемию, метаболический дисбаланс, опухоль, энцефалит, нейротоксичность и др.

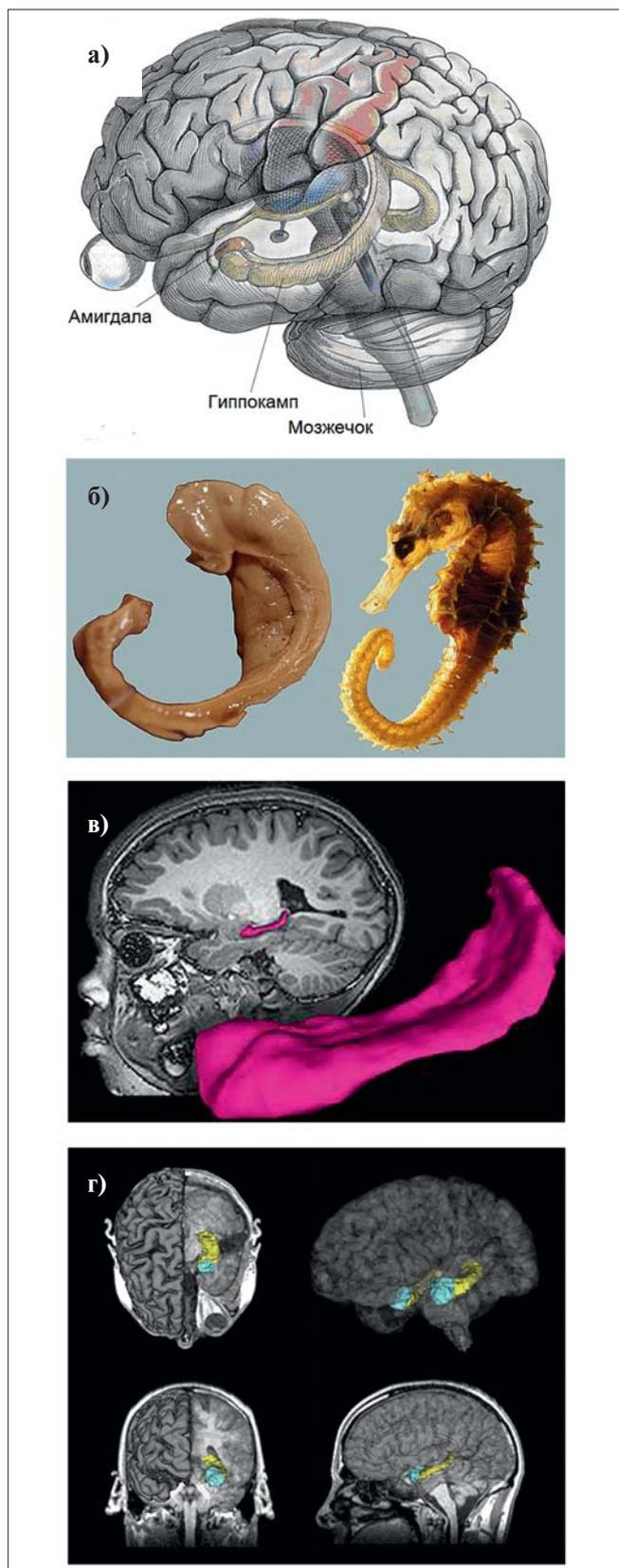
Височная эпилепсия является одной из наиболее распространенных форм симптоматической эпилепсии и составляет до 60% всех случаев фокальных эпилепсий [1, 2]. Согласно клинко-электроэнцефалографической классификации приступов Международной противоэпилептической лиги (Нью Дели, США, 1989 г.), выделяют две формы височной эпилепсии: медиобазальную височную эпилепсию (синонимы: мезотемпоральную, амигдалогиппокампальную, палеокортикальную, лимбическую) и латеральную височную. Мезиальный височный склероз (синонимы: гиппокампальный склероз, склероз Амона рога, инцизуральный склероз, мезиальный темпоральный склероз, МВС) – мультифакторное, классическое эпилептогенное поражение структур головного мозга, лежащее в основе медиобазальной височной эпилепсии, проявляющейся потенциально-резистентными эпилептическими приступами. Наиболее часто в литературе используется термин «мезиальный височный склероз» (МВС), хотя ряд авторов чаще употребляют понятие «склероз Амона рога» [3, 4, 5].

Из истории изучения

Еще Гиппократом были описаны случаи психомоторного возбуждения, что по современным представлениям является ключевым звеном в развитии медиобазальной височной эпилепсии [6, 7]. В 1564 г. итальянский анатом Джулио Цезаре Аранзи (Giulio Cesare Aranzi) впервые описал структуру головного мозга, наглядно похожего на морского коня, и применил термин *hippocampus* (рис. 1, б). Ранее этот отдел головного мозга был известен

Рисунок 1. Медиобазальные отделы височной доли больших полушарий головного мозга:

- а – иллюстрация гиппокампа с акцентом на локализацию по отношению к другим структурам головного мозга (вид сбоку), гиппокамп располагается в обоих полушариях и занимает значительную часть височной доли вокруг бокового желудочка;
- б – показано, что гиппокамп и свод (форникс) мозга человека похожи на морского конька (*hippocampus*), анатомический препарат, подготовленный László Seress в 1980 году;
- в – на примере МРТ головного мозга ребенка (сагиттальный срез) показано расположение и нейроанатомия гиппокампа (розовый цвет) [по данным Washington University Early Emotional Development Program];
- г – пример МРТ головного мозга взрослого (в трех проекциях сканирования и в трехмерном изображении), гиппокамп показан голубым цветом, амигдала (миндалевидное тело) – желтым цветом.



