

Кафедра неврологии и нейрохирургии ИИФ

Инфекционные процессы головного мозга в основе резистентных эпилепсии – современные подходы к диагностике и лечению

профессор д.м.н. Воронкова К.В.,
ассистент к.м.н. Шевченко А.В.

- Одной из причин симптоматических эпилепсий, резистентных к проводимой антиэпилептической терапии являются недиагностированные хронические энцефалиты и медленные инфекции, клиническая картина которых в последние годы значительно модифицировалась (чаще стали встречаться латентные и стертые формы)
- На сегодняшний день установлено большое значение аутоиммунных процессов в реактивности ЦНС, по данным ряда авторов в той или иной степени вовлечение аутоиммунных механизмов в течение хронических и медленных НИ происходит почти в 100% случаев (так, при хроническом очаговом энцефалите Расмуссена доказан аутоиммунный генез заболевания - образование антиглутаматных аутоантител).

Энцефалит - заболевание головного мозга воспалительного характера с развитием инфекционного или инфекционно-аллергического процесса, обусловленного вирусами (чаще), бактериями, прионами, а также формой с неизвестным возбудителем (А.С. Петрухин, 2008).

- 75% энцефалитов возникают в детском возрасте. Вирусные энцефалиты у детей имеют мультифакториальную природу с наследственной предрасположенностью со стороны генов иммунного регулирования человека HLA класса II.
- Верифицировать возбудителя удаётся лишь в 70% случаев (ПЦР, ИФА, ВИ на животных).
- Летальность высокая - 10-20%.

Классификация

В связи с сложностью классификации энцефалитов по этиологии принято делить энцефалиты по механизму повреждающего действия на мозговую оболочку на:

- Первичные энцефалиты (клещевой, герпетический, эпидемический Экономо)
- Вторичные энцефалиты (при экзантемных инфекциях: корь, краснуха, ветряная оспа; поствакцинальные)

Общепризнанным является также деление на:

- Вирусные
- Микробные

А также на формы:

- С известным возбудителем
- С неизвестным возбудителем

Анатомическое деление:

- Менингоэнцефалиты
- Энцефаломиелиты и проч.

По форме поражения вещества головного мозга на:

- Полиоэнцефалиты
- Лейкоэнцефалиты
- Панэнцефалиты

По числу болеющих:

- Эпидемические
- Спорадические

Определение первичных и вторичных энцефалитов

Первичные энцефалиты - механизм воздействия- непосредственное повреждение вирусом нейронов, эндотелия сосудов и оболочек мозга, приводящее к некротическому (энцефалокластическому) повреждению мозга.

Вторичные энцефалиты - поражение мозга опосредованно и проявляется через аутоиммунную атаку миелинизированных структур мозга, эндотелия сосудов, нейроглии, развитием острой периваскуляр демиелинизации.



К вопросам классификации энцефалитов

- **НИ, которые могут принимать хроническое течение:** клещевой (весенне-летний) энцефалит, эпидемический (Экономо), японский (комариный), энцефалит при ВИЧ-инфекции, кори, краснухе, паротите, ветряной оспе, лимфоцитарный хориоменингит и др.
- **Медленные НИ:** подострый склерозирующий панэнцефалит, рассеянный склероз, куру, скрепи, болезнь Крейтцфельда-Якоба, амиотрофический лейкоспонгиоз (вызываются прионами), висну, алеутскую болезнь норок и др.

Течение нейроинфекций

Острые инфекции имеют обычно бурное начало, возникающую на 2-3 день выраженную неврологическую симптоматику, положительную динамику через 1-2 месяца либо в тяжелых случаях летальный исход.

При хронической инфекции наблюдается персистенция микроорганизма, чаще вируса, с одним или несколькими симптомами заболевания, развитием патологического процесса с периодами обострений и ремиссий.

Латентная инфекция характеризуется сохранением агента в организме без выработки инфекционных частиц или с репродукцией и выделением возбудителя во внешнюю среду.

Медленная инфекция - персистенция агента, при которой имеет место многомесячный или многолетний инкубационный период, а после него медленно, но неуклонно развиваются симптомы заболевания, всегда заканчивающегося летально.

Особенности течения НИ

Особенности течения инфекций в ЦНС определяются иммунологической "привилегированностью", анатомической обособленностью мозга, в частности:

- в возможности местного синтеза специфических иммуноглобулинов, цитокинов и комплемента
- в наличии специфических рецепторов на клетках мозга к ряду микроорганизмов
- в большом значении аутоиммунных процессов в реактивности ЦНС
- в склонности к персистенции возбудителей различных классов (преимущественно вирусов)

На сегодняшний день установлено, что **элементы иммунного ответа, связанные с течением аллергии, вносят важный вклад в патогенез аутоиммунных заболеваний** (Pedotti R., De Voss J.J., Steinman L., Galli S.J. 2003).

Иммунологические эффекторныe механизмы и медиаторы, классически связанные с Т-хелпер2 ответом, также принимают участие в патогенезе экспериментального аутоиммунного энцефалита и РС, т.е. заболеваний, которые являются классическими примерами Т-хелпер1-опосредованных аутоиммунных болезней.

Практический выход этих данных: медиаторы и механизмы аллергических процессов, в том числе, могут представлять собой мишени для лечения аутоиммунных заболеваний.

Иммунологические методы исследования при энцефалитах

- Уровень иммуноглобулинов G, A, M, E
- ЦИК (циркулирующие иммунные комплексы)
- Иммунофенотипирование лимфоцитов
- Комплементы C3, C4
- Антифосфолипидные антитела
- Аутоантитела к ДНК, антинуклеарные антитела;
- Серологическое типирование HLA
- ПЦР HLA- генотипирования
- Исследование на антиганглиозидные аутоантитела IgM и IgG (асиало-GM1, GM1, GM1b, GQ1b, GD1b) при вовлечении периферической нервной системы
- Toll-like рецепторы TLR3, TLR9 – специфичные для вирусных РНК, TLR2, TLR4, TLR5, TLR7 – для микробных компонентов

Клещевой энцефалит – хронизация

Ежегодно в России регистрируется более 1000 случаев клещевого энцефалита.

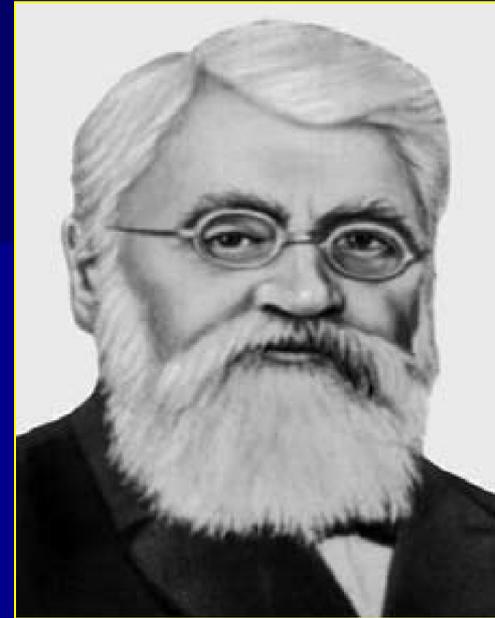
Хронический период КЭ может сочетать синдром хронического подострого полиомиелита - клинически проявляется нарастающими атрофическими парезами конечностей, преимущественно верхних.

Основной клинической формой хронического периода заболевания является кожевниковская эпилепсия, описанная почти за 40 лет до появления первых работ по КЭ.

Эпилепсия Кожевникова

Эпилепсия Кожевникова (ЭК) представляет полиэтиологичное заболевание, проявляющееся симптомокомплексом:

облигатным является постоянный миоклонус, обычно сочетающийся с фокальными моторными, вторично-генерализованными эпилептическими приступами и очаговыми неврологическими симптомами



Синонимы: Кожевниковская эпилепсия, epilepsia partialis (sive corticalis) continua, polyclonia epileptoides continua, синдром Кожевникова

В 1894 году российским неврологом профессором Алексеем Яковлевичем Кожевниковым впервые в мире была описана Epilepsia partialis continua. Н.Ф.Филатов предложил название ЭК, в 40-х г.г. была показана связь с клещевым энцефалитом

Эпилепсия Кожевникова

«...сочетание генерализованных эпилептических приступов с постоянными клоническими судорогами в строго определенных частях тела. Из этих постоянных судорог развивались: типичные джексоновские припадки в одной половине тела и вышеупомянутые общие припадки, развивавшиеся также по джексоновскому типу...»

Отечественные учёные указывали на

Этиология ЭК (Walker & Shorvon в 1996 г.)

- **Церебральные неоплазмы:** метастазы, астроцитомы, олигодендроглиома, карциноматоз
- **Кортикальные дисплазии**
- **Инфекционные поражения мозга с масс-эффектом:** абсцесс, туберкулома, гумма
- **Энцефалиты:** русский весенне-летний клещевой энцефалит, хронический энцефалит Расмуссена, вирусные энцефалиты, менингоэнцефалиты, цистицеркоз, гранулематозное заболевание, митохондриальные цитопатии
- **Сосудистые поражения мозга:** артериосклероз, эмболия, кортикальный венозный тромбоз, внутримозговое кровоизлияние
- **Травматическое поражение мозга:** посттравматическая киста, субдуральная гематома, эпидуральная гематома, внутримозговая гематома
- **Поражение головного мозга, вызванное лекарственными препаратами:** пенициллин, азлоциллин, цефотаксим, метризамид
- **Идиопатическая ЭК**

Клещевой энцефалит

В последние годы течение клещевого энцефалита претерпело изменения:

- Относительно редко стали наблюдаться тяжелые клинические формы острого периода
- Вектор тяжести КЭ с «Запада на Восток» изменился – тяжёлые формы встречаются и ближе к Европе
- В то же время кажущаяся доброкачественность острого периода или даже его отсутствие не исключает развития в дальнейшем кожевниковской эпилепсии и атрофических параличей
- **Стертая** форма классически характеризуется непродолжительной (2-4 суток) лихорадкой, отсутствием неврологической симптоматики, тахикардией, иногда артериальной гипертензией – все перечисленные симптомы могут отсутствовать при **субклинических вариантах заболевания**

