

**К.Ю. Мухин^{1,2}, Н.Е. Кваскова^{2,3}, М.Б. Миронов^{1,2},
Л.Ю. Глухова^{1,2}, В.А. Чадаев^{1,2}, В.С. Какаулина^{1,2},
А.С. Петрухин²**

¹ Российский государственный медицинский университет
им. Н.И. Пирогова, Москва

² Институт детской неврологии и эпилепсии имени Св. Луки, Москва

³ Поликлиника №4 Управления делами Президента РФ, Москва

Кожевниковская эпилепсия при клещевом русском весенне-летнем энцефалите

Кожевниковская эпилепсия – *Epilepsia partialis continua* (EPC) – характеризуется продолжительным фокальным миоклонусом в сочетании с фокальными моторными приступами, реже – с вторично генерализованными тонико-клоническими приступами (ВГСП) и очаговыми неврологическими симптомами. *Epilepsia partialis continua* (EPC) – полиэтиологическое заболевание. Представлены клинико-электроэнцефалографические и нейровизуализационные особенности EPC при клещевом русском весенне-летнем энцефалите (КРВЛЭ).

Ключевые слова: Кожевниковская эпилепсия, *Epilepsia partialis continua*, клещевой русский весенне-летний энцефалит, фокальный миоклонус.

Контактная информация: Мухин Константин Юрьевич, д-р мед. наук, проф.
Тел.: (495)983-09-03.

© Коллектив авторов, 2011

Кожевниковская эпилепсия – *Epilepsia partialis continua* (EPC) – характеризуется продолжительным фокальным миоклонусом в сочетании с фокальными моторными приступами, реже – с вторично генерализованными тонико-клоническими приступами (ВГСП), очаговыми неврологическими симптомами. Профессор А.Я. Кожевников в 1894 году впервые описал этот синдром и предложил термин *Epilepsia corticalis sive partialis continua* [1]. Позже данное состояние получило название «эпилепсия Кожевни-

кова» и как самостоятельная нозологическая форма, признанная во всем мире, в 1989 году введена в Международную классификацию эпилепсий, эпилептических синдромов и схожих заболеваний.

Epilepsia partialis continua (EPC) – полиэтиологическое заболевание [2]. Кожевниковская эпилепсия может развиваться при церебральных неопластических процессах (метастазы, астроцитомы, олигодендроглиомы, карциноматоз), кортикальных дисплазиях, инфекционных поражениях мозга с масс-эффек-

K.Yu. MUKHIN, N.E. KVASKOVA, M.B. MIRONOV, L.Yu. GLUKHOVA, V.A. CHADAEV, V.S. KAKAULINA, A.S. PETRUKHIN
Kozhevnikov's epilepsy associated with Russian spring-summer encephalitis

Epilepsia partialis continua (EPC) is characterized by localized continuous myoclonic jerks combined with focal motor seizures and, more rarely, with secondarily generalized tonic-clonic seizures and focal neurological symptoms. EPC has numerous possible etiologies. In this paper we describe clinico-encephalographic and neurovisualization characteristics of EPC which is due to Russian spring-summer tick-borne encephalitis and compare it with Rasmussen syndrome.

Key words: Kozhevnikov's epilepsy, *Epilepsia partialis continua*, Russian spring-summer tick-borne encephalitis (RSSE), focal myoclonus.

том (абсцесс, туберкулома, гумма), энцефалитах (русский весенне-летний клещевой энцефалит, хронический энцефалит Расмуссена, вирусные энцефалиты, менингоэнцефалиты), сосудистых поражениях мозга (артериосклероз, эмболия, кортикальный венозный тромбоз, церебральное кровоизлияние), травматических поражениях мозга и др. [3].

В данной статье мы представляем клинико-электроэнцефалографические и нейровизуализационные особенности ЕРС при клещевом русском весенне-летнем энцефалите (КРВЛЭ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы наблюдали 10 пациентов (8 мужского и 2 женского пола) в возрасте от 10 лет до 21 года. У 9 пациентов ЕРС развилась после перенесенного острого КРВЛЭ (менингоэнцефалита); у одного – зарегистрирован укус клеща без клинических симптомов, но с последующим развитием ЕРС. Все пациенты – жители регионов Сибири и Урала.

