

ЗЕНКОВ Л.Р., РОНКИН М.А.

Психические и поведенческие нарушения при идиопатических генерализованных эпилептических расстройствах*

В течение последних двух десятилетий независимые исследования в четырёх смежных областях медицины – неврологии, эпилептологии, психиатрии и клинической нейрофизиологии привели к выделению группы патологии, характеризующейся выраженной перманентной дисфункцией головного мозга, проявляющейся психическими, нейропсихологическими и поведенческими расстройствами, сочетающимися с устойчивой эпилептиформной активностью в электроэнцефалограмме. Эпилептологические исследования убедительно показали, что между клиническими нарушениями и эпилептическими разрядами в мозге, проявляющимися как эпилептиформная активность, существует причинная патогенетическая связь. Именно ненормальная эпилептическая гиперсинхронная активность нейронов в функционально значимых отделах мозга приво-

дит к нарушению соответствующей психической функции [1-5]. Эта констатация привела к введению в классификацию эпилепсий новой обширной рубрики – *эпилептические энцефалопатии*. Введение её, как и ряд других изменений классификации и терминологии, мотивируется тем, что в предшествовавшей классификации не находили места многочисленные вновь описываемые формы и, в том числе, рассматриваемые в данной статье синдромы. Непароксизмальные психические и поведенческие расстройства, обусловленные эпилептической дисфункцией мозга или эпилептической энцефалопатией, составляют значительную часть всех психических и поведенческих расстройств и достаточно большую часть эпилептических синдромов. Они часто неправильно диагностируются, если упускается из виду их эпилептическая природа, что приводит к запаздыва-

* Перепечатано с согласия редакции из журнала «Клиническая эпилептология» № 2, 2007 г.

нию с правильным лечением, иногда с необратимыми последствиями. Не только непродуманное назначение нейролептиков, антидепрессантов, ноотропов, психостимулянтов может вести к неэффективности лечения или утяжелению симптоматики, но и неправильный выбор противосудорожного препарата, поскольку ряд из них также утяжеляют как клинические проявления, так и эпилептическую активность в мозге.

Вопреки общему суждению о том, что идиопатические генерализованные эпилепсии не сопровождаются психическими и поведенческими расстройствами, имеются многочисленные данные о том, что не только при первично-генерализованных эпилепсиях могут наблюдаться существенные психические отклонения, но и о том, что эпилептические разряды, соответствующие паттернам типичных идиопатических генерализованных припадков (абсансов) без явных клинических их проявлений могут сопровождаться психозами и поведенческими расстройствами.

Характерные для типичных абсансов генерализованные билатерально-синхронные разряды комплексов спайк-волна триггируются в неспецифической восходящей ретикулярной системе, включающей диэнцефальные, септальные ядра и системы волокон, составляющие продольный ретикулярный пучок переднего мозга, продолжающийся в орбито-фронтальную кору и другие медиобазальные структуры префронтальной коры, определяющие уровень бодрствования, широту поля внимания и его направленную фокусировку, и осуществляющей общую регуляцию функциональной активности мозга [1, 6]. Особенностью этой системы является ретикулярная организация, тесная связь гомологичных структур двух полушарий через поперечные спайки мозга и диф-

фузные, двусторонние корковые проекции. Такая организация способствует тому, что локальная активация подкорковой части системы приводит к одновременному вовлечению всего мозга. Это определяет роль неспецифических срединных структур в генерализации эпилептического процесса, вовлечение в эпилептические разряды самих неспецифических систем объясняет нарушение сознания при эпилептическом припадке, а билатеральное диффузное вовлечение определяет характерные черты паттерна абсанса в ЭЭГ, такие как билатеральная синхрония и широкое распространение по мозгу [1, 7, 8].

У больных с генерализованной эпилепсией и паттернами абсансов в ЭЭГ наблюдаются не только соответствующие типы припадков, но и нарушения функции слежения, направленного внимания, краткосрочной памяти, выявляющиеся в моменты субклинических разрядов в ЭЭГ при применении более тонких тестов на слежение и реагирование на внешние стимулы. Специальные нейропсихологические тесты показывают, что при эпилепсии с типичными абсансами отмечается сохранность, в основном, вербальных функций и памяти, в то время как общее познавательное функционирование, визуопространственные навыки, невербальная и долгосрочная память отстают от возрастного контроля, причем обратно пропорционально возрасту появления абсансов [8, 9]. Эти пациенты страдают дефицитом внимания, гиперактивностью и другими поведенческими и педагогическими расстройствами. Panayiotopoulos С.Р. et al. (1997 г.) описали своеобразный идиопатический синдром «фантомных», как они их определяют, абсансов и статусов абсансов, сочетающихся с редкими генерализованными тонико-клоническими припадками. Хотя ни один из пациентов