только как центр обоняния. В начале XX в. отечественным нейрофизиологом В.М. Бехтеревым была установлена роль гиппокампа в поддержании функции памяти человека (рис. 2, а–б).

Впервые склероз гиппокампа был описан в 1825 г. французскими анатомами Bouchet и Cazauvielh при исследовании мозга больных, которые страдали частыми эпилептическими приступами. В 1880 г. Sommer при микроскопии выявил в гиппокампе так называемый гистологический паттерн (сектор Зоммера или CA1): гибель пирамидных нейронов в основании височного рога. При микроскопии отмечалось визуальное сходство с рогом египетского бога Амона, поэтому данная патология носит название «склероз Амонова рога». В то время данное открытие не вызвало всеобщего интереса, поскольку эпилепсия считалась больше «душевым» заболеванием, чем морфологическим [1, 4, 7]. Однако и до настоящего времени склероз гиппокампа (или Амонова рога) и его отношение к эпилепсии остается предметом споров и дискуссий.

Гиппокамп представляет собой впячивание серого вещества за счет гиппокампальной борозды со



Рисунок 2. Гиппокамп (а) связан с консолидацией памяти и эмоций человека: воспоминание о личном опыте, например, об одном праздновании Нового года, будет в течение всей жизни храниться в гиппокампе (б) [детская фотография автора статьи А.В. Дюжаковой в костюме лошадки, 2002 г.]

стороны медиальной стенки нижнего рога бокового желудочка. Гиппокамп хорошо виден в полости нижнего рога в виде булавовидного тела (рис. 1, а). Гиппокамп у переднего продырявленного вещества загибается в виде крючка (*uncus*, латин.), являясь центром обоняния [5, 8].

Нейроны гиппокампа характеризуются высокой представленностью глюкокортикоидных рецепторов, которые делают его более уязвимым к долгосрочному стрессу, чем большинство других областей мозга [9]. Ассоциированные со стрессом нейростероиды влияют на гиппокамп, по крайней мере, тремя способами: во-первых, за счет снижения возбудимости некоторых нейронов гиппокампа; во-вторых, путем ингибирования генеза новых нейронов в зубчатой извилине; в-третьих, вызывая атрофию (дегенерацию) дендритов в пирамидальных клетках в области CA-3 гиппокампа. По крайней мере, некоторые из этих эффектов, как представляется, обратимы, если стресс будет прекращен. С другой стороны, получены доказательства (в результате исследований на лабораторных животных, крысах), что стресс, перенесенный вскоре после рождения, может необратимо повлиять на функции и структуру гиппокампа, что сохраняется в течение всей жизни (рис. 2) [10]. Несмотря на то, что повреждение гиппокампа в виде МВС является наиболее частой причиной медиобазальной височной эпилепсии, в настоящее время остается открытым вопрос о том, что первично: влияние МВС на развитие эпилепсии или кумулятивное влияние эпилептических приступов на развитие МВС? [11]. Височная эпилепсия, развившаяся после атипичных фебрильных приступов, часто ассоциируется со склерозом гиппокампа как физическим шрамом головного мозга человека (рис. 3).

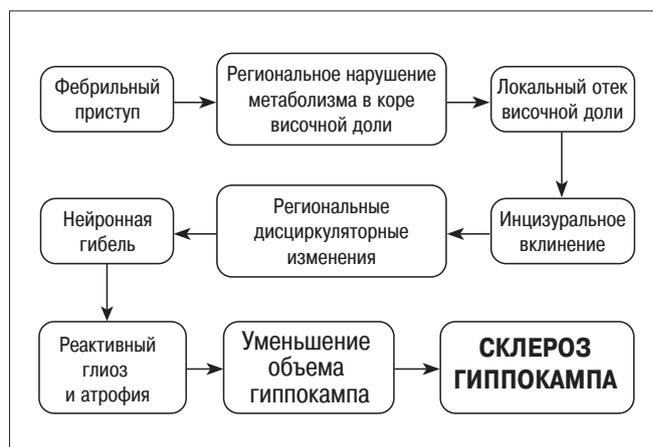


Рисунок 3. Влияние фебрильных приступов на развитие мезиального височного склероза [14, 15; адаптировано М.А. Строгановой, 2014].

Этиопатогенез

Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению развития МВС, проводимых с использованием современных прижизненных, а также патоморфологических методов, в настоящее время нет однозначного мнения и установленных причин развития данного состояния. МВС имеет 3 пика возрастного дебюта – в 6, 15 и реже в 27 лет. Современные авторы считают основными причинами развития МВС атипичные фебрильные приступы у детей в возрасте до 1 года или старше 5 лет, характеризующиеся большей продолжительностью, частой повторяемостью за период одного заболевания, длительностью приступа более 15 минут; перинатальную патологию нервной системы, чаще после 28 недели гестации, а также интракраниальные инфекции [12, 13].