В исследование включены пациенты, наблюдавшиеся в Центре детской неврологии и эпилепсии (Москва) и Российской детской клинической больнице (РДКБ, Москва) в период с 2003 по 2010 год. Кроме того, мы амбулаторно наблюдали пациентов в г. Пермь (Урал), который входит в список наиболее эндемичных районов по КРВЛЭ – восточная часть Российской Федерации (Урал, Сибирь и Дальний Восток). Продолжительность наблюдения за пациентами – от 1 года до 7 лет (в среднем – 3,4 года).

Диагноз КРВЛЭ был установлен на основании данных анамнеза, соматического и неврологического статусов, результатов иммунологического исследования (антитела против вируса КРВЛЭ методом ИФА – иммунофлюоресценции иммуноферментного анализа в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости) и МРТ головного мозга. Всем пациентам, наблюдавшимся в Москве, была выполнена МРТ головного мозга в РДКБ (суперкондуктивная магнитно-резонансная система *Sigma Infinity GE* с напряжением магнитного поля 1,5 Тесла) в режимах T1, T2 и FLAIR. Пациентам, которые наблюдались в Перми, МРТ головного мозга было проведено по месту жительства в разные годы. Пациенты с энцефалитом Расмуссена были исключены из исследования.

Всем пациентам проведен видео-ЭЭГ-мониторинг продолжительностью 12 или 24 ч. Исследования проводили на портативных компьютерных электроэнцефалографах *Encephalan-eegr-19/26* модификация 11 («Медиком МТД») и *NeuroScope 6*, 1 версия 508 («Биола»). Во всех случаях мы использовали монтажную схему размещения электродов по международной системе 10–20.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническое течение. Дебют КРВЛЭ отмечен в возрасте от 4 до 14 лет (в среднем – 8,6 года). Во всех случаях заболевание зарегистрировано в весенне-летний период. Продолжительность периода от начала КРВЛЭ, или укуса клеща, до начала ЕРС составила 3–10 мес (в среднем – 6 мес).

Мы выделили три фазы течения заболевания при КРВЛЭ.

I. Острая фаза (менингоэнцефалитическая/энцефалитическая) – отмечена у большинства пациентов (у 9 из 10). Инкубационный период (от момента укуса клеща до начальных клинических симптомов) – от 4 дней до 2 мес (в среднем – 17 дней). Острая фаза характеризовалась появлением лихорадки с подъемом температуры от 38 до 41° С, менингеальными симптомами и очаговой неврологической симптоматикой (анизокория наблюдалась у 3 пациентов; лицевая асимметрия – у 4; дизартрия – у 3; гемипарез – у 3; монопарез руки – у 2; атаксия – у 1 ребенка). Трое пациентов в остром периоде находились в коме; у троих наблюдались эпилептические приступы: фокальный эпилептический миоклонус – в двух случаях; фокальные моторные приступы – у одного пациента; ВГСП – в двух случаях. Неврологический статус оставался неизменным до окончания острого периода. Клиническая картина острого КРВЛЭ у пациентов с ЕРС не отличалась от таковой у тех пациентов, у которых в дальнейшем не развилась ЕРС. Продолжительность данной стадии составила от 3 дней до 1 мес (в среднем – 19 дней).

II. Фаза активной ЕРС. У 8 пациентов дебют фокального миоклонуса отмечен на этой стадии заболевания (от 3 до 10 мес от начала заболевания; в среднем – через 6 мес). На момент проведения исследования в данной фазе заболевания находились 6 пациентов; у всех регистрировали фокальный эпилептический миоклонус в различных сочетаниях с ВГСП и фокальными моторными приступами. В неврологическом статусе отмечены: выраженные глазодвигательные нарушения – у 3; асимметрия лица, дизартрия – у 8; спастический гемипарез различной степени выраженности – у 5; спастический парез руки различной степени выраженности – у 4; легкий парез ноги – у 1; координаторные нарушения – у 9 пациентов. Нарушение когнитивных функций выявлено у 6 пациентов. У всех пациентов наблюдался постепенный регресс неврологических симптомов в отличие от острой фазы патологического процесса. Продолжительность этой фазы – от 6 мес до 9 лет (в среднем – 4,4 года).