(как и их близкие) не предъявлял каких-либо жалоб на припадки, при ЭЭГ мониторинге обнаруживались нарушения вычислительных и других мыслительных операций в периоды генерализованной спайк-волновой активности в ЭЭГ. Статусы абсансов проявлялись умеренной спутанностью, дезориентацией, замедленностью реагирования, ощущением странности, причем эти состояния тянулись иногда до нескольких дней [10]. Описанные выше мягкие нарушения, связанные с эпизодическими разрядами генерализованных билатерально-синхронных разрядов в ЭЭГ, расцениваемые обычно как «субклинические», получили название «транзиторные когнитивные нарушения». Показано, что они могут лежать в основе серьезных нарушений обучения, развития и поведения у детей с эпилепсией, причем степень этих перманентных нарушений коррелирует с частотой и интенсивностью эпилептического электрогенеза в ЭЭГ [9, 11]. Что касается бессудорожных генерализованных эпилептических статусов у больных эпилепсией детей и подростков, то при их нераспознавании они могут расцениваться как общие нарушения обучения и поведения, в то время как правильная их диагностика открывает путь к значительному улучшению когнитивных возможностей пациента [12].

Ретикулярные структуры промежуточного мозга продолжают в виде продольного пучка переднего мозга в септальные ядра, медиобазальные лобные лимбические образования, орбито-фронтальную кору и определяют функции целенаправленного поведения, настойчивости, последовательности деятельности, исполнительные функции и функции социализации [13]. Эти структуры и связи лобных медиобазальных отделов лимбико-ретикулярного комплекса даже получили в нейропсихологии обозначение

«социальных структур мозга» [13]. Вовлечение этих структур в эпилептическую активность обычно проявляется также нелатерализованными билатерально-синхронными разрядами эпилептиформной активности, неотличимыми от ЭЭГ картины типичных абсансов, а в интериктальном статусе может приводить к разнообразным психическим расстройствам [6, 14].

При эпилептическом вовлечении срединных структур мозга отмечаются нарушения целостного мышления, проявляющиеся психиатрической симптоматикой. Так ещё в 1949 г. Wycis H.T. et al. с помощью долгосрочных стереотаксических регистраций показали, что у части больных с диагнозом шизофрения, никогда не имевших эпилептических припадков, паранойяльная симптоматика непосредственно связана с эпилептическими разрядами, регистрируемыми в медиобазальных структурах мозга при нормальной конвексительной ЭЭГ [15]. Непароксизмальные эпилептические расстройства, связанные с вовлечением неспецифических срединных структур и проявлявшиеся билатерально-синхронными разрядами по типу паттернов типичных абсансов, хронических бессудорожных эпилептических статусов с постоянными билатерально синхронными разрядами с поведенческой, аутистической симптоматикой, с картиной приобретенного лобно-долевого синдрома, шизофреноподобных нарушений многократно описаны в литературе [1-4, 14, 16].

Ниже приведены наши собственные наблюдения когнитивных, поведенческих и психических нарушений при первично-генерализованных эпилептических расстройствах. Поскольку большинство из обсуждаемых пациентов не имеют типичных эпилептических припадков, а клиническая симптоматика проявляется как психическое и поведенческое расстрой-

ство, они требуют двойного кодирования по шкалам МКБ-10: по разделу «F» и как эпилептический синдром или эпилептическая энцефалопатия по шкале «G».

ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ МОЗГОВЫЕ ДИСФУНКЦИИ, СВЯЗАННЫЕ С ПАТТЕРНАМИ АБСАНСОВ

Эпилептические мозговые дисфункции с паттернами типичных абсансов в ЭЭГ мы наблюдали у 6 пациентов в возрасте 6-17 лет. У 1 психический синдром сочетался с мягко протекающей юношеской эпилепсией с абсансами, у остальных только в форме психиатрического расстройства без клинических эпилептических припадков. Наблюдались следующие психические расстройства: обсессивно-компульсивное расстройство – 2, шизофреническое расстройство – 1, детский аутизм – 2, синдром дефицита внимания и гиперактивности – 1.

