

артроза первого плюснефалангового сустава и развития *hallux varus*.

6. Адекватное предоперационное планирование и применение современных высокотехнологических методов хирургического лечения позволяют корригировать деформации стопы крайней стадии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Истомина И.С., Кузьмин В.И., Левин А.Н. Оперативное лечение поперечного плоскостопия, *hallux valgus* // Вестн. травматол. и ортопед. им. Н.Н. Приорова. — 2000. — №1. — С. 55-60.

2. Машиков В.М., Несенюк Е.Л., Безродная Н.В., Шахматенко И.Е. Коррекция варусной деформации первого

пальца стопы, возникшей в результате хирургического лечения *hallux valgus* // Травматол. и ортопед. России. — 2010. — №1. — С. 21-27.

3. Минасов Б.Ш., Гуттов С.П., Билялов А.Р., Кулова Е.И. Диагностика дегенеративно-дистрофических заболеваний стопы. — Уфа: Новый стиль, 2005. — 55 с.

4. Barouk L.S. Forefoot reconstruction, 2nd ed. — Paris: Springer Verlag, 2005. — 379 p.

5. Hetherington V.J. Textbook of *hallux valgus* and forefoot surgery. — Cleveland: Churchill Livingstone, 1994. — 499 p.

6. Hintermann B. Total ankle arthroplasty. — Wien, 2005. — 205 p.

7. Mikulicz J. Eine neue osteoplastische resektionsmethode am fusse // Archiv f. Klin. Chir. — 1881. — Vol. XXVI. — P. 494.

УДК 616.831.31-009.24+036.8+039.52: 615.213: 615.036.8

В02

РОЛЬ ФАРМАКО-ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С РЕЗИСТЕНТНЫМИ ФОРМАМИ ЭПИЛЕПСИИ

Елизавета Алексеевна Столбова, Борис Николаевич Бейн*

Кировская государственная медицинская академия

Реферат

Пролонгированная электроэнцефалография играет важную роль в оценке эффективности противосудорожной терапии. В качестве клинической иллюстрации представляем собственное наблюдение мониторинга данных пролонгированной электроэнцефалографии при подборе противосудорожной терапии у больного с гигантской перивентрикулярно-субкортикальной гетеротопией. Рассмотрен клинический случай симптоматической эпилепсии на фоне гигантской перивентрикулярно-субкортикальной гетеротопии, занимающей обширную зону в веществе лобной и теменной долей правого полушария головного мозга. Комбинация противосудорожных препаратов была изменена, что способствовало достижению медикаментозной клинической ремиссии, доказанной через 7 мес при повторном суточном мониторинге биопотенциалов головного мозга. Показано значение пролонгированной записи электроэнцефалографии для точной диагностики эпилепсии и дальнейшего мониторинга активности головного мозга с целью определения эффективности назначенной противосудорожной терапии. Гетеротопии составляют группу кортикальных дисплазий — разнообразных аномалий развития церебральной коры, нередко ассоциированных с наличием неврологического дефицита и часто дебютирующих с эпилептическими припадками. Интересно, что в данном клиническом случае неврологический дефицит минимален. Эпилептические приступы появились у больного в возрасте 12 лет, несмотря на выраженные морфологические изменения головного мозга.

Ключевые слова: эпилепсия, длительная электроэнцефалография, фармако-электроэнцефалографическое мониторинг, гетеротопия, резистентность.

THE ROLE OF PHARMACO-ELECTROENCEPHALOGRAPHIC MONITORING IN TREATMENT OF PATIENTS WITH RESISTANT FORMS OF EPILEPSY *E.A. Stolbova, B.N. Bein, Kirov State Medical Academy, Kirov, Russia.* Continuous electroencephalography monitoring plays an important role in assessing the effect of anticonvulsant treatment. To illustrate this, an own clinical experience of continuous electroencephalography monitoring in a patient with giant subcortical-periventricular heterotopia at the stage of anticonvulsant selection is presented. A clinical case of symptomatic epilepsy as a result a giant subcortical-periventricular brain heterotopia was observed. Seizures were resistant to ongoing treatment. Epileptic seizure and coincident epileptic brain activity were registered for the first time in this patient only at continuous electroencephalography monitoring. On brain magnetic resonance imaging signs of giant subcortical-periventricular heterotopia of right frontal and temporal lobes were found. The combination of anticonvulsants was changed, allowing to achieve clinical remission, which was proved by repetitive electroencephalography after 7 months of treatment. The role of continuous electroencephalography monitoring to determine the effect of administered anticonvulsant treatment is shown. Heterotopias are a group of subcortical displasias — various maturation abnormality of the cerebral cortex, which are often associated with neurological deficits, onset as an epileptic seizure is characteristic. The particular feature of the presented case is minimal neurological deficit observed. The onset of epileptic seizures in the patient was at the age of 12 despite considerable morphologic brain changes. **Keywords:** epilepsy, continuous electroencephalography, pharmacoelectroencephalographic monitoring, heterotopia, resistance.