Сформировано четыре ведущие теории развития МВС [14, 15]: 1) теория влияния фебрильных приступов как инициального триггера (рис. 3); 2) теория острых нарушений регионарного кровообращения в бассейне парамедиальных и терминальных ветвей задней мозговой артерии; 3) теория нарушения гистогенеза в палеокортексе височной доли в результате инициирующего стресс-фактора, воздействующего на онтогенез в период 17–21 недели внутриутробного развития, приводящего к формированию кортикальных гетеротопий в белом веществе височной доли и фокальных (мультифокальных) кортикальных дисплазий; 4) суперпозиционная теория формирования МВС [15].

подавляющее большинство исследователей указывают на характер взаимосвязи частых фебрильных приступов и МВС [16]. Ряд авторов считают, что даже единичные фебрильные приступы приводят к необратимым изменениям в гиппокампе в виде избирательной гибели нейронов. В пользу этого утверждения и одноименной теории свидетельствует факт нарастания атрофических изменений и склерозирования гиппокампа на фоне продолжающихся фебрильных приступов, что регистрируется при динамических МР-исследованиях [17, 18].

Однако существует мнение, что в генезе развития МВС играет значительную роль генетическая предрасположенность. Известно, что для некоторых эпилептических синдромов, генетически обусловленных, таких как синдром Драве, генерализованная эпилепсия с фебрильными приступами плюс (ГЭФП+), характерно развитие фебрильных приступов на фоне лихорадки как дебют заболевания. Также известно, что в семьях с ГЭФП+ и семейными фебрильными приступами, связанными

с мутациями натриевых каналов нейронов центральной нервной системы, нередко встречается развитие МВС [19, 20]. При семейной височной эпилепсии у некоторых членов семьи возможно развитие МВС. Таким образом, можно предположить еще одну теорию о генетической предрасположенности к развитию МВС, хотя тип наследования до сих пор неизвестен и, вероятно, variabelен [19, 21, 22].

Следует также отметить роль персистенции герпесвирусной инфекции (вирус герпеса человека 6-го типа – ВГЧ-6) в медиобазальных отделах височной доли в этиологии МВС. При этом отмечается, что ВГЧ-6 в ткани мозга обнаруживается даже при отсутствии воспалительных изменений. В отдельных случаях вирус герпеса вызывает энцефалит с характерным поражением височной доли и лимбических структур [12, 19]. Как известно, хронический герпесвирусный энцефалит встречается у детей нередко, и необходимо помнить о нем, как об одной из причин развития МВС [19, 23, 24].

Диагностика

Не все методы нейровизуализации могут быть высокоинформативны в диагностике структурно-функционального гиппокампального поражения. Компьютерная томография (КТ) головного мозга не позволяет установить диагноз МВС, но наличие косвенных признаков, таких как снижение объемных показателей височной доли, расширение нижнего рога бокового желудочка в определенной степени являются предпосылками к более углубленному исследованию изменений височной доли [25]. «Золотым стандартом» диагностики МВС на современном этапе развития здравоохранения является проведение высокопольной магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (рис. 1, в–г). МВС характеризуется атрофией или склерозом гиппокампа, наличием при гистологическом исследовании потери нейронов и глиозом в СА-1, СА-3 и СА-4 его областях, но до внедрения МРТ в клиническую практику прижизненная или дооперационная диагностика этой патологии была невозможна. МРТ позволяет диагностировать МВС с высокой чувствительностью и специфичностью, когда потеря нейронов гиппокампа составляет, по крайней мере, 50% [18]. МРТ-признаки МВС: атрофия гиппокампа, усиление сигнала в T2-взвешенном и FLAIR режимах сканирования, понижение интенсивности сигнала в T1-взвешенном режиме сканирования (для обнаружения этих признаков должно быть выполнено МРТ-исследование в коронарных срезах, перпендикулярно длиной

оси структур гиппокампа). При проведении МР-спектроскопии медиобазальных отделов височных долей больших полушарий головного мозга диагностируется характерное для МВС снижение пика метаболита N-ацетиласпартата (NAA) как маркера снижения нейрональной плотности в области гиппокампа [26].

Лечение

Медиобазальная височная эпилепсия является одной из труднокурабельных форм симптоматической фокальной эпилепсии у детей старше 12 лет и у взрослых. Трудности лекарственной терапии этого заболевания обусловлены структурно-функциональными особенностями нейронов, составляющих так называемую старую височную кору (палеокортекс) или мезиальный височный комплекс, включающий гиппокамп, миндалевидное тело (амигдалу), парагиппокампальную извилину. Нейрональная сеть, образующая эти структуры, обладает повышенной способностью к генерированию патологической электрической активности, являющейся причиной эпилептического приступа. Лечение медиобазальной височной эпилепсии требует назначения больших доз противоэпилептических препаратов; как правило, возникает необходимость в их комбинации. Тем не менее, эффективность медикаментозной терапии невелика. Доля больных с достижением полной ремиссии, то есть отсутствием эпилептических приступов на длительный срок (более 5 лет), составляет от 11 до 25%. Снижение частоты приступов в два раза и более отмечается лишь в 60% случаев даже при адекватно подобранной терапии. По результатам различных исследований абсолютная резистентность к медикаментозному лечению фиксируется у 6–40% больных [26]. В целом, приступы удается контролировать лишь у 25–42% больных с медиобазальной височной эпилепсией, несмотря на применение все новых и новых противоэпилептических препаратов. С течением времени медиобазальная височная эпилепсия становится фармакорезистентной, наблюдается феномен «ускользания» от терапии — новый лекарственный препарат оказывает лишь временный лечебный эффект, затем приступы возобновляются вновь [27].