Диагностика в остром периоде КЭ

1. Эпиданамнез: наличие места укуса или потребление сырого молока
2. Особенности клинического течения
3. Серологическое исследование (выявление АТ к вирусу КЭ методом ИФА). Определение уровня антител к вирусу КЭ в парных сыворотках крови и ЦСЖ. Реакции РСК, РТГА, РПГА, РИ
Диагностическим является нарастание титра АТ в 4 раза

Диагностика в хроническом периоде КЭ

1. Данные анамнеза
2. Клиническая картина
3. МРТ: диффузные корково-подкорковые атрофические изменения со вторичной вендрикуломегалией, стационарный характер нарушений
4. ЭЭГ – диагностика эпилепсии
5. Лабораторные исследования (ЦСЖ): повышение титра антител к белкам вируса КЭ

Лечение и профилактика КЭ

- Для **специфического лечения** применяют противозэнцефалитный донорский иммуноглобулин (в/м по 3—6 мл 1 раз в сутки 3 дня подряд, при тяжелом течении разовую дозу можно увеличить до 10—12 мл и вводить препарат внутривенно)
- Применяют защитные комбинезоны, обувь, репелленты
- Осмотры с удалением и уничтожением обнаруженных клещей - **снятых клещей не рекомендуется раздавливать пальцами, так как вирус раздавленного клеща может попасть на ранку или трещину кожи**
- В случае обнаружения присосавшихся клещей после их удаления применяют специфический донорский иммуноглобулин
- **Специфическая профилактика** проводится по эпидемическим показаниям за 1—1,5 месяца до сезона активности клещей – вакцинация, используют инактивированную или живую аттенуированную вакцину
- **Неспецифическая профилактика** - борьба с иксодовыми клещами, средства индивидуальной защиты при походе в лес

Терапия Кожевниковской эпилепсии

Антэпилептическая терапия:

- вальпроат 1000-2500 мг/сутки (30-80мг/кг)
- топирамат 75-400 мг/сутки (4-10 мг/кг/сутки)
- леветирацетам 1000-4000 мг/сутки (30-700 мг/кг/сутки)
- барбитураты: фенобарбитал (2-5 мг/кг/сутки), гексамидин (10-15 мг/кг/сутки), бензонал (5-8 мг/кг/сутки)
- рациональные комбинации: VPA+LEV, VPA+TPM, TPM+LEV
- клобазам 5-30 мг/сутки (0,5-1 мг/кг/сутки) – в комбинации с VPA, PNB
- клоназепам 1 мг/кг/сутки и диазепам – при серийном и статусном течении
- прегабалин (лирика) 300-600 мг/сутки
- карбамазепин, окскарбазепин, ламотриджин – с осторожностью
- пирацетам в дозе до 1 мг/кг/сут (максимум 40г) при внутривенном капельном введении (10-20 инфузий на курс) (Мухин К.Ю. с соавт., 2006).

Лирика (прегабалин): применение в клинической практике

Показания

- В качестве вспомогательного средства у взрослых с парциальными судорогами, сопровождающимися или не сопровождающимися вторичной генерализацией

Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата
- Детский и подростковый возраст до 17 лет включительно (нет данных по применению)

Побочные эффекты

- Наиболее частые побочные эффекты головокружение и сонливость

Лирика (прегабалин): снижает частоту приступов более, чем на 60% на 1-ой неделе лечения, эффект сохраняется более 2,5 лет



Лирика (прегабалин): благоприятный фармакологический профиль

ПАРАМЕТР	ПРЕГАБАЛИН	КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
Всасывание	$T_{\max} \leq 1$ часа	Быстрое достижение высокой концентрации препарата в плазме
Фармакокинетика	Линейная фармакокинетика	Дозозависимое усиление клинического ответа
Время полувыведения	6,3 часа	Прием препарата 2 раза в сутки, поддержание постоянной концентрации препарата
Достижение равновесного состояния	24-28 часов	Быстрая коррекция дозы, минимальный период титрования
Связывание с белками	Отсутствует	Отсутствие лекарственных взаимодействий
Метаболизм в печени	Практически отсутствует (< 2 %)	Отсутствие гепатотоксического действия
Выделение почками	98% препарата в неизменном виде	Необходим подбор дозы при почечной недостаточности

Воробьева О.В. Эффективность новейшего антиконвульсанта прегабалина (Лирика) в терапии рефрактерной парциальной эпилепсии. Лечение нервных болезней 2007, стр. 21-26.

Brockbrader et al. AES 2001.

Терапия Кожевниковской эпилепсии

Лечение основного заболевания:

- хирургическое лечение
- сосудистая терапия
- нейропротекторная терапия
- иммуномодуляторы
- иммуносупрессоры
- стероидные гормоны
- противовирусные препараты
- специфическая антибиотикотерапия (абсцесс, туберкулома, гумма)
- метаболическая терапия

Прогноз: неблагоприятный - прогрессирование, инвалидизация, летальный исход

Нейропротекторные механизмы у различных препаратов

- *Изменение метаболизма ряда нейромедиаторов и их способности к взаимодействию с мембранными рецепторами (акатинол, семакс, АЭП)*
- *Нейротрофический и нейромодуляторный эффекты (гидролизаты мозга: кортексин, церебролизин, церебролизат, эпиталамин, гидролизаты крови: актовегин, солкосерил; тималин, глиатилин, инстенон)*
- *Непосредственная активация энергопродуктивных процессов в нейронах (цитохром, цитомак, фосфобион и его аналоги, демифосфан)*
- *Антиоксидантная активность, удаление свободных радикалов (витамин Е/токоферол, бемитил, глиатилин, кортексин, препараты содержащие селен, глицин)*
- *Снижение потребности нейронов в кислороде в условиях гипоксии. Повышение устойчивости нейрона к гипоксии (олифен, АЭП)*

Нарушения высших психических функций в исходе энцефалита, вирус которого передаётся клещём

- Ещё в 1957 г. Feemster R.F. отметил в исходе КЭ – нарушения интеллекта, эпилепсию и нарушения в эмоционально-личностной сфере
- Подобные нарушения в исходе КЭ отмечены у детей и взрослых, старше 55 лет, пациентов (Lawton A.N. et al., 1966)
- У детей отмечались нарушения от лёгких – нарушения кратковременной памяти, дефицит внимания, гиперактивность, др. поведенческие нарушения (McJunkin J.E. et al., 2001) до более тяжёлых нарушений интеллекта и поведения
- Необходимо проводить соответствующую коррекцию нарушений

Терапия когнитивных расстройств

- Основное направление лечения - **компенсаторная терапия** - коррекция холинергического дефицита.
- Другое направление - применение **антагонистов NMDA-рецепторов к глутамату**.
- В составе комплексной терапии оправдано применение нейропротекторов, способствующей повышению жизнеспособности нейронов и нейрональной пластичности, а также ноотропной терапии, усиливающей метаболическую активность нейронов. Применяется также вазоактивная терапия; витаминотерапия; дофаминергические препараты; противовоспалительная терапия; гормональная терапия (эстроген).

Опыт кафедры

- Обследовано 7 пациентов с ЭК на фоне весенне-летнего КЭ (Кваскова Н.Е. с соавт., 2006)
- **Возраст дебюта** заболевания при ЭК варьировал от 4 до 14 лет (средний возраст – 7,6 лет)
- Миоклонические приступы отмечены в 100% случаев, фокальные моторные приступы – в 4 случаях, вторично-генерализованные – в 3
- **В неврологическом статусе:** гемипарез в 4 случаях, монопарез руки – 2 случая, монопарез нижней конечности – 1 случай, в 2 случаях отмечались выраженные нарушения речи
- Региональная **эпилептиформная активность на ЭЭГ** зарегистрирована в 100% случаев
- диффузная эпилептиформная активность – у 2 пациентов
- Изменения на **МРТ** представлены диффузной кортикально-субкортикальной атрофией

Клинический пример

Больной Е.Р., 7 лет. Диагноз: Хронический клещевой энцефалит. Симптоматическая фокальная эпилепсия.

Кожевниковская форма. Правосторонний гемипарез

Укус клеща 26 мая 2002 г (Место проживания Кемерово, Сибирь)

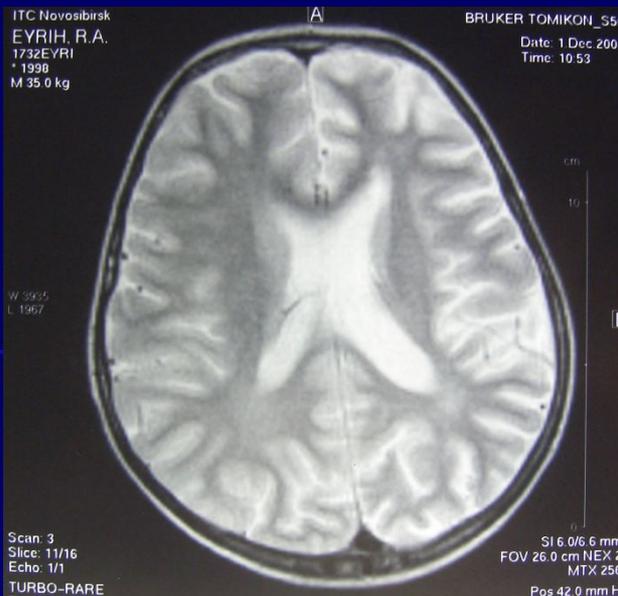
Первый приступ 1 августа 2002 г – фокальный моторный приступ в правой ноге с постприступным парезом

В сентябре 2002 – продолженный миоклонус в правой руке, фокальный приступ в правой ноге с восходящим Джексоновским маршем (3-16 раз в день)

В настоящее время отмечаются следующие приступы:

- продолженный миоклонус в правой руке и правой половине лица
- фокальные приступы с Джексоновским маршем
- фокальные тонические приступы в правой руке
- Версивные приступы с поворотом головы вправо
- Вторично-генерализованные приступы

Терапия без эффекта: VPA, CBZ, BZR, PHT в комбинациях.