G40.8 Эпилептическая дисфункция с симптоматикой

F42 Обсессивно-компульсивное расстройство

Обсессивно-компульсивная симптоматика характерна для больных с эпилепсией и, в частности, входит в картину так называемых «эпилептоидных черт характера». Как доминирующий в картине заболевания синдром при эпилептических расстройствах она описана рядом авторов [17]. В наших исследованиях обсессивно-компульсивная симптоматика у пациентов с паттернами типичных абсансов наблюдалась в качестве основного психического расстройства у девочки 15 лет с юношеской абсансной эпилепсией с редкими (всего 3 за 4 года наблюдения) генерализованными атоническими припадками и с субклиническими абсансами продолжительностью около 3 сек с застыванием,

которое удалось идентифицировать как припадок только при повторных проигрываниях ЭЭГ-видеомониторинга. Ни близкие пациентки, ни она сама не знали ничего об этих абсансах и даже при обращении их внимания на наличие таковых их не замечали. Девочка успешно сочетает учёбу в десятом классе средней школы с занятиями изобразительным искусством, готовится в художественный ВУЗ. Если мать беспокоили только два (с интервалом в 1,5 года) приступа падения, протекавших в нетяжёлой форме бледных синкоп, то саму девочку на протяжении месяцев крайне тревожат скрываемые от матери и длящиеся в течение месяцев ощущения, что за ней недоброжелательно наблюдают, особенно когда она остается одна или находится на лестничной клетке, которую стремится проскочить как можно быстрее, чтобы избежать слежки. В комнате старается располагаться в углу лицом к двери и окнам, оглядывается. Понимает объективную неосновательность этих ощущений, но не может с ними справиться. Стесняется этих переживаний, скрывает от окружающих. Состояния эти появились незадолго до первого приступа и периодически утяжеляются. В неврологическом статусе отклонений не выявляется. Несмотря на, казалось бы, правильно выбранный по типу припадков препарат депакин хроно в дозе 2000 мг/сутки (концентрация в плазме крови – 110 мг/л), никак не влиял ни на припадки, ни на психическую симптоматику. В связи с тем, что начальные спайки разряда возникали в фронтально-полярных отведениях, а трехмерная локализация давала его источник в орбито-фронтальной медиальной коре (см. рисунок), была предположена лобнодолевая природа расстройства и проведена замена вальпроата на ламотриджин (ламиктал), который в дозе 200 мг/сутки

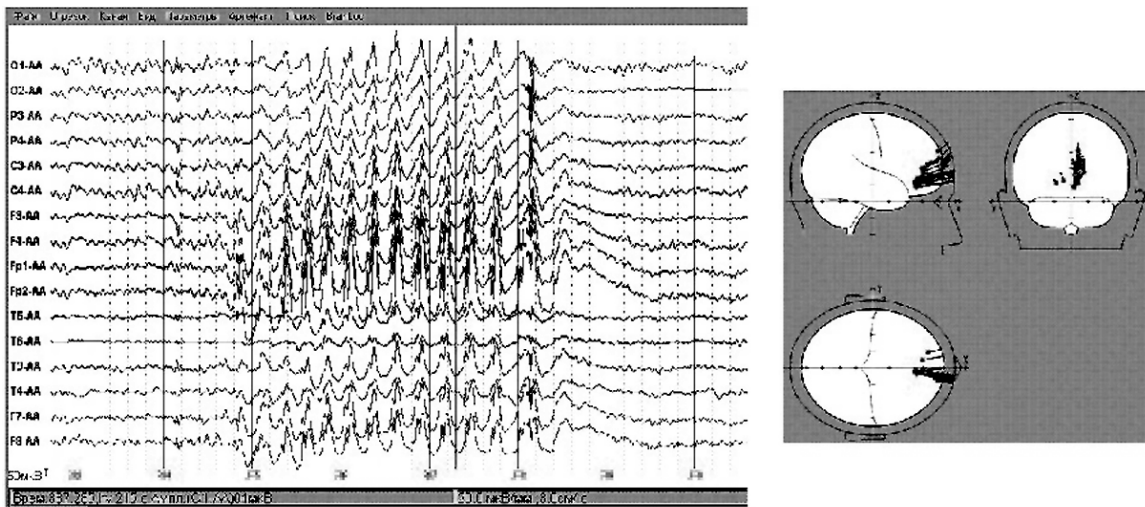


Рис. А. ЭЭГ пациентки М-а А. 15 лет на лечении вальпроатом в дозе 2000 мг/сутки. На четвертой минуте гипервентиляции трехсекундный разряд билатерально-синхронных комплексов спайк-волна частотой 4 Гц, амплитудой 500 мкВ, с максимумом в полюсах лобных долей (Fp1, Fp2). Зеркально отраженная по горизонтальной оси симметрии форма комплексов спайк-волна говорит о глубокой локализации источников потенциала.