В связи с этим, наряду с лекарственной терапией, используются различные немедикаментозные методы лечения, в частности нейрохирургические, которые включают 2 основных вида вмешательства: передняя височная лобэктомия с резекцией мезиальных структур височной доли и селективная амигдалогиппокампэктомия. Нейрохирургическое

лечение показано пациентам с установленным фактором фармакорезистентности, подтвержденным с помощью высокоразрешающей МРТ, односторонним мезиальным височным склерозом и с небольшой длительностью заболевания. По данным медицинского центра Бетеля (Германия), полная ремиссия приступов после нейрохирургического лечения наступает в 73% случаев [16, 27].

Одним из эффективных немедикаментозных методов лечения МВС является стимуляция блуждающего нерва, или VNS-терапия. Этот метод лечения не является инвазивным по отношению к головному мозгу, поэтому полностью исключаются операционные риски, связанные с нейрохирургическим вмешательством. VNS-терапия может применяться у пациентов с большим стажем заболевания и двусторонним МВС.

В настоящее время применение рациональной фармакотерапии и различных вариантов немедикаментозного лечения позволяет в большинстве случаев добиться ремиссии эпилептических приступов и значительного улучшения качества жизни пациентов.

Клинический случай. Больная М., 1989 г.р. (25 лет), с 2007 г. наблюдалась в Неврологическом центре эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого г. Красноярска (далее — НЦ УК) по поводу резистентной к монотерапии и комбинированной терапии противоэпилептическими препаратами криптогенной (предположительно симптоматической, но с неуточненной причиной) височной эпилепсии.

Из анамнеза заболевания известно, что в возрасте 9 месяцев на фоне острой респираторной вирусной инфекции у девочки развился вторично-генерализованный тонический фебрильный приступ. Была назначена противосудорожная терапия, которую девочка не получала по решению родителей, поскольку девочка росла и развивалась в соответствии с возрастом, не отличаясь от сверстников. В 3 года фебрильный приступ повторился, протекал однократно с первым. Детским неврологом поликлиники по месту жительства назначена противоэпилептическая терапия препаратом карбамазепина в среднетерапевтических возрастных дозах, который девочка принимала регулярно, «светлый промежуток» без приступов продолжался до 15-летнего возраста. Однако в подростковом возрасте (в 2007 г.) отмечен дебют эпилепсии в виде афебрильных ночных приступов (перед засыпанием или во время сна) в виде пароксизмального крика на фоне измененного уровня сознания ребенка, тризма жевательной мус-

кулатуры, напряжения и вытягивания конечностей и туловища, цианоза носогубного треугольника. Девушке проведена коррекция лечения – назначена политерапия (топирамат + вальпроевая кислота, затем топирамат + окскарбазепин), в течение 3 лет достигнута фармакоиндуцированная ремиссия на политерапии. С 2010 г. в связи с развитием нежелательных лекарственных явлений у пациентки (вальпроат-индуцированное ожирение II–III ст., гепатопатия, топирамат-индуцированный синдром Ландольта, тревожно-депрессивный синдром), пациенткой самостоятельно в порядке самолечения произведена коррекция схемы и дозы принимаемых противоэpileптических препаратов – переход на монотерапию топираматом в дозировке 200 мг/сут. В течение 1,5 лет наблюдалась нестойкая фармакоиндуцированная клиническая ремиссия при сохранении интериктальной (внеприступной) фокальной эpileптиформной активности в медиобазальных отделах височной доли левого полушария. После чего на фоне затянувшейся стрессогенной ситуации у пациентки появились короткие комплексные адверсивные приступы с насильственным поворотом головы в сторону без автоматизмов (чаще) или с ручными автоматизмами «перебирания края одежды» (реже) и последующим «обмяканием» (вторично генерализованной мышечной атонией) длительностью до нескольких секунд. Пациентка переведена на политерапию, включая топирамат (100 мг/сут) + вальпроат натрия с замедленным высвобождением (300 мг/сут), на фоне чего была вновь достигнута нестойкая клиническая ремиссия приступов. По плану диспансерного наблюдения пациентки у невролога-эpileптолога НЦ УК с 2007 г. каждые 6 месяцев проводился видео-ЭЭГ-мониторинг. В 2011 г., несмотря на клиническую ремиссию приступов на фоне противоэpileптической терапии, сохранялся негрубый интериктальный фокус эpileптиформной активности в левой височной области с тенденцией к вторичной билатеральной синхронизации. В течение последующих 2 лет интериктальная эpileптиформная активность не зарегистрирована, но затем (в начале 2013 г.) вновь «активизировался» негрубый фокус эpileптиформной активности в медиобазальных отделах височной доли левого полушария головного мозга. Пациентке предложено проведение высокопольной МРТ головного мозга по программе диагностики эpileпсии, поскольку на предыдущих исследованиях (с мощностью магнитного поля менее 1,0 Тесла) патологических изменений головного мозга не выявлено. Однако от проведения исследования пациентка отказалась. В последу-

ющем, при проведении видео-ЭЭГ-мониторинга длительностью 3 часа (29.11.2013 г.), отмечена отрицательная динамика – зарегистрирован устойчивый фокус фокальной эpileптиформной активности в медиобазальных отделах височной доли левого полушария с тенденцией к распространению на лобные отделы соименного полушария и феноменом вторичной билатеральной синхронизации.