III. Стадия регресса симптомов ЕРС – на момент исследования отмечена у 4 пациентов. Наблюдалась

через 6 мес–9 лет (в среднем – 4 года) после дебюта КРВЛЭ. Период наблюдения за пациентами, находящимися в данной фазе заболевания, составил 5–8 лет (в среднем – 6,4 года). У всех пациентов к этому периоду отмечено купирование ВГСП. Одинаково хорошо ВГСП купировались у всех при лечении различными противосудорожными препаратами (фенобарбитал, карбамазепин, топирамат), однако у всех пациентов сохранялся фокальный эпилептический миоклонус. У одного пациента миоклонус сочетался с редкими фокальными моторными приступами. В трех из четырех случаев в неврологическом статусе отмечен легкий монопарез; у одного пациента патология не выявлена. Нарушений когнитивных функций не отмечено.

Приступы. В развернутой стадии заболевания (2-я и 3-я фазы) у всех пациентов отмечен фокальный миоклонус (ФМ) различной интенсивности, асинхронный и аритмичный, преимущественно в мышцах лица и верхних конечностей. В трех случаях ФМ был наиболее выражен в сгибательных мышцах верхних конечностей; в четырех случаях – в лице и верхних конечностях; по два случая – с локализацией ФМ в нижних конечностях и по гемитипу. Наибольшая выраженность миоклонуса наблюдалась в дистальных отделах конечностей (чаще – с захватом мышц кисти), в одном случае он захватывал мышцы плечевого пояса, шеи и живота. В лицевой мускулатуре в фокальный миоклонус были вовлечены угол рта, щечная мышца, круговая мышца глаза, сочетаясь с затруднением речи. При этом выраженность миоклонуса у всех пациентов значительно варьировала в зависимости от сенсорных стимулов и эмоционального состояния. Усиление ФМ было отмечено при прикосновении к конечности, попытке выполнить движение (миоклонус действия), при волнении, сразу после пробуждения. Эта особенность наблюдалась преимущественно при локализации ФМ в мышцах лица и верхних конечностей.

Во всех случаях у пациентов были отмечены фокальные моторные приступы с неизменным уровнем сознания, начинающиеся преимущественно в руке с дальнейшим распространением максимально на всю половину туловища (Джексоновский марш) с переходом в гемиклонический приступ (два случая). В двух случаях подобным приступам предшествовала соматосенсорная аура в руке. Важно отметить, что во всех случаях фокальных приступов наряду с клониями наблюдался выраженный тонический компонент в мышцах конечностей. Типичное развитие приступа: усиление фокального миоклонуса → ритмичные клонические подергивания → тоническое напряжение («фокальный миоклонико-клонико-тонический»). Продолжительность подобных приступов составляла 1–3 мин; частота их в течение дня варьирова-

ла, приступы усиливались при эмоциональном напряжении. ВГСП были нечастыми (от одного раза в 2 года до двух раз в год) и наблюдались в основном при пробуждении.

Изменения при нейровизуализации. В 7 случаях изменения на МРТ головного мозга были представлены неспецифической диффузной кортикально-субкортикальной атрофией умеренной степени выраженности с явлением вторичной вентрикуломегалии (преимущественно тела боковых желудочков). Несмотря на то что в клинической картине преобладали односторонние симптомы, только в одном случае на МРТ отмечали умеренную асимметрию. В трех случаях на МРТ не было выявлено патологии. В трех случаях МРТ головного мозга повторяли с интервалом в 6 мес в течение 4 лет: в одном случае отметили нарастание атрофии; в одном случае – положительную динамику в виде оптимизации состояния перивентрикулярного белого вещества – участки перивентрикулярной лейкопатии в теменно-затылочных регионах стали менее выраженными. Сохранялось незначительное субатрофическое расширение задних отделов боковых желудочков. Очаговые изменения, дополнительные образования не выявлены.