ITC Novosibirsk
EYRIH, R.A.
1732EYRI
* 1998
M 35.0 kg

BRUKER TOMIKON_S50
Date: 1 Dec 2003
Time: 10:53

SI 6.0/6.6 mm
FOV 26.0 cm NEX 2
MTX 256

Scan: 3
Slice: 11/16
Echo: 1/1

TURBO-RARE
TR: 3440.4 ms
TE: 92.0 ms

W 3935
L 1967

Pos 42.0 mm H
HEAD: 1
Turbo-RARE-T2: 3: 1



ITC Novosibirsk
EYRIH, R.A.
1732EYRI
* 1998
M 35.0 kg

BRUKER TOMIKON_S50
Date: 1 Dec 2003
Time: 10:53

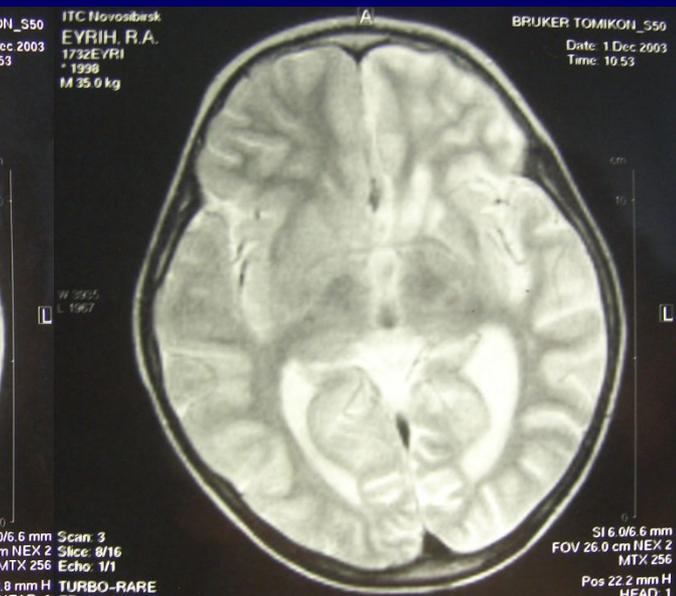
SI 6.0/6.6 mm
FOV 26.0 cm NEX 2
MTX 256

Scan: 3
Slice: 8/16
Echo: 1/1

TURBO-RARE
TR: 3440.4 ms
TE: 92.0 ms

W 3935
L 1967

Pos 28.8 mm H
HEAD: 1
Turbo-RARE-T2: 3: 1



ITC Novosibirsk
EYRIH, R.A.
1732EYRI
* 1998
M 35.0 kg

BRUKER TOMIKON_S50
Date: 1 Dec 2003
Time: 10:53

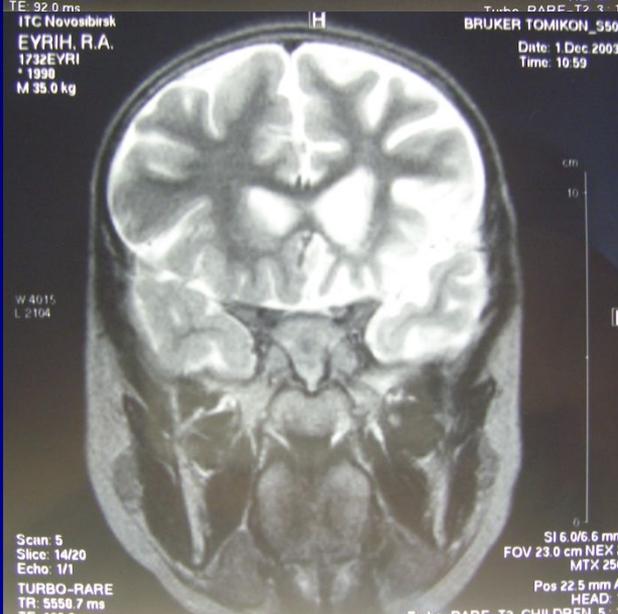
SI 6.0/6.6 mm
FOV 26.0 cm NEX 2
MTX 256

Scan: 3
Slice: 8/16
Echo: 1/1

TURBO-RARE
TR: 3440.4 ms
TE: 92.0 ms

W 3935
L 1967

Pos 22.2 mm H
HEAD: 1
Turbo-RARE-T2: 3: 1



ITC Novosibirsk
EYRIH, R.A.
1732EYRI
* 1998
M 35.0 kg

BRUKER TOMIKON_S50
Date: 1 Dec 2003
Time: 10:59

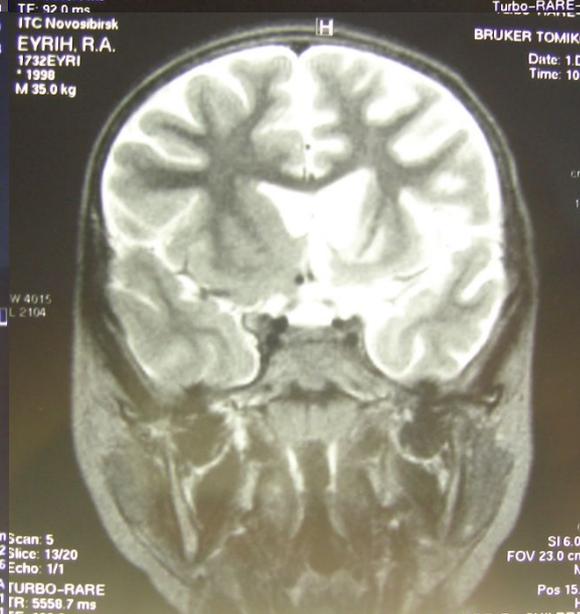
SI 6.0/6.6 mm
FOV 23.0 cm NEX 2
MTX 256

Scan: 5
Slice: 14/20
Echo: 1/1

TURBO-RARE
TR: 5558.7 ms
TE: 120.0 ms

W 4015
L 2104

Pos 22.5 mm A
HEAD: 1
Turbo-RARE-T2-CHILDREN: 5: 1



ITC Novosibirsk
EYRIH, R.A.
1732EYRI
* 1998
M 35.0 kg

BRUKER TOMIKON_S50
Date: 1 Dec 2003
Time: 10:59

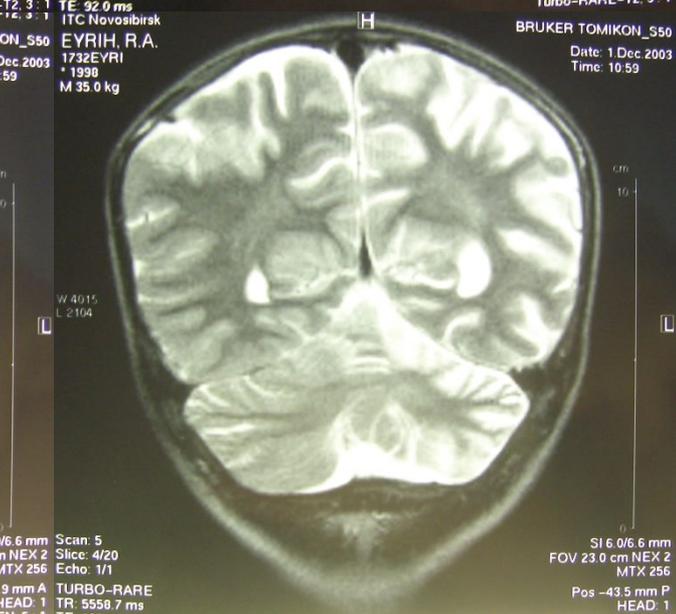
SI 6.0/6.6 mm
FOV 23.0 cm NEX 2
MTX 256

Scan: 5
Slice: 13/20
Echo: 1/1

TURBO-RARE
TR: 5558.7 ms
TE: 120.0 ms

W 4015
L 2104

Pos 15.9 mm A
HEAD: 1
Turbo-RARE-T2-CHILDREN: 5: 1



ITC Novosibirsk
EYRIH, R.A.
1732EYRI
* 1998
M 35.0 kg

BRUKER TOMIKON_S50
Date: 1 Dec 2003
Time: 10:59

SI 6.0/6.6 mm
FOV 23.0 cm NEX 2
MTX 256

Scan: 5
Slice: 4/20
Echo: 1/1

TURBO-RARE
TR: 5558.7 ms
TE: 120.0 ms

W 4015
L 2104

Pos -43.5 mm P
HEAD: 1
Turbo-RARE-T2-CHILDREN: 5: 1

Больной Е.Р., 7 лет. МРТ: Левосторонняя церебральная гемиатрофия



Пациент Е.Р., 7 лет. ЭЭГ пробуждения: Разряды комплексов острая-медленная волна из левой лобной области, локальные с эффектом SBS, отмечаются миографические артефакты в лобных отведениях от правого полушария за счёт миоклоний лицевой мускулатуры



Пациент Е.Р., 7 лет. ЭЭГ сна: Разряды в левой лобной области со склонностью к диффузному распространению

Энцефалит Расмуссена

Хронический прогрессирующий очаговый энцефалит - хроническое заболевание головного мозга, проявляющееся фокальными моторными, миоклоническими, вторично-генерализованными приступами в сочетании с гемипарезом и др. очаговой неврологической симптоматикой.

Заболевание впервые было описано в 1958 году.

T. Rasmussen, J. Olszewski и D. Lloyd-Smith, однако лишь в последние годы было выделено как самостоятельный синдром.

Авторы наблюдали 51 больных, подробно описали клинику подострого очагового энцефалита, кардинальным признаком которого была **эпилепсия Кожевникова**.

Энцефалит Расмуссена

J. Vancaud и соавт. в 1992 году выделили три стадии клинического течения энцефалита Расмуссена:

I стадия характеризуется фокальными моторными приступами, нередко с вторичной генерализацией, присоединением миоклонических приступов и наличием постприступного моторного дефицита, отмечается нарастание частоты приступов

Во **II стадии** происходит постепенное ухудшение моторных и нейропсихических функций и появляется перманентный гемипарез, могут также наблюдаться гемианопсия (у 49%), нарушение чувствительности по проводниковому типу (у 29%), дизартрия (у 23%), дисфазия (у 18%), нарушение поведения (у 17%)

III стадия наступает спустя 6 месяцев - 10 лет и характеризуется стабилизацией течения, а в ряде случаев уменьшением частоты эпилептических приступов и выраженности моторного дефицита, возможны нейроэндокринные расстройства (Калинина Л.В., 1996)

Диагностические критерии энцефалита Расмуссена (С.G.Vien, 2005)

● А:

1. Фокальные приступы (с/без эпилепсии Кожевникова) + односторонний кортикальный дефицит
2. ЭЭГ. Латерализованное по одной гемисфере замедление с эпилептиформной активностью или без неё. ЭЭГ-паттерны фокальных приступов.
3. МРТ. Фокальная корковая атрофия в одной гемисфере в сочетании с : гиперинтенсивным сигналом от серого или белого вещества в режимах T2/FLAIR или гиперинтенсивным сигналом или атрофией ипсилатеральной головки хвостатого ядра.