В связи с резистентной височной эpileпсией 30.12.2013 г. после повторной разъяснительной беседы невролога-эpileптолога НЦ УК с пациенткой и ее мамой впервые проведена высокопольная МРТ головного мозга с получением мультипланарных реконструкций DWI, SWI, FLAIR с толщиной срезов 1–2 мм, а также МР-спектроскопия на базе МРТ центра ЛДЦ МИБС Красноярск. Выявлено уменьшение в объеме левого гиппокампа, структура его была неоднородная с участками гиперинтенсивного по T2 сигнала, обусловленного дегенеративными, глиозными изменениями. Архитектоника левого гиппокампа сглажена, отмечалось повышение ИКД в левом гиппокампе в сравнении с симметричными отделами контралатерального гиппокампа, что свидетельствовало о снижении «плотности» вещества мозга (рис. 4). При МР-спектроскопии области гиппокампов отмечено значительное снижение уровня NAA в левом гиппокампе. Таким образом, при проведении МРТ головного мозга и МР-спектроскопии впервые выявлена нейрорадиологическая картина МВС слева с признаками значительной нейрональной дисфункции и метаболическими нарушениями.

Для уточнения показаний к нейрохирургическому лечению МВС дополнительно проведена позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) головного мозга в Санкт-Петербурге: обнаружены признаки гипометаболизма глюкозы в височной и лобной областях, островке Рейля левого полушария головного мозга (рис. 5).

Таким образом, благодаря проведению высокопольной МРТ, МР-спектроскопии и ПЭТ головного мозга, в 2013 г. была уточнена причина медиобазальной височной эpileпсии и резистентности приступов к моно- и политерапии противоэpileптическими препаратами в максимальных переносимых дозировках. Пациентка была направлена на консультацию нейрохирурга НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко (Москва) с целью решения вопроса о возможности оперативного лечения МВС; 27.07.14 г. девушке проведена антеромедиальная височная лобэктомия с ипсилатеральным картированием зон речи, послеоперационный период протекал гладко, приступы не повторялись.



Рисунок 4. МРТ головного мозга пациентки М., 25 лет, с фармакорезистентной медиобазальной височной эпилепсией: на коронарных срезах в T2- и FLAIR-режимах сканирования мезиальный височный склероз слева указан белой стрелкой.

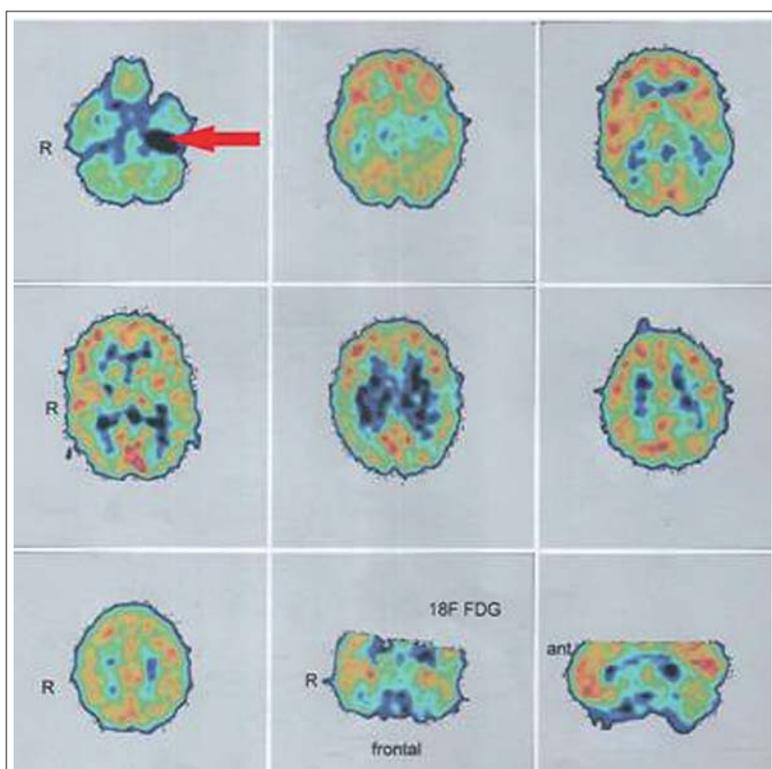


Рисунок 5. ПЭТ головного мозга пациентки М., 25 лет, с фармакорезистентной медиобазальной височной эпилепсией на фоне мезиального темпорального склероза: красной стрелкой указан очаг гипометаболизма глюкозы в медиобазальных отделах височной доли левого полушария.

В настоящее время пациентка продолжает диспансерное наблюдение у невролога-эпилептолога НЦ УК, принимает топирамат 300 мг/сут, дозировка окскарбазепина снижена с 300 до 150 мг/сут.