При продолженном видео-ЭЭГ-мониторинге зарегистрированы следующие изменения: замедление фоновой активности – 4 случая (с ранним началом заболевания); односторонняя (контралатерально парезу) редукция альфа-ритма – 4 случая; у 6 больных характеристики основного ритма были в пределах нормы. Региональная эпилептиформная активность при рутинной ЭЭГ имела место у всех пациентов: в виде продолженных региональных разрядов спайков/полиспайков – у 8; единичных острых волн, комплексов спайк- и полиспайк-волн – у двоих. Постоянные продолженные региональные эпилептиформные разряды в течение сна были выявлены в 8 случаях. Во сне эпилептиформная активность менее выражена. Сочетание региональной и диффузной эпилептиформной активности зарегистрировано у 2 из 10 пациентов (с ранним дебютом), при этом диффузная эпилептиформная активность была представлена в виде коротких разрядов комплексов спайк-волна низкой степени синхронизации частотой 3 Гц, которые были сформированы, вероятнее всего, в результате феномена вторичной билатеральной синхронизации.

Типичная локализация региональной эпилептиформной активности в лобно-центральных или лобно-центрально-височных отведениях с реверсией фазы по центральному электроду отмечена в 8 случаях (*фото 1*). У одного пациента преобладала эпилептиформная активность в лобных отведениях; у одного – в центрально-височно-теменной области с реверсией фазы по теменному электроду. Типичным ЭЭГ-

паттерном фокального миоклонуса у больных ЕРС была региональная эпилептиформная активность, возникающая в структуре продолженного регионального замедления с локализацией максимум в лобно-центрально-височных отведениях.

Патологическую региональную медленноволновую активность также констатировали во всех случаях. Она проявлялась периодическим региональным (или диффузным с региональным преобладанием) тета-замедлением на стороне, противоположной парезу (у 6 пациентов), и продолженным замедлением контралатерально парезу (у 4 пациентов).

В ходе видео-ЭЭГ-мониторинга синхронно с ЭМГ миоклонус был зарегистрирован во всех 10 случаях, фокальные моторные приступы выявлены в двух случаях. Прямой корреляции между фокальным миоклонусом и эпилептиформной активностью не обнаружено. У 3 пациентов миоклонические подергивания не совпадали с эпилептиформной активностью на ЭЭГ во всех случаях, а в 4 случаях они не всегда коррелировали с эпилептиформной активностью на ЭЭГ. Вместе с тем массивный миоклонус трансформировался у двоих больных в фокальные моторные клонико-тонические приступы, что четко коррелировало с ЭЭГ-изменениями: отмечено появление ритмичной региональной полиспайк-волновой активности или групп острых волн. При этом, как и в межприступном периоде, начало разряда отмечали в лобно-центрально-височных отведениях с последующей латерализацией на всю гемисферу (фото 2).

Терапия. Исследование показало различную эффективность антиэпилептических препаратов (АЭП) при разных типах приступов. Вторично гене-

рализованные приступы у всех пациентов были купированы при назначении следующих АЭП в монотерапии: фенобарбитал, карбамазепин, топирамат. Фокальные моторные приступы полностью купировала моно- или дуотерапия фенобарбиталом, карбамазепином, топираматом, леветирацетамом и вальпроевой кислотой. Медикаментозное лечение положительно влияло на фокальный миоклонус во всех случаях, но полного контроля достигнуть не удалось. Наилучший эффект был получен при применении бензодиазепинов и вальпроевой кислоты. Леветирацетам и топирамат оказались менее эффективны. Аггравацию миоклонуса наблюдали у одного пациента при назначении фенобарбитала и у одного – при назначении ламиктала.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 1922 году *Л.И. Омороков* впервые обобщил особую клиническую картину ЕРС, наблюдая 84 пациента в Западной Сибири. Он отметил сезонность появления заболевания (весенне-летний период) и неред-