● В:

1. Эпилепсия Кожевникова или нарастающий односторонний кортикальный дефицит.
2. МРТ. Нарастающая фокальная корковая атрофия в одной гемисфере.
3. Гистопатология: Критерий подтверждения: признаки энцефалита с преобладанием Т-клеток, активацией микроглии (в большинстве случаев – формирование узелков) и реактивным астроглиозом; Критерий исключения: большое количество паренхимальных макрофагов, В-клеток или плазмменных клеток, а также включений частиц вирусов.

Энцефалит Расмуссена

ЭЭГ – в развёрнутой стадии выявляет нарушения в 100% случаев

Наблюдается прогрессирующее замедление основной активности фона в сочетании с появлением продолженного регионального замедления (обычно в лобно-височных отведениях)

Определяется продолженная пик-волновая активность, возникающая латерализованно от поражённой гемисферы. По мере прогрессирования эпилептиформная активность возникает диффузно.

Энцефалит Расмуссена

- Патологический процесс может распространяться на ствол мозга, полушария мозжечка, а также захватывать вторую гемисферу - **однако во всех случаях выявляется первичный очаг.**
- Еще в 90-х годах отмечено транзиторное увеличение белков и лимфоцитов в ЦСЖ, снижение сывороточных IgA (P.Gupta, F.Gray, J.Bancaud).
- **Иммунологический анализ: высокий уровень аутоантител к глутаматным рецепторам (анти-GluR3).**
- *По мнению К.Ю. Мухина (2008) данные лабораторных анализов существенного значения не имеют.*

Энцефалит Расмуссена

В ряде случаев заболевание может возникать на фоне нейровисцеральной формы острой перемежающейся порфирии, которая должна быть исключено во всех случаях энцефалита Расмуссена (поскольку известно, что большинство АЭП обладают порфобилиногенным эффектом и провоцируют очередную приступ порфирии).

Отличия эпилепсии Кожевникова при клещевом энцефалите и эпилепсии Расмуссена

Нозологическая форма	ЭК при клещевом энцефалите	ЭК при эпилепсии Расмуссена
География	Урал, Сибирь, Дальний Восток	повсеместно
Особенности дебюта	после перенесенного КЭ или укуса клеща	через несколько недель после ОРВИ или без видимой причины
Возраст дебюта	Любой, чаще детский и подростковый	Обычно от 1 до 14 лет. Крайне редко у взрослых
Эпилептические приступы	Миоклонус, фокальные моторные, вторично-генерализованные	Миоклонус, фокальные моторные, вторично-генерализованные, аутомоторные, изолированная аура, часто эпистатус
Неврологические симптомы	Парезы, атрофии конечностей, симптом «свисающей шеи»	Парезы, нарушения ВПФ гемианопсия, зрительная агнозия, астереогноз, дисфазия, нейроэндокринные расстройства
МРТ	Диффузные корковоподкорковые атрофические изм-ия со вторичной вентрикуломегалией, стационарный характер нарушений	Локальная атрофия кортикальной перисильвиарной области, прогрессирующая распр-ся на другие отделы по мере развития заболевания
Особенности течения и исход	Прогрессирование в течение нескольких, затем стабилизация	Неуклонно прогрессирующее течение с высоким % летальности

Энцефалит Расмуссена

Терапия: по мнению большинства авторов, наиболее эффективным методом лечения энцефалита Расмуссена является нейрохирургическое вмешательство - функциональная гемисферэктомия, которая должна быть выполнена в возможно более ранние сроки заболевания.

Частота стойкой ремиссии после этой операции составляет 23 - 52% (Rasmussen T., Andermann F.).

Альтернативное лечение: антиэпилептическая терапия (протокол терапии ЭК) иммуномодуляторы (внутривенный иммуноглобулин, интерфероны), высокие дозы пирацетама (1 мг/кг в сутки, макс. 40г), кортикостероиды (метилпреднизолон, преднизолон, дексаметазон), плазмаферез, в редких случаях, цитостатики (азатиоприн, циклофосфан), противовирусные препараты (зидовудин, ацикловир, ганцикловир).

Клинический пример

Больной П.Г., 16 лет. Диагноз: Энцефалит Расмуссена (?).

Симптоматическая лобная эпилепсия.

Жалобы: на приступы миоклонических подёргиваний в правой руке, похудание левой руки

Из анамнеза: дебют миоклоний не помнит, в 14 лет на фоне депривации сна развились 2 ГСП с предшествующими миоклониями, в дальнейшем миоклонии участились до ежедневных. На фоне приёма вальпроатов – редукция приступов (до нескольких раз в год) и активности на ЭЭГ.

Родился от 7 беременности, 5 родов на 35 нед., роды – кесарево сечение, до 1 года наблюдался с гидроцефалией (?), развивался без задержки

В неврологическом статусе: миоклонии мышц лица справа, левосторонняя гемиатрофия, выполнение координаторных проб с интенцией слева

МРТ головного мозга: региональная правосторонняя оперкулярная кортикальная атрофия

ЭЭГ: региональная эпиактивность в правом полушарии с тенденцией к диффузному распространению

ЭНМГ: нет признаков поражения периферического нейромоторного аппарата, косвенные признаки супрасегментарных нарушений регуляции движений

Клинический пример



Болезнь Лайма



- ЛБ (Лайм-боррелиоз, иксодовый боррелиоз) - распространенное природно-очаговое, бактериальное заболевание с трансмиссивным путем передачи, нередко принимающее хроническое, рецидивирующее течение и поражающее ряд систем организма.
- В 1985 г. БЛ впервые серологически верифицирована в нашей стране.
- Замедленный иммунный ответ, связанный с относительно поздней и слабовыраженной боррелемией, развитие аутоиммунных реакций и возможность внутриклеточной персистенции возбудителя.

Диагностика в остром периоде БЛ

1. Клиника
2. Выявление антител к боррелиям (нарастание титра антител через 3 недели от начала заболевания в 2 раза). *При отсутствии нарастания титра антител в динамике диагностическим является титр 1 : 40. Имеются серонегативные варианты течения болезни!* ПЦР, выявляющую ДНК ВВ в синовиальной жидкости, крови или ЦСЖ.

Диагностика в хроническом периоде БЛ

1. Данные анамнеза
2. Клиническая картина
3. МРТ/КТ: диффузные корково-подкорковые атрофические изменения со вторичной вентрикуломегалией, очаги поражения в белом веществе
4. Серологические реакции могут быть отрицательны
5. **ЦСЖ:** лимфоцитарный плеоцитоз 100-200 кл в мл, повышение белка

Неврологические, включая хронические проявления, болезни Лайма

- энцефалопатия с рассеянной органической симптоматикой, интеллектуально-мнестическим дефицитом
- менингоорадикулит
- энцефаломиелит
- паркинсонический синдром
- **симптоматическая эпилепсия**
- прогрессирующий хронический энцефаломиелит (имеет сходство с РС)
- полиневропатии, полирадикулоневропатии, мононевропатии
- олигоартрит

В последние годы нейроборрелиоз все чаще проявляется неспецифическими симптомами: длительной головной болью, быстрой утомляемостью, снижением памяти, нарушением сна, что укладывается в астенический синдром, могут доминировать симптомы псевдотумора, рассеянного склероза или психические нарушения

Латентные проявления нейроборрелиоза

Существуют латентные, клинически бессимптомные формы заболевания:

- Больные с повышенными сывороточными титрами IgG к *B.burgdorferi*, у которых полностью отсутствуют симптомы боррелиоза, но, что удивительно, в спинномозговой жидкости содержатся спирохеты.
- *Возбудитель может проникать в субарахноидальное пространство без сопутствующей воспалительной реакции со стороны менингеальных оболочек - сходные наблюдения сделаны только у больных нейросифилисом.*

Терапия хронических проявлений нейроборрелиоза

- Симптоматическая терапия неврологических нарушений (энцефалопатия с рассеянной органической симптоматикой, поражения периферической нервной системы, включая нейропатический болевой синдром, полиневропатии, когнитивные расстройства, цефалгический синдром, паркинсонический синдром и др.)
- Антибиотикотерапия (цефтриаксон, пенициллин G, цефотаксим)
- Иммунокоррекция (при необходимости)
- **симптоматическая эпилепсия** – часто резистентна к проводимой терапии

Терапия симптоматической эпилепсии при БЛ

- карбамазепин 15-35 мг/кг/сутки
- окскарбазепин (стартовая доза с 5 мг/кг/сутки, максимальная доза до 45 мг/кг/сутки)
- леветирацетам 1000-4000 мг/сутки (30-60 мг/кг/сутки)
- топирамат 75-400 мг/сутки (4-10 мг/кг/сутки)
- вальпроаты 30-70 мг/кг/сутки
- ламотриджин 100-400 мг/сутки (3-10 мг/кг/сутки)
- суксилеп 20-35 мг/кг/сут
- барбитураты: фенобарбитал (2-5 мг/кг/сутки), гексамидин (10-15 мг/кг/сутки), бензонал (5-8 мг/кг/сутки)
- дифенин 4-7 мг/кг/сутки 100-350 мг/сутки
- клобазам 5-30 мг/сутки (0,5-1 мг/кг/сутки)
- прегабалин (лирика) (300-600 мг/сутки) в составе комбинированной терапии – особенно при коморбидности развития нейропатического болевого синдрома!
- габапентин 1200-2400 мг/сутки (20-40 мг/кг/сутки)

Энцефалит Экономо

*В хронической стадии наряду с синдромом паркинсонизма и эндокринными расстройствами (адипозогенитальная дистрофия, инфантилизм, нарушение менструального цикла, ожирение или кахексии, несахарный диабет, гипертиреозидизм) нарастают **изменения характера, эмоционально-волевой сферы** (астения, апатия, адинамия могут сочетаться с психопатоподобным поведением, брадифренией, суицидальными стремлениями, эйфорией, кратковременными онейроидными картинами, затяжными галлюцинаторно-бредовыми психозами), причем, при нарастании психоорганических изменений, возникновении корсаковского синдрома, слабоумия галлюцинаторно - параноидная симптоматика тускнеет.*

Хроническая стадия может клинически проявляться также симптоматической эпилепсией, приступами патологического сна (нарколепсия) и каталексии.