По данным повторных (1 раз в 2 месяца) видео-ЭЭГ-мониторингов бодрствования и сна отмечена отчетливая позитивная динамика – улучшение корковой ритмики, отсутствие фокальной эпилептиформной активности. При проведении зрительных вызванных потенциалов на реверсивный шахматный паттерн патологии со стороны зрительных афферентных путей не выявлено. В связи с послеоперационным умеренно выраженным тревожно-фобическим синдромом пациентке проведен курс индивидуальной психотерапии в комбинации с курсовым приемом селективного ингибитора обратного захвата серотонина – эсциталопрама 10 мг/сут, отмечена выраженная позитивная динамика в виде уменьшения тревожности, улучшения настроения, появления планов на будущее, девушка планирует трудоустройство по профессии (имеет высшее экономическое образование). Мама пациентки отметила, что у дочери в настоящее время улучшился характер, нет резких перепадов настроения, она стала более общительна, доброжелательна.

Обсуждение

Международная противосудорожная лига (ILAE) разграничивает понятия «приступ» и «эпилепсия». При этом «приступ» определяется как «переходное появление признаков и/или симптомов

из-за неправильной синхронной нейронной активности в головном мозге», а «эпилепсия» — как «расстройство головного мозга, характеризующееся прочной (устойчивой) предрасположенностью к генерации эпилептических приступов».

Нами проиллюстрирована динамика эпилептогенеза (рис. 6) на примере собственного многолетнего клинического наблюдения за пациенткой с инициацией (дебютом) повреждения гиппокампа в младенческом возрасте (с 9 месяцев жизни) после

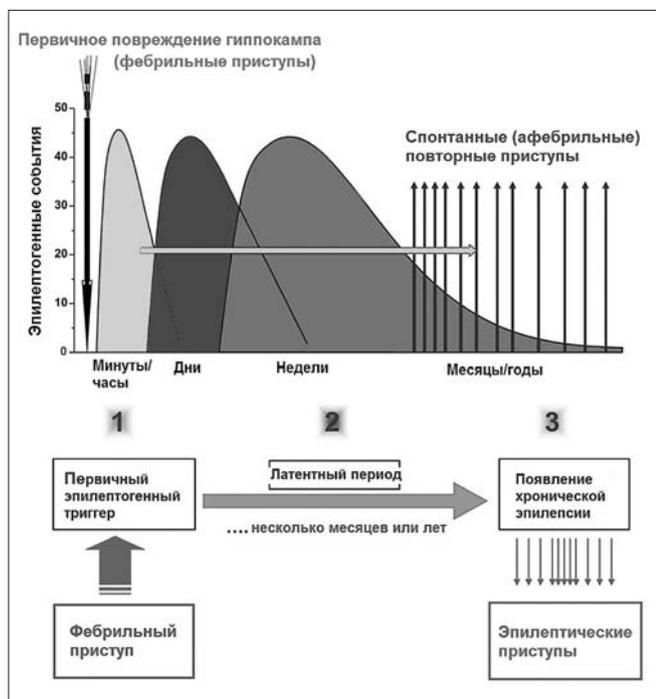


Рис. 6. Динамика формирования фармакорезистентной медиобазальной височной эпилепсии на фоне мезиального височного склероза вследствие инициации повреждения гиппокампа во время повторных фебрильных приступов в раннем детском возрасте

[29, адаптировано Н.А. Шнайдер, 2014]: Эпилептогенез является процессом, при котором нормальный головной мозг становится все эпилептическим из-за первичного повреждения или факторов риска, таких как транзиторное нарушение мозгового кровообращения, инсульт, нейроинфекция, повторные фебрильные и афебрильные приступы. Развитие эпилепсии может быть описано в три этапа: (1) первоначальное событие (эпилептогенное событие); (2) латентный период (период молчания, нет эпилептиформной активности); (3) хронический период со спонтанными рецидивирующими эпилептическими приступами. Хотя точные механизмы, лежащие в основе пространственных и временных событий, остаются неясными, эпилептогенез может включать взаимодействие острых и отсроченных анатомических, молекулярных и физиологических событий, которые являются одновременно сложными и многогранными. Первичный триггерный (провоцирующий) фактор активизирует различные события сигнализации, такие как воспаление, окисление, апоптоз, нарушения нейрогенеза и синаптической пластичности, которые в конечном итоге приводят к структурным и функциональным изменениям в нейронах. Эти изменения в конечном итоге проявляются как ненормальная (патологическая) возбудимость нейронов и спонтанные эпилептические приступы.

двух повторных атипичных фебрильных приступов, с формированием волнообразного течения медиобазальной височной эпилепсии после латентного периода («светлого промежутка») в течение 12 лет (с 15-летнего возраста), с развитием фармакорезистентности приступов к противоэпилептическим препаратам 1-го и 2-го поколения в моно- и политерапии в течение 10 лет (к 25-летнему возрасту).