Фото 1. Пациент О., 19 лет; диагноз: последствия перенесенного клещевого энцефалита, Кожевниковская эпилепсия. В ходе видео-ЭЭГ-мониторинга зарегистрирована региональная эпилептиформная активность, нередко продолженного характера, в правой лобно-центральной области – в виде комплексов пик-волна, полипик-волна с реверсией фазы по электроду F4 амплитудой до 130 мкВ

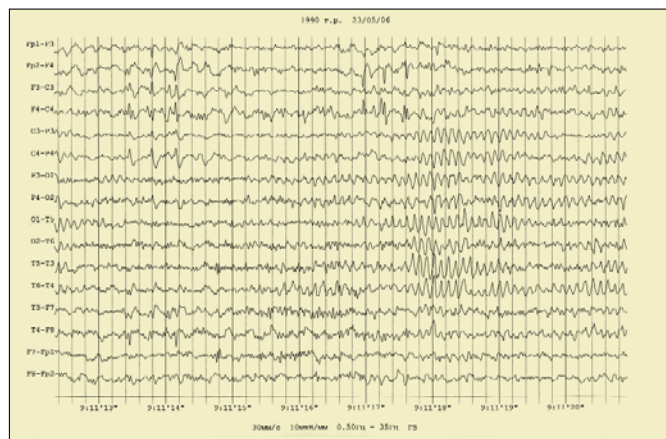


Фото 2. Пациент М., 13 лет, диагноз: последствия перенесенного клещевого энцефалита. Кожевниковская эпилепсия. В ходе ВЭМ зарегистрирована продолженная эпилептиформная активность, латерализованная по электродам правого полушария (с амплитудным преобладанием в правой центрально-теменной области) со свойством к билатерально-синхронному распространению, наиболее выраженным в конвекситальных отделах (лобно-центрально-теменных). Эпилептиформная активность представлена группами спайков, острых волн, комплексами острая-медленная волна, спайк-волна, комплексами множественная острая-медленная волна, амплитудой 250–400 мкВ. Зарегистрирован фокальный миоклонико-клонико-тонический приступ, сопровождавшийся на ЭЭГ появлением высокоамплитудной (в среднем 300 мкВ) быстроволновой активностью (группы полиспайков, острых волн) в правой центральной области с дальнейшим распространением на все электроды правого полушария и диффузно



ко предшествующие заболеванию тяжелые инфекционные (лихорадка, интоксикация) и общемозговые (головная боль, рвота) симптомы [4].

Н.В. Шубин (1938) впервые предположил наличие взаимосвязи между ЕРС и КРВЛЭ [5], *Н.И. Проппер-Граценков* (1941) начал вирусологические исследования ЕРС [6], а *М.П. Чумаков* (1944) доказал, что ЕРС развивается у больных с КРВЛЭ и лабораторных мышей, инфицированных вирусом из тканей мозга больных с ЕРС [7].

ЕРС, вызванная КРВЛЭ, часто встречается в Восточной части Российской Федерации (Урал, Сибирь и Дальний Восток). В российской литературе о 98 случаях ЕРС и КРВЛЭ сообщила *С.Е. Гуляева* [8, 9], о 7 случаях – *К.Ю. Мухин и соавт.* [10]. По данным литературы, ЕРС встречается и у взрослых [9], и у детей [10]. В настоящем сообщении впервые представлены пациенты с ЕРС и КРВЛЭ, которые были обследованы с помощью МРТ головного мозга и продолженного видео-ЭЭГ-мониторинга.