Терапия хронических проявлений энцефалита Экономо

- Симптоматическая терапия неврологических нарушений (нейроэндокринных расстройств, когнитивных расстройств, паркинсонического синдрома, психоорганического синдрома и др.)
- **симптоматическая эпилепсия** – часто резистентна к проводимой терапии



Энцефалит Давсона (ПСПЭ)

Энцефалит с включениями Давсона, узелковый панэнцефалит Петте - Деринга, лейкоэнцефалит Ван-Богарта)

Впервые упоминается в работе J. Dawson (1933г.), который описал ребенка с прогрессирующим ухудшением психических функций и непроизвольными движениями, предложен термин «подострый энцефалит с тельцевыми включениями», высказано предположение, что данное заболевание является вариантом летаргического энцефалита.

Позднее - в 1939 г. P. Pette и G. Doring стали рассматривать ПСПЭ как узелковый панэнцефалит, отмечая поражение и серого, и белого вещества мозга.

6 лет спустя Van Bogart обратил внимание на выраженную демиелинизацию и глиальную пролиферацию преимущественно в белом веществе мозга и предложил термин «подострый склерозирующий лейкоэнцефалит».

J. Greenfield в 1950 г., обобщив все эти данные, представил клиническое описание болезни и предложил несколько иной термин - «подострый склерозирующий панэнцефалит».

ПСПЭ

- ПСПЭ - очень медленно протекающая форма коревого энцефалита
- Чаще всего возникает у лиц, переболевших в детстве корью (у детей, переболевших корью в раннем возрасте - до 2 лет, заболевание принимает особенно тяжелое течение, что указывает на роль незрелости иммунной системы)
- Средний инкубационный период 6-7 лет
- Риск ПСПЭ после противокоревой вакцинации снижается более чем в 10 раз (Houff, 1995)
- *В ряде случаев развивается у детей, у которых не отмечены ни заболевание корью, ни прививка*
- Чаще всего возникает в возрасте 5-15 лет, но описаны случаи до 1 года и после 30 лет
- У лиц мужского пола развивается в 2,5 раза чаще

ПСПЭ

ПСПЭ сложно диагностировать на начальных стадиях заболевания, вероятность ошибочного диагноза высока (G. Gallucci, 2001).

Ранее это заболевание считалось фатальным, в настоящее время, в связи с уточнением этиологии и появлением на фармакологическом рынке новых противовирусных и иммуномодулирующих препаратов, появилась возможность воздействовать на патологический процесс, когда воспалительные изменения еще обратимы.

В целом прогноз: неблагоприятный, у большей части больных - летальный исход в течении 3 лет от дебюта заболевания (80%), 10% больных живут дольше - некоторые до 10 лет. У 10% описано молниеносное течение, когда смерть наступает менее чем через 3 месяцев.

ПСПЭ

Антитела к вирусу кори представлены классами иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA, наибольшая часть антител в СМЖ приходится на IgG.

Ни титр антител, ни их тип не меняются в течение болезни и в процессе лечения.

При иммунологическом исследовании: снижена лимфопротлиферативная реакция на митогены и повышено содержание цитотоксичных Т-медиаторов.

Клиническая картина ПСП

Стадии ПСПЭ на основе обобщения классификаций, предложенных J. Jabbour и W. Risk и F. Haddad (2001)

- Стадия 1 характеризуется прежде всего **поведенческими и интеллектуальными изменениями**, доминируют трудности в школьном обучении и необычное поведение: неряшливость, гиперактивность, упрямство, раздражительность, агрессивность
- У некоторых пациентов отмечается **эмоциональная лабильность**, чередующаяся с периодами отчуждения или, напротив, **гиперактивность** с раздражительностью и агрессивным разрушительным поведением
 - Могут возникать умеренно выраженные **неврологические симптомы** (дизартрия, дискинезия, дистония, тремор и недифференцированные судороги)
 - *Диагноз в данной стадии устанавливается редко. Большинству пациентов ставится диагноз подростковой вегетативной дисфункции или психиатрической патологии*
 - Стадия длится от нескольких недель до нескольких месяцев

Стадия 2.

Дебютируют **судороги**: фокальные, генерализованные тонико-клонические, миоклонические

- Характерно расстройство праксиса
- Зрительные нарушения у 50% пациентов (хориоретинит)
- Развивается речевая диспраксия, псевдобульбарный синдром
- Могут появляться хореоатетоз, дискинезии, тремор, пирамидные симптомы и мозжечковая атаксия
- Продолжительность: нескольких месяцев

Стадия 3.

Больные **утрачивают способность к общению**, могут поворачивать голову или туловище к источнику звука, света или предмета

- **Постоянные миоклонии**, их частота и интенсивность нарастает
- **Вегетативная нестабильность**
- Наблюдается атрофия зрительных нервов
- *Прогрессируют психические и неврологические нарушения, свидетельствующие о декортикации и децеребрации*

Стадия 4.

- **Выраженный спастический тетрапарез**
- **Псевдобульбарный синдром**
- У некоторых пациентов **активный старт-рефлекс**
- Блуждающие движения глаз
- Мутизм
- Сохраняется **вегетативная нестабильность**
- **Частота судорог и миоклоний снижается вплоть до их полного исчезновения**
- Пациенты обычно умирают от интеркуррентных инфекций
- Наиболее частое терминальное состояние - **аспирационная пневмония**

Диагностика ПСПЭ

- **Клиническая картина (4 стадии)**
- **ЭЭГ:** характерны периодические разряды (каждые 3-8 сек) высокоамплитудных остроконечных медленных волн, чередующиеся с периодами подавления активности
- **СМЖ:** отсутствие клеток, нормальная или слегка повышенная концентрация белка, очень высокая относительная концентрация гамма-глобулинов (более 20% всего белка СМЖ), часто специфические олигоклональные иммуноглобулины
- **В сыворотке и СМЖ выявляется высокий титр противокоревых антител**
- **По данным КТ или МРТ:** множественные очаги поражения белого вещества, атрофия коры, необструктивная гидроцефалия
- **Офтальмологически:** отек диска зрительного нерва, его воспаление, атрофия зрительного нерва, хориоретинит, корковая слепота (синдром Антона). Потеря зрения может быть обусловлена повреждениями затылочных долей, ведущими к корковой слепоте

Клинический пример

Больной П.Д., 14 лет

Диагноз: Подострый склерозирующий панэнцефалит Ван-Богарта.

Правосторонний гемипарез, подкорковый синдром, псевдобульбарный синдром, симптоматическая фокальная эпилепсия с вторично-генерализованными судорожными приступами. Психоорганический синдром.

Из анамнеза: В сентябре 2007- агрессивное поведение, трудности в усвоении школьной программы.

В октябре 2007— энурез, затем во время ночного сна (приурочены к засыпанию и пробуждению) - фокальные моторные тонические приступы с уринацией, длительностью до 10 сек, до 3-4 раз за ночь. Эпилептологом ОДКП назначен вальпроат 30 мг/кг/д- приступы купированы. Однако терапия отменена, вследствие повышения уровня ЩФ крови до 760 Ед/л. Приступы возобновились, присоединились новые по типу «кивков».

В апреле 2008 г- потеря интереса к окружающему, значительное снижение успеваемости, безучастность, равнодушие. Заболевание неуклонно прогрессировало в виде нарастания психического и

Клинический пример

Из анамнеза жизни: ребенок от 1 беременности, протекавшей физиологично, роды срочные, раннее развитие по возрасту. В 8 мес перенес коревую инфекцию.

С 20.05.08 по 27.06.08 находился на стационарном лечении в Московском НИИ с диагнозом: Болезнь Галлервордена-Шпатца. Исключены болезнь Краббе, метахроматическая лейкодистрофия, болезнь Вильсона-Коновалова.

МРТ головного мозга: заболевание преимущественно белого вещества г.м., следует дифференцировать между различными видами лейкодистрофий и демиелинизирующими процессами (наиболее вероятна аденолейкодистрофия)

МРТ головного мозга в динамике: дифференциальный диагноз между токсическими и метаболическими изменениями г.м., нельзя исключить болезнь Галлервордена-Шпатца.

Клинический пример

ЭЭГ: На всем протяжении записи отмечались кластерные иктальные паттерны - диффузных синхронизированных всплесков медленных волн дельта-диапазона и полифазных потенциалов, очень медленных комплексов острая-медленная волна, акцентуированных в лобных отделах полушарий.

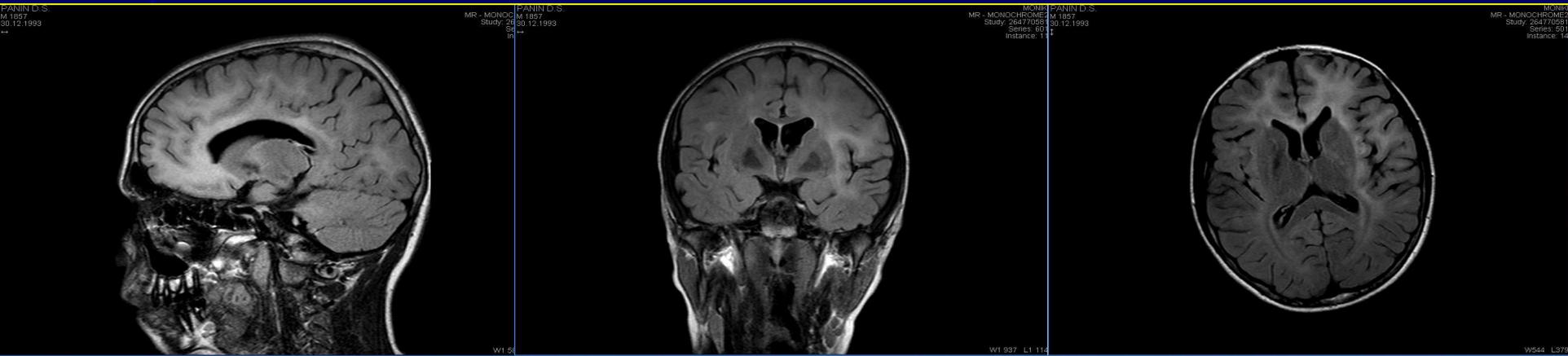
Во время межприступных интервалов длительностью 3-15 сек отмечались региональные эпилептиформные разряды медленных комплексов острая-медленная волна в левой (чаще) и в правой лобной областях.