Заключение

МВС представляет собой состояние, для которого характерны мультифакторность природы заболевания, уникальность в развитии патологических изменений и неразрывная связь с фебрильными приступами. Важна настороженность врачей общей практики, педиатров и детских неврологов к проблеме запуска развития МВС после атипичных фебрильных приступов [28] и применение современных высокоинформативных нейрорадиологических методов для диагностики МВС [18], что во многом определяет тактику медикаментозного и немедикаментозного, в том числе нейрохирургического, лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. ILAE report. Commission on terminology and classification. *Epilepsia*. 2001; 42 (6): 796–803.
2. Шнайдер Н.А., Шаповалова Е.А., Дмитренко Д.В. и др. Эпидемиология детской эпилепсии. *Сибирское медицинское обозрение*. 2012; 74 (2): 44–50.
3. Мухин К.Ю. Височная эпилепсия. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2000; 100 (9): 48–57.
4. Гатауллина С.Х., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Мезиальный височный склероз и его роль в развитии палеокортикальной височной эпилепсии (обзор литературы). *Русский журнал детской неврологии*. 2008; 3 (3): 31–40.
5. Eid T., Brines M.L., Cerami A. et al. Increased expression of erythropoietin receptor on blood vessels in the human epileptogenic hippocampus with sclerosis. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2004; 63 (1): 73–83.
6. Beaumanoir A., Roger J. Historical notes: from psychomotor to limbic seizures. In: Avanzini G., Beaumanoir A., Mira L. *Limbic Seizures in Children*. Milan: John Libbey, 2001; 8: 1–6.
7. Bender R.A., Dube C., Gonzalez-Vega R. et al. Mossy fiber plasticity and enhanced hippocampal excitability, without hippocampal cell loss or altered neurogenesis, in an animal model of prolonged febrile seizures. *Hippocampus*. 2003; 13 (3): 399–412.
8. Bocki C., Robitaillic Y., Diadori P. et al. The pathological basis of TLE in childhood. *Neurology*. 2003; 60(2): 162–3.
9. Joels M. Functional actions of corticosteroids in the hippocampus. *Eur J Pharmacol*. 2008; 583 (2–3): 312–21.

10. Garcia-Segura L.M. Hormones and brain plasticity. 2009. Oxford University Press USA. ISBN 978-0-19-532661-1.
11. Sloviter R.S. The neurobiology of temporal lobe epilepsy: too much information, not enough knowledge. *C R Biol.* 2005; 328 (2): 143–53.
12. Hall B.C., Long C.E., Schnabel K.C. et al. Human Herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complication and reactivation. *The New England Journal of Medicine.* 1994; 331 (7): 432–8.
13. Hamelin S., Pallud J., Haussler U. et al. Modifications of hippocampal epileptogenesis by prolonged hyperthermic seizures in the immature mouse. *Epilepsia.* 2005; 46 (8): 105–7.
14. Hetherington H., Kenneth P. Vives, Kuzniecky R. I. et al. Thalamic and hippocampal injury in TLE by NAA spectroscopic imaging *Epilepsia.* 2005; 46 (8): 107–8.
15. Kobayashi E., Lopes-Cendes I., Sousa S.C. et al. Seizure outcome and hippocampal atrophy in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 2001; 56 (2): 166–72.
16. Lerner-Nationali M., Rigau V., Crespel A. et al. Neo-vascularisation of the hippocampus in adult MTLE patients: evidens for angiogenic processes. *Epilepsia.* 2005; 46 (6): 276–8.
17. Mathern G.W., Babb T.L., Leite J.P. et al. The pathogenic and progressive features of chronic human hippocampal epilepsy. *Epilepsy Res.* 1996; 26 (1): 151–61.
18. Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Батухтин Е.Н., Молгачев А.А. Современные методы нейровизуализации в диагностике эпилепсии. Красноярск, 2007: 102 с.
19. Ng Y.T., McGregor A.L., Duane D.C., et al. Childhood Mesial Temporal Sclerosis. *J Child Neurology.* 2006; 21 (6): 512–7.
20. Neumann M., Sampathu D.M., Kwong L.K. et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science.* 2006; 314(5796): 130–3.
21. Mikaeloff Y., Jambaqui I., Hertz-Pannier L. et al. Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC): a pseudoencephalitis. *Epilepsy Res.* 2006; 69(1): 67–79.
22. Берснев В.П., Степанова Т.С., Зотов Ю.В. и др. Клинико-нейродинамические аспекты хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии. *Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова.* 2004; 4: 11–8.
23. Деконенко Е.П., Леонтьева И.Я., Мартыненко И.Н. и др. Рецидивирующий герпетический энцефалит у детей: описание случая и обзор литературы. *Невролог. журн.* 2008; 13 (5): 19–25.
24. Шнайдер Н.А., Панина Ю.С., Дмитренко Д.В. и соавт. Паринфекционный лимбический энцефалит, ассоциированный с вирусами *Herpes viridae*. *Проблемы женского здоровья.* 2014; 9 (1): 58–69.
25. Nelson P. et al. Hippocampal sclerosis in advanced age: clinical and pathological features. *Brain.* 2011; 134 (5): 1506–18.
26. Oliva M., Berkovic S.F., Petrou S. Sodium channels and the neurobiology of epilepsy. *Epilepsia.* 2012; 53(11): 1849–59.
27. Donati D., Akhyani N. et al. Detection of human herpesvirus-6 in mesial TLE surgical brain resections. *Neurology.* 2003; 61 (10): 1405–11.
28. Строганова М.А., Шнайдер Н.А., Мартынова Г.П., Дюжакова А.В. Фебрильные приступы у детей. *Справочник врача общей практики.* 2014; 12: 47–55.
29. Reddy DS Role of hormones and neurosteroids in epileptogenesis. *Front Cell Neurosci.* 2013;7:115.