Введение методов нейровизуализации (магнитно-резонансной и компьютерной томографии) в алгоритм обследования больных эпилепсией позволило получить информацию о морфологическом состоянии головного мозга, выявить новые этиологические факторы, положило начало учению о роли фокальных корковых дисплазий и дисгенезий мозга. Запись биоэлектрической активности головного мозга в межприступном периоде и в момент пароксизма позволяет достоверно идентифицировать локализацию генератора разрядов, ответственных за происхождение приступа. Пролонгированная электроэнцефалография (ЭЭГ) играет важную роль в оценке эффективности противосудорожной терапии (фармако-ЭЭГ-мониторирование) [2].

Кортикальные дисплазии составляют группу разнообразных аномалий развития церебральной коры, которые нередко ассоциированы с наличием неврологического дефицита и часто дебютируют эпилептическим припадком [3].

Клиническая манифестация кортикальных дисплазий варьирует в зависимости от типа, локализации и размеров порока головного мозга. Эпилептический синдром при этом обычно дебютирует в течение первого года жизни, хотя есть данные и о поздней манифестации [5].

Впервые кортикальная дисплазия описана Тэйлором (Taylor M.) в 1971 г. Он обнаружил у оперированных по поводу фармакорезистентной эпилепсии больных специфическую дезорганизацию неокортекса, гистологически характеризующуюся уменьшением слоёв коры мозга с наличием гигантских и дисморфических нейронов, «баллонных клеток», а также гетеротопией нейронов в подкорковом белом веществе [11].

В настоящее время термин «кортикальная дисплазия» применяют по отношению к различным мальформациям кортикального развития. Они возникают в результате нарушения процессов окончательной организации корковой мантии, включающих пролиферацию недифференцированных клеток в нейрэпителии, миграцию нейробластов из перивентрикулярной матрицы к периферии мозгового пузыря и дифференцировку клеток [10]. Это достаточно протяжённый по времени процесс, поэтому существует большое количество факторов, способных его нарушить. Основные из них следующие: (1) хромосомные аномалии, влияющие на образование пула незрелых нейронов в герминативном матриксе, формирование глиальных волокон и способность нейронов к миграции вдоль упомянутых волокон; (2) деструктивные явления, в числе которых нейроинфекции и гипоксически-ишемические нарушения, способные повреждать глиальные волокна, молекулярный слой формирующейся коры и «пиально-глиальный» барьер; (3) токсические изменения, включающие экзогенные и эндогенные воздействия, реализующиеся нарушением хемотаксических механизмов, вследствие чего нейрон продвигается вдоль глиального волокна в нужное время и место [1]. Гетеротопия возникает в результате скопления нейронов, оста-

новившихся в различных аномальных местах на пути следования к коре головного мозга.

Субэпендимальная узелковая гетеротопия связана с мутацией гена *FLN1* (*Xq28*). Субэпендимальная гетеротопия может быть одиночной и множественной. Локализуется чаще в области вентрикулярного треугольника, височных и затылочных рогах желудочков головного мозга. Для больных с изолированной субэпендимальной гетеротопией характерно позднее начало эпилепсии [9].