Паттерны на ЭЭГ клинически проявлялись различными типами приступов: серийными асимметричными тоническими спазмами, вовлекающими аксиальную мускулатуру и мускулатуру плечевого пояса, с тонической девиацией глаз вниз и вправо, насильственной тонической улыбкой с перекосом лица вправо, а также отмечались атонические приступы с негативным миоклонусом.

Во время пробы с ходьбой отмечались приступы с заваливаем ребенка вправо на фоне сочетания тонического компонента в мышцах шейной и лицевой мускулатуры и атонии в мышцах конечностей справа.

При обращении на кафедру ребенок находится в эпилептическом статусе серийных тонических спазмов, малых моторных и атонических приступов.

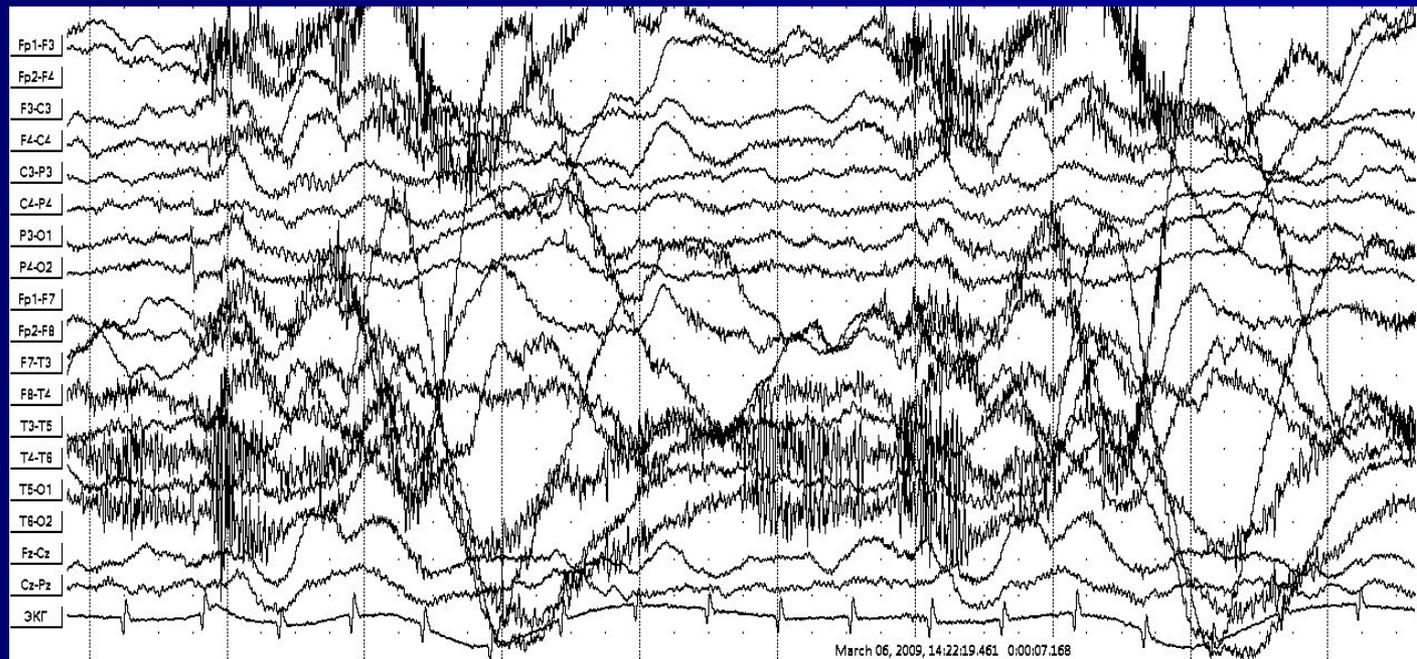
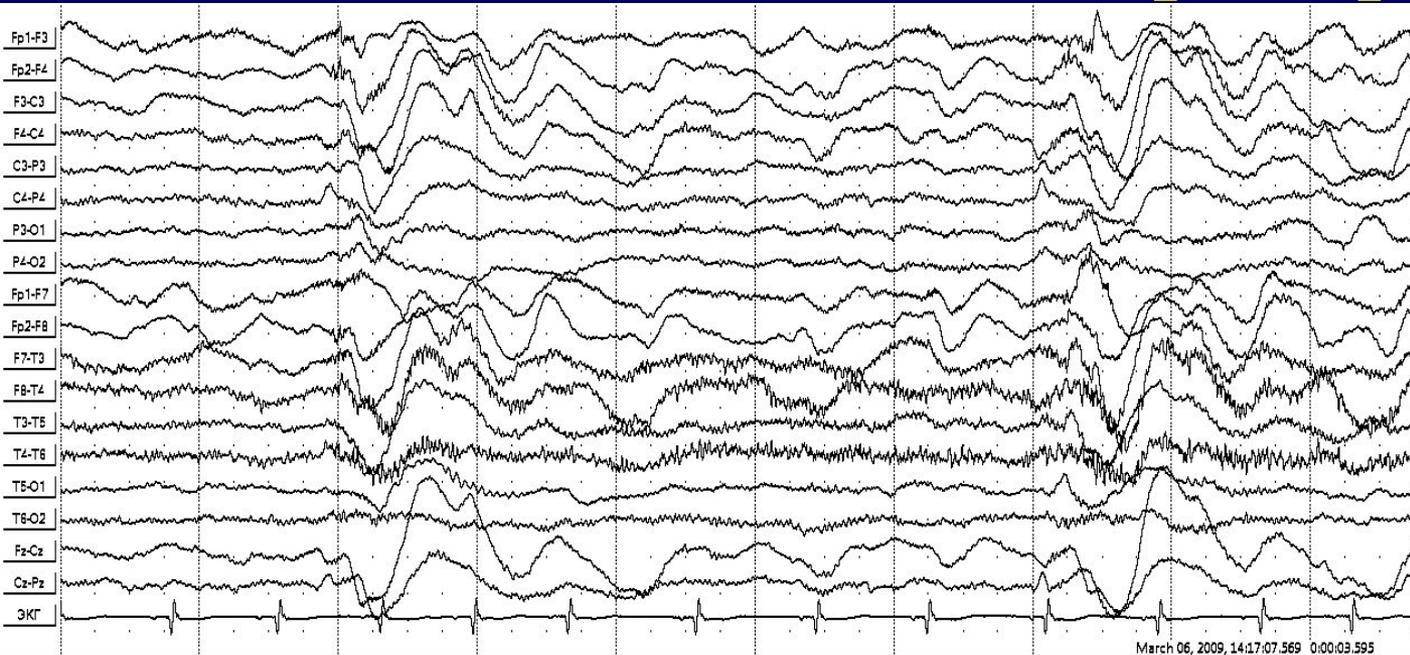
Клинический пример



МРТ головного мозга больного П.Д.

Обширная зона поражения преимущественно белого вещества, больше слева, в обеих лобных и теменных долях, левой височной, передних отделах мозолистого тела. Расширение боковых желудочков.

Клинический пример



Клинический пример

Консультация генетика в МГНЦ (д.м.н., профессор Дадали Е. Л.): данных за наследственную патологию недостаточно. В результате проведенных биохимических и молекулярно-генетических анализов были исключены: болезнь Галлервордена-Шпатца, болезнь Краббе, метахроматическая лейкодистрофия, болезнь Вильсона-Коновалова, пироксисомные болезни. Наиболее вероятно наличие вялотекущего энцефалита.

Консультация в научном центре неврологии РАМН:

Подострый склерозирующий панэнцефалит (коревой).

ИФА: в крови обнаружены IgG к вирусу герпеса и кори (высокий титр).

Терапия: рибавирин 200 мг по 2 кап. утром и 3 вечером, интерферон альфа-2а (роферон) по 3 млн Ед*3 раза в неделю п/к, изопринозин (инозиплекс) 500 по 1 таб*3 раза в день, вальпроат 500 по 2 таб*2 раза в день, леветирацетам 3000, клоназепам 2мг н/н – без эффекта

Терапия ПСП

- **Противовирусные препараты:** изопринозин (инозиплекс), рибавирин, амантадин, циметидин
- **Иммуномодуляторы:** интерферон альфа-2а (роферон), в том числе внутривентрикулярное введение (Н. Panitch и соавт. с помощью резервуара Оммаи, установленного подкожно, и катетера, помещенного во фронтальный рог правого бокового желудочка под общей анестезией, у 3 пациентов с ПСПЭ в стадиях 2 и 3, отметили улучшение во всех этих случаях-ремиссия. Лечение состояло из 6-недельного курса введения интерферона в дозе от 250 тыс. до 1 млн МЕ. Курс повторялся до 6 раз с интервалами в 2-6 мес.)
- А также интерферон-β, внутривенный иммуноглобулин (октагам, ИГВена)
- **Кортикостероиды** (преднизолон, метипред)
- **Антиэпилептические препараты** –
 - вальпроаты 30-70-100 мг/кг/сутки
- леветирацетам 1000-4000 мг/сутки (30-60 мг/кг/сутки)
 - топирамат 75-400 мг/сутки (4-10 мг/кг/сутки)
 - барбитураты: фенобарбитал (2-5 мг/кг/сутки), гексамидин (10-15 мг/кг/сутки), бензонал (5-8 мг/кг/сутки)
 - клобазам 5-30 мг/сутки (0,5-1 мг/кг/сутки)
 - прегабалин (600 мг/сутки) в составе комбинированной терапии