ВЫВОДЫ

По результатам исследования, а также учитывая мнение коллег, можно сделать вывод о том, что ЕРС при КРВЛЭ выглядит как тяжелое заболевание, но со временем происходит регресс симптоматики. В течение этого заболевания можно выделить три фазы. В клинической картине ЕРС после перенесенного КРВЛЭ отмечено нарастание симптомов эпилепсии в течение нескольких лет с последующей стабилизацией процесса и, возможно, некоторым регрессом. *Л.И. Омороков* [11] предположил, что пациенты, описанные *А.Я. Кожевниковым* [1], перенесли КРВЛЭ. Тем не менее очевидно, что в публикации *А.Я. Кожевникова* 1894 года [1] по крайней мере три случая имели хронический прогрессирующий характер, а значит, схожи с синдромом Расмуссена [12]. Клинические особенности и характеристики ЭЭГ при ЕРС как в случаях КРВЛЭ, так и при энцефалите Расмуссена одинаковы. С другой стороны, эти два заболевания отличаются особенностями течения и прогнозом. Для энцефалита Расмуссена характерна прогрессирующая локальная атрофия при нейровизуализации, а при КРВЛЭ, как правило, выявляют непрогрессирующую диффузную атрофию головного мозга (возможно, в сочетании с локальными атрофическими изменениями). Это было подтверждено *С.Е. Гуляевой* [9]: в 10 случаях на протяжении 40 лет на КТ/МРТ не было обнаружено прогрессирующего атрофического процесса коры.

Как и при других этиологических факторах [3], ЕРС при КРВЛЭ довольно резистентна к антиэпилептической терапии, в то время как фокальные мо-

торные и вторично генерализованные приступы лучше реагируют на АЭП. Нет ни одного препарата, который был бы особенно эффективен в отношении фокального миоклонуса у пациентов с ЕРС при КРВЛЭ.

Литература

1. *Кожевников А. Я.* Особый вид кортикальной эпилепсии // Мед. обозрение, 1894, т. 42, с. 97–118.
2. *Wieser H.G., Chauvel P.* Simple partial status epilepticus and epilepsy partialis continua of Kozhevnikov. In: Engel J., Pedley T.A., editors. Epilepsy. A comprehensive textbook. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2008. p. 705–23.
3. *Walker M.C., Shorvon S.D.* Treatment of status epilepticus and serial seizures. In: Shorvon S.D., Dreifuss F., Fish D., Thomas D., editors. The treatment of epilepsy. Oxford; 1996. p. 269–85.
4. *Омороков Л.И.* Epilepsia partialis continua (Кожевникова): Предварительное сообщение // Сибирский мед. журнал, 1922. – Вып. 1, т. 2. – С. 8–18.
5. *Шубин Н.В.* К клинике кожевниковской эпилепсии инфекционной этиологии // Казанский мед. журнал, 1938, №3, с. 236–251.
6. *Проппер-Граценков Н.И.* Клиническая и гистологическая характеристика сезонных вирусных энцефалитов и кожевниковская эпилепсия / Расширенный пленум правления Всесоюзного общества невропатологов и психиатров: Тез. докл. – М., 1941, с. 11.
7. *Чумаков М.П.* Клещевой энцефалит человека / Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 1944.
8. *Гуляева С.Е., Овчинникова А.А., Афанасьева Н.Б., Гуляева С.А.* Клещевой энцефалит. – Владивосток, Уссури, 2004, с. 92–103.
9. *Гуляева С.Е.* Эпилепсия Кожевникова. – Владивосток, Уссури, 2005, 262 с.
10. *Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Кваскова Н.Е., Алиханов А.А., Пилюя С.В., Волкова Э.Ю., Саввин Д.А., Телегина Е.В., Кравцов Ю.И., Петрухин А.С.* Эпилепсия Кожевникова у детей // Русский журнал детской неврологии, 2006, т. 1, вып. 2., с. 19–29.
11. *Омороков Л.И.* К вопросу о патогенезе кожевниковской эпилепсии и о связи ее с сезонным клещевым энцефалитом // Журнал неврологии и психиатрии, 1941, №4, с. 52–59.
12. *Bien C.G., Granata T., Antozzi C., et al.* Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis. A European consensus statement. Brain 2005; 128: 454–71.