Для ленточной гетеротопии характерно скопление гетеротопионов параллельно предполагаемой коре головного мозга (синдром «двойной коры»). Его можно обнаружить при X-сцепленной лиссэнцефалии, развивающейся в результате мутации гена *DCX* (*XLIS*) *Xq22.3-q23*, которая связана с синтезом аномального белка даблкортина. Это приводит к образованию характерных субкортикальных полос гетеротопических нейрональных элементов [3]. А. Barkovich (1992) отмечает, что тяжесть клинических проявлений синдрома «двойной коры» зависит от толщины гетеротопического нейронального слоя: чем толще последний, тем грубее задержка психомоторного развития и более резистентна к терапии эпилепсия. В случаях синдрома «двойной коры» эпилепсия обычно проявляется генерализованными приступами, что отражает диффузный билатеральный характер поражения мозга [1].

Фокальная кортикальная дисплазия – ни что иное, как очаговая микрополигирия с преимущественной локализацией в лобных и височных отделах мозга [7]. При этом заболевании часто встречается поломка в гене *TSC1*, кодируемый которым белок известен в качестве части *mTOR*, участвующего в клеточном росте, апоптозе и регуляции клеточного цикла; механизм его участия в нарушении клеточной миграции до сих пор не выяснен [12]. Исследователи предполагают, что патогенез фокальной кортикальной дисплазии связан с отсутствием или нарушением поздних фаз кортикогенеза.

Фокальные корковые дисплазии, являющиеся структурными аномалиями коры головного мозга, выявляют у 12–50% больных с фармакорезистентными симптоматическими эпилепсиями [3].

В качестве клинической иллюстрации представляем собственное наблюдение фармако-ЭЭГ-мониторирования в подборе противосудорожной терапии у больного с гигантской перивентрикулярно-субкортикальной гетеротопией.

Больной Ч. 37 лет, житель города Кирова, поступил с жалобами на периодические возникающие короткие судорожные приступы, начинающиеся с задержки дыхания. Затем больной застывает на несколько секунд, появляются тонические судороги в обеих руках. Во время приступа сознания не теряет, удерживается на ногах. Постприпадочное состояние удовлетворительное: больной сразу продолжает начатую деятельность. Частота приступов до нескольких раз в день.

Впервые эпилептические приступы появились в 12 лет (в 1986 г.) после сотрясения головного

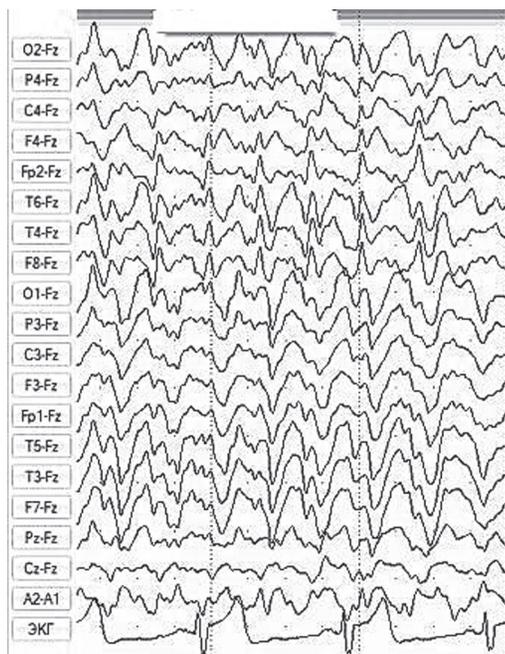


Рис. 1. Больной Ч. 37 лет. Холтеровское мониторирование данных электроэнцефалографии: изменения биоэлектрической активности головного мозга, указывающие на наличие очага эпилептической активности в лобно-височной области правого полушария, на фоне доминирующей медленноволновой активности.

мозга (со слов пациента) и носили вторично генерализованный характер с утратой сознания после респираторной ауры с частотой до 1 раза в 6 мес. Мальчику была назначена противоэпилептическая терапия, включающая высокие дозы бензобарбитала (бензонала) и клоназепама.

В 1995 г. он переехал в город Киров и обратил-

ся к epileптологу, который уменьшил дозы бензобарбитала (бензонала) и клоназепама, добавил карбамазепин (финлепсин). Приступы с потерей сознания прекратились.

Анамнез жизни без особенностей. Женат, имеет двоих детей, работает ведущим специалистом на работе приступов никогда не было, поэтому коллеги о заболевании не знают).

Неврологический статус: мелкоамблиопический установочный нистагм, в остальном без особенностей. Больной заторможен, вероятно, вследствие полипрагмазии.

При рутинной ЭЭГ, проводимой ежегодно, эпилептическая активность не зарегистрирована.