Прогрессирующий краснушный панэнцефалит

- Крайне редкое заболевание - в основном является следствием врожденной краснухи, но может возникнуть и как осложнение краснухи, перенесенной в детстве
- К настоящему времени описано всего около 20 случаев, и все - у лиц мужского пола
- После латентного периода длительностью 8-19 лет появляются и прогрессируют неврологические расстройства
- Первые симптомы те же, что при ПСП: снижение успеваемости, изменения поведения и эпилептические приступы
- Затем развиваются тяжелая нарастающая деменция, выраженная атаксия, пирамидные симптомы, расстройства зрения
- Миоклонии менее выраженные, чем при ПСП, напротив, мозжечковые расстройства гораздо тяжелее
- В терминальной стадии: глубокая деменция, мутизм, спастический тетрапарез, часто офтальмоплегия

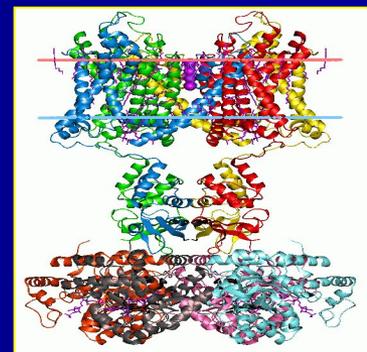
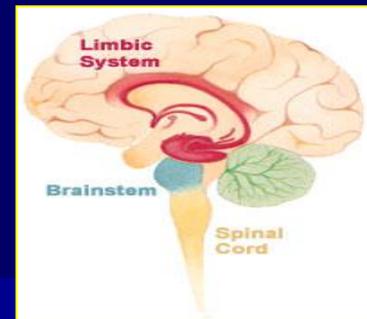
Прогрессирующий краснушный панэнцефалит

- **ЦСЖ:** легкий лимфоцитоз (менее 40 в мкл), небольшое повышение концентрации белка (менее 1,5 г/л) при резком повышении относительно концентрации гамма-глобулина (35-50% всего белка ЦМЖ), *специфические олигоклональные антитела к вирусу краснухи*
- **КТ:** необструктивная гидроцефалия с сопутствующей атрофией коры, может быть снижена плотность белого вещества, особенно семиовальных центров, *резко выражена атрофия мозжечка с расширением 4 желудочка*
- **ЭЭГ:** всегда выявляется генерализованное замедление ритма, но специфических диагностических признаков нет. У отдельных больных наблюдались вспышки разрядов, чередующиеся с периодами электрического молчания как при ПСП

Лимбический аутоиммунный энцефалит

Поражает преимущественно структуры лимбической системы, сопровождается системным нарушением вегетативных функций. **Выраженный мнестический дефицит** клинически схож с болезнью Альцгеймера и б.Крейтцфельда-Якобса, однако не характерен выраженный когнитивный дефицит, развивающийся при данных заболеваниях

Иммунологический анализ: выявляет *аутоантитела к вольтаж-зависимым калиевым каналам*. В 20% случаев лимбическим энцефалит протекает без неврологического и когнитивного дефицита. В 60% случаев он обусловлен **паранеопластическим синдромом** на фоне мелкоклеточной карциномы легких или злокачественных новообразований другой локализации. В среднем у 1 из 100 пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями развивается ПЛАЭ, ложно расцениваемый как болезнь Альцгеймера.



Тяжелая эпилептическая энцефалопатия школьного возраста (псевдоэнцефалит)

Тяжелая эпилептическая энцефалопатия школьного возраста

(DEVASTATING EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY IN SCHOOL-AGED CHILDREN - DESC) – билатеральная перисильвиарная эпилепсия, развивающаяся у детей школьного возраста с нормальным развитием после длительного эпилептического статуса (от нескольких дней до месяцев). Латентный период не характерен. Этиологический фактор неизвестен, триггером может быть фебрилитет, либо развивается на фоне полного благополучия

Клиника: Обязательным является развитие вторичного тяжелого когнитивного дефицита (Jambaque et al., 2005) на фоне фармакорезистентной симптоматической эпилепсии

Тяжелая эпилептическая энцефалопатия школьного возраста (псевдоэнцефалит)

Диагностические критерии: (Y. Mikaeloff et al., 2008):

- дебют в 4-11 лет у неврологически здоровых детей
- начало с гипертермии, длительного ЭС с последующим переходом в латентную эпилепсию без латентного периода
- электро-клинические признаки фокальных приступов, указывающие на вовлечение перисильвиарной области
- нормальное психомоторное развитие ребенка без признаков перинатального поражения мозга (до дебюта заболевания), при нейропсихологическом тестировании – поражение медиобазальных отделов височных долей
- МРТ – атрофия гиппокампов
- в половине случаев – вовлечение лобной коры (по данным нейропсихологического тестирования, по данным МРТ)
- отсутствие инфекционного агента (бактерии, вирусов и др.)
- отсутствие врожденных и приобретенных метаболических нарушений, черепно-мозговых травм, опухолей и др. возможных органических поражений

Патоморфологически признаки воспаления отсутствуют (Baaxter et al., 2003), аутоиммунные реакции отсутствуют

Тяжелая эпилептическая энцефалопатия школьного возраста (псевдоэнцефалит)

Терапия: в остром периоде – купирование эписатуса по протоколу (крайняя резистентность ко всем АЭП, кортикостероидам, иммуноглобулинам, плазмаферезу). Барбитуровый наркоз – единственный метод купирования ЭС, возможно после комбинированного применения бензодиазепинов и кортикостероидов. Симптоматическая эпилепсия – резистентна к терапии, препараты выбора – карбамазепин, окскарбазепин, также – вальпроаты, топирамат, леветирацетам, прегабалин – в комбинированной терапии, а также фенитоин 5-12 мг /кг/сутки.

Прогноз: Смертность при эписатусе 50%, у 1/3 при выходе из эписатуса развивается хроническое вегетативное состояние, у выживших возникают тяжелые нарушения ВПФ, персистируют эпилептические приступы.

Прионовые заболевания

- Трансмиссивные спонгиформные энцефалопатии (ТСЭ) – это уникальные прионовые заболевания животных и людей, которые могут быть наследственными, спорадическими и инфекционными.
- Они имеют длительный инкубационный период.
- Их симптомы становятся очевидны, когда лечение проводить уже поздно и состояние больного стремительно ухудшается.
- Все прионовые болезни смертельные, в настоящее время эффективных методов их лечения нет.

Спонгиозные трансмиссивные энцефалопатии

- куру – у людей
- бычья спонгиозная энцефалопатия (БСЭ) – у крупного рогатого скота
- болезнь Крейтцфельдта-Якоба (БКЯ)
- болезнь Герстманна-Штройслерга-Шейнкера (ГШШ)
- фатальная семейная инсомния (ФСИ)
- скрепи – у овец и др.

Губкообразная энцефалопатия крупного рогатого скота

- **Коровье бешенство** — нейродегенеративная прионная болезнь, приводящая к необратимым, летальным изменениям в головном мозге зараженных животных
- Инкубационный период около 4 лет
- Передается при употреблении в пищу мяса больных животных
- Вызывает скрейпи Вызывает скрейпи у овец и болезнь Крейцфельда-Якоба (новый вариант, vCJD, nvCJD) у людей
- Впервые было зафиксировано в Великобритании в 1986 году. С конца 1980-х коровье бешенство было обнаружено у более чем 179 тыс. голов крупного рогатого скота в Великобритании
- Также болезнь обнаружена у сотен коров в Ирландии, Франции, Португалии, Швейцарии, Испании, Германии. Регистрируются единичные случаи в других странах
- На февраль 2009 было выявлено более двух сотен смертей людей от нового варианта болезни Крейцфельда-Якоба

Фатальная семейная бессонница

- *Fatal family insomnia*, FFI — редкое неизлечимое наследственное заболевание, при котором больной умирает от бессонницы
- Передаётся ДОМИНАНТНЫМ ГЕНОМ, известно всего 40 семей, поражённых этой болезнью
- Открыта итальянским доктором Игнацио Ройтером в 1979 году
- В конце 1990-х в конце 1990-х, идентифицировали мутацию, ответственную за болезнь-в кодоне в конце 1990-х, идентифицировали мутацию, ответственную за болезнь-в кодоне 178 гена PRNP в конце 1990-х, идентифицировали мутацию, ответственную за болезнь-в кодоне 178 гена PRNP, находящегося в 20-й хромосоме, аспарагин в конце 1990-х, идентифицировали мутацию, ответственную за болезнь-в кодоне 178 гена PRNP, находящегося в 20-й хромосоме, аспарагин заменён на аспарагиновую кислоту в конце 1990-х, идентифицировали мутацию

Фатальная семейная бессонница

Клинически выделяют 4 стадии заболевания:

- Первые 4 месяца характеризуются нарастающей бессонницей с паническими атаками и фобиями. Во второй стадии (около 5 месяцев) к вышеописанным симптомам присоединяются галлюцинации
- Следующие 3 месяца абсолютно резистентная бессонница сопровождается выраженным похуданием, нарушается речь, отсутствует реакция на внешние раздражители
- В среднем через полгода наступает смерть
- Лечения нет, снотворные средства не помогают
- Основным направлением исследования заболевания, на сегодняшний день, является генная терапия

С-м Герстманна-Штраусслера-Шейнкера

- *Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome* (подострая губчатая энцефалопатия, тип Гершмана-Штраусслера (subacute spongiform encephalopathy, Gerstmann-Sträussler type) - относится к наследственным (врожденным) прионным заболеваниям, вызванным мутацией гена прионового протеина.
- За счет мутации прионовые протеины более подвержены спонтанному изменению пространственной конфигурации и превращению в прионы с бесконтрольным размножением и накоплением.
- К этой группе заболеваний относятся также *наследственная форма болезни Крейтцфельда-Якоба* (Creutzfeldt-Jakob disease - fCJD) и *семейная фатальная инсомния* (familial fatal insomnia - FFI), которые являются аллельными состояниями по отношению к *GSS*.
- Этиологическим фактором возникновения являются прионы, которые возникают за счет мутаций генов, кодирующих прионовые протеины (PrNP)

С-м Герстманна-Штраусслера-Шейнкера

- Считается, что заболевание встречается у 1-10 человек на каждые 100 миллионов.
- Встречаемость 1 случай на 1 миллион в год
- Описаны случаи заболевания во всех этнических группах
- Встречается у лиц в возрасте 20-60 лет
- Средняя продолжительность болезни составляет 59,5 месяцев, после чего наступает смерть.
- Дебютирует у взрослых после 30 лет с постепенно нарастающей дизартрии и мозжечковой атаксии, затем присоединяется прогрессирующая деменция - нарушение памяти, нарастание изменений личности.
- Смерть наступает у всех пациентов в течение 2-10 лет от начала клинической картины. В веществе мозга происходит интенсивное отложение амилоидных бляшек.
- GSS протекает как атипичный вариант болезни Крейтцфельдта-Якоба, но отличается более ранним началом (20-30 лет), большей продолжительностью заболевания и выраженной мозжечковой атаксией.
- Ведущими клиническими симптомами являются атаксия, дизартрия, изменения личности, слепота, нарушения чувствительности, деменция.