References

1. ILAE report. Commission on terminology and classification. *Epilepsia.* 2001; 42 (6): 796–803.
2. Shnayder N.A., Shapovalova E.A., Dmitrenko D.V. et al. Epidemiology of child epilepsy. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2012; 74 (2): 44–50.
3. Mukhin K.Yu. Temporal lobe epilepsy. *J Neurology Psychiatry.* 2000; 100 (9): 48–57.
4. Gataullina S.H., Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Mesial temporal sclerosis and its role in development of paleocortical temporal lobe epilepsy (a review). *Russian Journal of Child Neurology.* 2008; 3 (3): 31–40.
5. Eid T., Brines M.L., Cerami A. et al. Increased expression of erythropoietin receptor on blood vessels in the human epileptogenic hippocampus with sclerosis. *J Neuropathol. Exp. Neurol.* 2004; 63 (1): 73–83.
6. Beaumanoir A., Roger J. Historical notes: from psychomotor to limbic seizures. In: Avanzini G., Beaumanoir A., Mira L. *Limbic Seizures in Children.* Milan: John Libbey, 2001; 8: 1–6.
7. Bender R.A., Dube C., Gonzalez-Vega R. et al. Mossy fiber plasticity and enhanced hippocampal excitability, without hippocampal cell loss or altered neurogenesis, in an animal model of prolonged febrile seizures. *Hippocampus.* 2003; 13 (3): 399–412.
8. Bocti C., Robitaille Y., Diadori P. et al. The pathological basis of TLE in childhood. *Neurology.* 2003; 60(2): 162–3.
9. Joels M. Functional actions of corticosteroids in the hippocampus. *Eur J Pharmacol.* 2008; 583 (2–3): 312–21.
10. Garcia-Segura L.M. Hormones and brain plasticity. 2009. Oxford University Press USA. ISBN 978-0-19-532661-1.
11. Sloviter R.S. The neurobiology of temporal lobe epilepsy: too much information, not enough knowledge. *C R Biol.* 2005; 328 (2): 143–53.
12. Hall B.C., Long C.E., Schnabel K.C. et al. Human Herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complication and reactivation. *The New England Journal of Medicine.* 1994; 331 (7): 432–8.
13. Hamelin S., Pallud J., Haussler U. et al. Modifications of hippocampal epileptogenesis by prolonged hyperthermic seizures in the immature mouse. *Epilepsia.* 2005; 46 (8): 105–7.
14. Hetherington H., Kenneth P. Vives, Kuzniecky R. I. et al. Thalamic and hippocampal injury in TLE by NAA spectroscopic imaging *Epilepsia.* 2005; 46 (8): 107–8.

15. Kobayashi E., Lopes-Cendes I., Sousa S.C. et al. Seizure outcome and hippocampal atrophy in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2001; 56 (2): 166–72.
16. Lerner-Nationali M., Rigau V., Crespel A. et al. Neo-vascularisation of the hippocampus in adult MTLE patients: evidens for angiogenic processes. *Epilepsia*. 2005; 46 (6): 276–8.
17. Mathern G.W., Babb T.L., Leite J.P. et al. The pathogenic and progressive features of chronic human hippocampal epilepsy. *Epilepsy Res*. 1996; 26 (1): 151–61.
18. Shnayder N.A., Dmitrenko D.V., Batukhtin E.N., Molgachev A.A. Modern methods of neuroimaging in diagnosis of epilepsy. *Krasnoyarsk*, 2007: 102.
19. Ng Y.T., McGregor A.L., Duane D.C., et al. Childhood Mesial Temporal Sclerosis. *J Child Neurology*. 2006; 21 (6): 512–7.
20. Neumann M., Sampathu D.M., Kwong L.K. et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science*. 2006; 314(5796): 130–3.
21. Mikaeloff Y., Jambaqui I., Hertz-Pannier L. et al. Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC): a pseudoencephalitis. *Epilepsy Res*. 2006; 69(1): 67–79.
22. Bersnev V.P., Stepanova T.S., Zotov Yu.V. et al. Clinical and neurophysiological aspects of surgical treatment of pharmacoresistant epilepsy. *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S.S. Korsakova*. 2004; 104(4): 11–8.
23. Dekonenko E.P., Leontieva I.Ya., Martinenko I.N. et al. Recurrent herpetic encephalitis in children: a case report and literature review. *Neurological journal*. 2008; 13 (5): 19–25.
24. Shnayder N.A., Panina Yu.S., Dimitrenko D.V. et al. Parainfectious limbic encephalitis associated with Herpes viridae viruses. *Problems of women health*. 2014; 9 (1): 58–69.
25. Nelson P. et al. Hippocampal sclerosis in advanced age: clinical and pathological features. *Brain*. 2011; 134 (5): 1506–18.
26. Oliva M., Berkovic S.F., Petrou S. Sodium channels and the neurobiology of epilepsy. *Epilepsia*. 2012; 53(11): 1849–1859.
27. Donati D., Akhyani N., Fogdell-Hahn A. et al. Detection of human herpesvirus-6 in mesial TLE surgical brain resections. *Neurology*. 2003; 61 (10): 1405–11.
28. Stroganova M.A., Shnayder N.A., Martynova G.P., Diuzhakova A.V. Febrile seizures in children. *Directory general practitioner* 2014; 12: 47–55.
29. Reddy D.S. Role of hormones and neurosteroids in epileptogenesis. *Front Cell Neurosci*. 2013; 7: 115.

Статья поступила 01.11.2014. Принята к печати 02.03.2015.