Дополнительно было проведено суточное мониторирование данных ЭЭГ, во время которого было зарегистрировано несколько пароксизмов различной длительности (от единичных элементов до 10-секундных вспышек), состоящих из комплексов острая-медленная волна амплитудой до 200 мкВ и доминирующих в правой височно-лобной области. При этом в левом полушарии определялись редуцированные комплексы медленная-острая волна амплитудой до 250 мкВ. Эти изменения указывают на стабильный очаг эпилептической активности в лобно-височной области правого полушария головного мозга (рис. 1).

В связи с нахождением очага фокальных разрядов на электроэнцефалограмме больному было рекомендовано магнитно-резонансное обследование головного мозга. На серии магнитно-резонансных томограмм визуализировались изменения, расценённые как гигантская перивентрикулярно-субкортикальная гетеротопия, занимающая обширную зону в веществе лобной и теменной долей правого полушария (рис. 2).

Очаг эпилептической активности в лобно-височной области правого полушария, обнаружен-

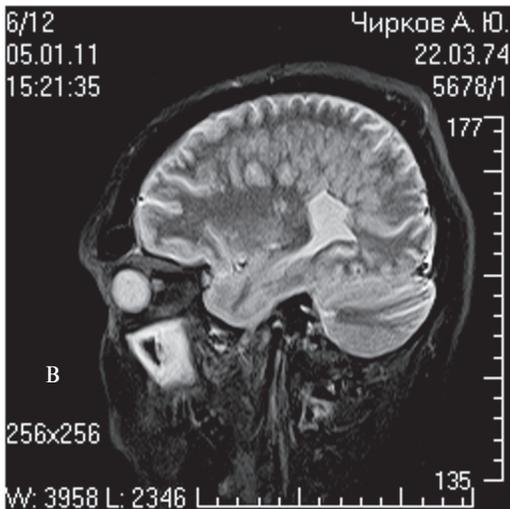


Рис. 2. Больной Ч. 37 лет. Магнитно-резонансная и компьютерная томограммы головного мозга: на сканах в разных плоскостях (А – фронтальная плоскость, В – сагиттальная плоскость) виден комплекс изменений глубинных отделов правого полушария в виде гигантской перивентрикулярно-субкортикальной гетеротопии, а также коры плаща (конвекса) – микрогирия (указано стрелкой). Небольшая открытая асимметричная гидроцефалия. На кадре А определяется «масс-эффект» со смещением структур средней линии справа налево до 15 мм.

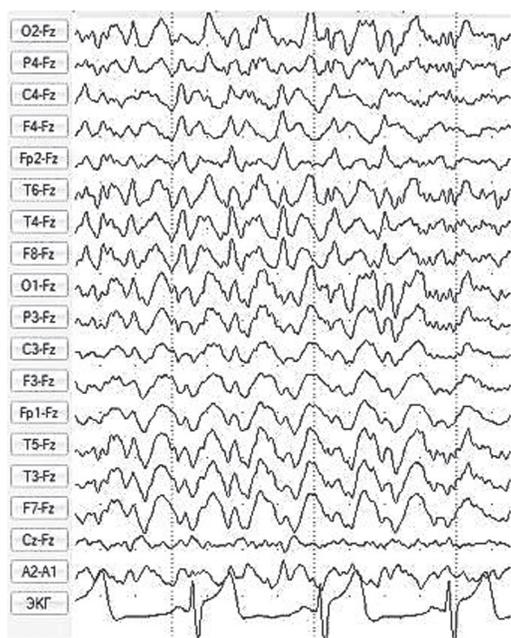


Рис. 3. Больной Ч. 38 лет. Холтеровское мониторирование данных электроэнцефалографии через 7 мес после коррекции терапии. В динамике была зарегистрирована одна вспышка полиморфных комплексов острая-медленная волна меньшей длительности (до 4 с) и амплитуды (до 140 мкВ).

ный в результате холтеровского мониторирования биоэлектрической активности головного мозга, совпал с топикой гигантской гетеротопии.