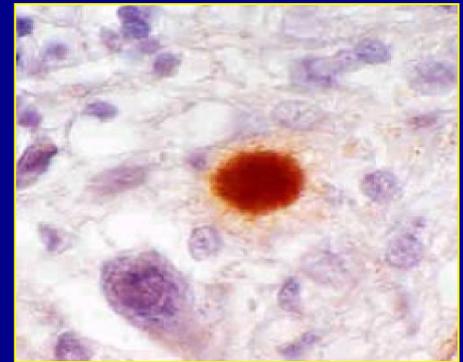
Болезнь Крейтцфельдта-Якоба

- Прионы распространяются в нервной системе, тканях глаза Прионы распространяются в нервной системе, тканях глаза и лимфатических тканям, включая миндалины Прионы распространяются в нервной системе, тканях глаза и лимфатических тканям, включая миндалины, селезенку Прионы распространяются в нервной системе, тканях глаза и лимфатических тканям, включая миндалины, селезенку, а также в слепой кишке. Наибольшее количество их находится в нервной системе, а наименьшее — в лимфатической ткани.
- Пока не был зарегистрирован ни один случай переноса

Формы БКЯ

Наиболее известной из прион-ассоциированных заболеваний является **болезнь Крейцфельда-Якоба**, которая представлена следующими формами:

- спорадическая
- семейная
- ятрогенная
- **новый вариант БКЯ (нвБКЯ)**



Все эти формы БКЯ и заразны, и смертельны.

Однако наибольшую опасность в плане развития эпидемии представляют две последние формы — ятрогенная и новая (атипичная).

Стадии заболевания

1. Продромальный период — симптомы неспецифичны и возникают примерно у 30% больных. Они появляются за недели и месяцы до возникновения первых признаков деменции и включают астению, нарушения сна и аппетита, внимания, памяти и мышления, снижение массы тела, потерю либидо, изменение поведения.

2. Инициальный период — для первых признаков заболевания обычно характерны зрительные нарушения, головные боли, головокружение, неустойчивость и парестезии. У основной части больных постепенно развивается, реже — острый или подострый дебют.

3. Развернутый период — обычно отмечается прогрессирующий спастический паралич конечностей с сопутствующими экстрапирамидными знаками, тремором, ригидностью и характерными движениями. В других случаях может отмечаться атаксия, падение зрения или мышечная фибрилляция и атрофия верхнего двигательного нейрона.

4. Терминальный период — тяжелая деменция вплоть до маразма. Все прионозы — быстро прогрессирующие заболевания.

Диагностика БКЯ

Определенная БКЯ:

- характерная неврологическая и морфологическая в том числе патолого-анатомическая и нейрорадиологическая симптоматика
- протеазорезистентный PrP (по данным Western-блоттинга)
- выявление скрапи-ассоциированных фибрилл

Вероятная БКЯ:

- прогрессирующая деменция
- характерный ЭЭГ-паттерн (для спорадической БКЯ)
- по крайней мере, 2 признака из нижеперечисленных: миоклонус, ухудшение зрения, мозжечковая симптоматика, пирамидные или экстрапирамидные симптомы, акинетический мутизм

Возможная БКЯ:

- прогрессирующая деменция
- нетипичные изменения на ЭЭГ (или ЭЭГ провести невозможно)
- по крайней мере, 2 признака из нижеперечисленных: миоклонус, ухудшение зрения, мозжечковая симптоматика, пирамидные или экстрапирамидные симптомы, акинетический мутизм
- продолжительность заболевания – менее 2 лет

Диагностика БКЯ

- характерные данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (особенно на поздних стадиях развития заболевания)
- позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) (менее информативна)
- ЭЭГ (специфичная для спорадической формы)
- нейропсихологическое тестирование (например, менее 24 баллов по краткой шкале MMSE)
- анализ ЦСЖ
- прижизненная биопсия мозга
- морфологическое и гистологическое исследование тканей головного мозга (коры, подкорковых ядер) при аутопсии (посмертная диагностика)
- имеются сообщения о диагностике БКЯ с помощью моноклональных антител
- Ген PRNP является единственным известным геном, ассоциированным с наследуемыми прионовыми заболеваниями

Диагностика БКЯ



Диагностика БКЯ

- **Анализ СМЖ** (люмбальная пункция должна проводиться во всех случаях БКЯ) – м.б. небольшое повышение уровня белка (но не более 100 мг/дл); *важным диагностическим критерием является уровень маркера БКЯ в ликворе - патологических белков 26 и 29 кДА и нейрональной специфической энтолазы, особенно белка 14-3-3 (чувствительность и специфичность этого теста превышает 90%).*
- Проведение **прижизненной биопсии мозга** возможно в случае неясного диагноза и при наличии информированного согласия со стороны родственников или опекунов в случае недееспособности пациента; *в последние годы для этих целей используется биопсия глоточной миндалины.*

Лечение прионовых заболеваний

1. необходимо отменить все лекарственные препараты, которые могут негативно влиять на мнестические функции и поведение пациента
2. традиционные противовирусные средства амантадин, интерфероны, пассивная иммунизация и вакцинация человека и животных неэффективны
3. проводятся исследования об эффективности Quinacrine и Flupirtine, которые ранее не применялись у людей и разрешены в Великобритании и США
4. Брефелдин А, разрушая аппарат Гольджи, препятствует синтезу PrPSc в инфицированной культуре клеток
5. блокаторы кальциевых каналов, в частности NMDA-рецепторов, способствуют более длительному выживанию инфицированных нейрональных культур
6. проводится симптоматическая терапия

Лечение БКЯ и других прионовых заболеваний

- БКЯ характеризуется отсутствием иммунного ответа на прионовую инфекцию. Это связано с тем, что нормальная форма PrP^C всегда присутствует в организме, в том числе в Т- и В-лимфоцитах
- Вакцинация рекомбинантным PrP перед или сразу после инфекции и пассивная иммунизация антителами против некоторых эпитопов PrP приводили к ингибированию репликации приона

Резистентные эпилепсии

Симптоматическая фокальная эпилепсия составляет 52% от всех форм эпилепсии. При фокальной эпилепсии доля резистентных форм наиболее высока и достигает 40-45%, при этом качество жизни пациентов остается неудовлетворительным (Зенков Л.Р., 2002).

- По данным Петрухина А.С., относительно резистентные эпилепсии составляют до 35% случаев.
- По данным В.А. Карлова, 2008, абсолютно резистентные формы составляют 11% у больных с эпилепсией, а всего резистентных больных – 37,7%; Коротких М.Ю., Зенкова Л.Р., 2004, - 10%.

Критерии резистентности

- Отсутствие эффективности при терапии базовыми АЭП в возрастных дозировках, снижение числа приступов менее чем на 50%.
- Отсутствие контроля над приступами при применении двух базовых АЭП в виде монотерапии или в комбинации с одним из новых АЭП (Петрухин А.С.).
- Drug-Resistant Epilepsy: Failure of adequate trials of 2 tolerated and appropriately chosen and used antiepileptic drug schedules (whether as monotherapies or in combination) to achieve sustained seizure freedom (ILAE, 2009).

Морфофункциональная основа резистентной эпилепсии

- Участки фокальных корковых дисплазий генерируют высокоамплитудные аномальной модальности биопотенциалы, которые пробивают нейронные сети и вызывают сложно-парциальные приступы (по данным В.А. Карлова, 2008 – 9%; Bautista J.F. et al., 2003 – 40%)
- Участки склероза в височных долях не усваивают глутамин, глиальные клетки не продуцируют ГАМК, а корзинчатые клетки замыкая нейронные сети, не способны гасить нейронные разряды
- Процессы в нервной системе при хронических и медленных инфекциях

Причины резистентности

Объективные

- Грубый структурный дефект головного мозга
- Прогрессирование неврологического заболевания (дегенерации, хронические энцефалиты, медленные НИ)
- Генетические факторы: мультилекарственные транспортеры, гипотеза «мишени» (В.А. Карлов, 2008)
- Гипотеза «нервной сети» - преобладание пула возбуждающих нейронов над пулом тормозящих (В.А. Карлов, 2008)
- Kindling-механизм (В.А. Карлов, 2008) и другие.
- Развитие толерантности
- Факторы резистентности (фотосенситивность, катамениальность – Власов П.Н., 2007)

Субъективные

- Неправильный диагноз (неточная диагностика отдельных типов приступов, полипрагмазия)
- Неправильное назначение препарата (аггравант и др.)
- Неадекватная дозировка, неэффективный дженерик
- Невыполнение пациентом рекомендаций (м. быть псевдорезистентность)

Заключение

«Редкость» неврологического или какого-либо иного заболевания не должно быть причиной отсутствия диагностического поиска и, в конечном итоге, - постановки диагноза и лечения пациента!

Таким образом, результативность и эффективность лечения резистентных форм эпилепсии зависит не только от правильно подобранной комбинации АЭП, но и, главным образом, от достоверно установленной причины резистентности.