При поступлении в клинику пациент принимал бензобарбитал (бензонал) по 0,1 г 3 раза в день, клоназепам 0,002 г по 3/4 таблетки утром, днём и 1 таблетку вечером, карбамазепин (финлепсин) по 0,4 г 3 раза в день. После суточного мониторирования данных ЭЭГ противосудорожная терапия была скорректирована: добавлена вальпроевая кислота (конвулекс) с постепенным увеличением дозы до 1,5 г/сут, отменён бензобарбитал (бензонал). Приверженность к лечению у пациента высокая.

Повторное холтеровское ЭЭГ-мониторирование было проведено через 7 мес с целью определения эффективности противосудорожной терапии и дальнейшей её коррекции. Со слов больного, за это время был только один эпилептический приступ, который он связывал с пропуском дневной дозы препаратов. В течение 7 мес 3 раза были сданы анализы крови на содержание вальпроевой кислоты — результаты укладывались в пределы терапевтической нормы. В динамике по сравнению с первой пролонгированной записью данных ЭЭГ в течение этого обследования была зарегистрирована одна вспышка полиморфных комплексов острая-медленная волна меньшей длительности (до 4 с) и амплитуды (до 140 мкВ) (рис. 3). Больной по сравнению с предыдущей госпитализацией стал активнее, речь чётче, что также отмечают и его родственники.

Рекомендовано сохранить прежние дозы противосудорожных препаратов с периодическим контролем биоэлектрической активности головного мозга (ЭЭГ-мониторирование).

Таким образом, у описываемого пациента благодаря многочасовой записи данных ЭЭГ удалось выявить очаговые эпилептиформные потенциалы, которые не соответствовали клинической картине эпилептического припадка, напоминающего генерализованный пароксизм. Наличие эпилептического фокуса в правом полушарии мозга повлекло за собой дополнительное обследование — нейровизуализацию и идентификацию гигантской гетеротопии. Длительное время порок развития проявлял себя только эпилептическими припадками. Представляет клинический интерес высокая пластичность мозга больного: объёмный порок развития правого полушария мозга не мешал пациенту стать квалифицированным специалистом и продолжать трудовую деятельность. Фармако-ЭЭГ-мониторирование позволило обосновать корректировку противосудорожную терапию. Пролонгированная запись данных ЭЭГ служит новым, более точным методом определения степени ремиссии эпилепсии у больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиханов А.А. Нейрорадиологическая модель различных вариантов нарушения нейронной миграции // Ж. неврол. и психиатр. — 2004. — №10. — С. 81-85.
2. Видео ЭЭГ-мониторинг в современной диагностике и контроле лечения эпилепсии. Пособие для врачей / Под. ред. Г.Н. Авакян, А.В. Анисимова, С.О. Айвазян и др. — Москва, 2006. — 46 с.
3. Шестова Е.П. Аномалии головного мозга (миграционные нарушения) у детей: клинко-радиологические проявления // Междун. неврол. ж. — 2005. — №4. — С. 60-63.
4. Шестова Е.П., Евтушенко С.К. Мальформация головного мозга: клинко-радиологические проявления (лекция) // Междун. неврол. ж. — 2008. — №5. — С. 56-58.
5. Bautista J.F. Focal cortical dysplasia and intractable epilepsy in adults: clinical, EEG, imaging, and surgical features // Epilepsy Res. — 2003. — N 55. — P. 131-136.
6. Cotter D.R. Focal cortical dysplasia: a neuropathological and developmental perspective // Epilepsy Res. — 1999. — N 36 — P. 155-164.
7. Fassunke J. Analysis of chromosomal instability in focal cortical dysplasia of Taylor's balloon cell type // Acta Neuropathol. — 2004. — N 108. — P. 129-134.
8. Fauser S. Epileptogenicity of cortical dysplasia in temporal lobe dual pathology: an electrophysiological study with invasive recording // Brain. — 2006. — Vol. 129. — P. 82-85.
9. Kwiatkowski D.J. Tuberous sclerosis: a GAP at the crossroads of multiple signaling pathways // Hum. Mol. Genet. — 2005. — Vol. 14. — P. 251-258.
10. Tassi L. Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome // Brain. — 2002. — N 125 — P. 1719-1732.
11. Taylor D.C. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1971. — N 34. — P. 369-387.
12. Wang V.Y. Focal cortical dysplasia: a review of pathological features, genetics, and surgical outcome // Neurosurg. Focus. — 2006. — N 20. — P. 20-23.