Рис. Б. Трехмерная локализация начальных спайков эпилептиформных разрядов. Выявляется плотная группа диполей в правой парасагиттальной медиальной области, первые из которых возникают в проекции поясной извилины, а последующие перемещаются по кривой, соответствующей траектории цингулярных путей, в базальные фронтально-полярные и орбито-фронтальные отведения.

дал прекращение всех видов припадков и психической симптоматики.

Также имеет смысл обсудить несколько общих моментов. Идиопатическими генерализованными эпилепсиями называют эпилепсии, при которых нет данных за их симптоматическое происхождение, а клиника и ЭЭГ не выявляют фокальных изменений. Они, естественно, не исчерпываются только узкой номенклатурой уже внесенных в классификацию форм, являющихся малой частью реально существующих генерализованных эпилепсий, а к этой группе следует относить синдромы, удовлетворяющие указанным в начале абзаца условиям, даже если они формально не «входят» в уже имеющиеся «канонические» рубрики. Именно для этого в рекомендациях Комиссии по терминологии и классификации Международной противоэпилептической лиги принято

положение о том, что диагноз в индивидуальных случаях может формулироваться как по форме эпилепсии, так и на основании типа припадков и других симптомов, если случай не подходит под уже известные рубрики [18]. Таким образом, расстройства, протекающие без припадков, но с перманентной симптоматикой, связанной с генерализованными эпилептиформными изменениями в ЭЭГ, правомерно включить в круг первично-генерализованных эпилептических расстройств.

Следующий момент связан с нейропатологическим содержанием понятия «генерализованные». Термин «генерализованные», как и всякое классификационное понятие, является условным. С нейрофизиологической точки зрения никакой припадок не может быть первично-генерализованным, т.е. начинаться по всей коре неза-

висимым эпилептическим возбуждением многих миллионов нервных клеток. Одномоментные стереотипные разряды, возникающие по всему мозгу, как это наблюдается, к примеру, при абсансах, очевидным образом могут возникнуть только в результате одномоментного прихода афферентной посылки, запускающей эти разряды. Точно так же, генерализованный разряд при миоклонической эпилепсии даже при асинхронности эпилептиформных феноменов внутри разряда может возникнуть только в результате внезапного изменения уровня возбуждения по всему мозгу, что также может быть реализовано только посредством одновременного поступления на симметричные и распространенные отделы обоих полушарий модулирующей возбуждение афферентной посылки. Неоспоримые доказательства того, что разряды, обуславливающие миоклонические судороги, являются в свою очередь ответом на афферентную посылку из срединных структур мозга, были получены нами при исследовании связанных с миоклониями и вызванных афферентной стимуляцией потенциалов мозга [1]. Таким образом, при так называемых «первично-генерализованных» эпилептических расстройствах пейсмейкером (запускающим механизмом) как припадков, так и разрядов в ЭЭГ являются неспецифические срединные структуры мозга. Учитывая их роль в регуляции психической активности и поведения человека, понятно, почему их дисфункция проявляется кругом симптомов, описанных выше. То, что при рассматриваемых расстройствах показано как в литературе, так и в наших случаях, частое вовлечение префронтальной медиобазальной коры, соответствует данным о том, что префронтальная кора является как по происхождению, так и по функциональным

связям, прямым продолжением ретикулярных структур переднего мозга: неспецифических ядер таламуса и гипоталамуса, септальных ядер. Непосредственная обусловленность разрядов при типичных абсансах медиобазальной префронтальной корой была показана во многих работах и специально исследована в серии исследований Карлова В.А., Гнездицкого В.В. и др. [6].

Психические нарушения при эпилептической активности, вовлекающей срединные и медиобазальные неспецифические структуры мозга, могут обуславливаться как функциональным исключением структур общей регуляции поведения, эмоций и мышления, так и их дезорганизованной избыточной активностью в зависимости от степени вовлеченности того или иного звена. Как показывают стереотаксические исследования, эти психические расстройства могут вызываться или ограниченными подкорковыми разрядами в срединных структурах при сохранности видимо нормальной или десинхронизованной активности в поверхностной электроэнцефалограмме, или генерализованным вовлечением коры в билатерально-синхронные разряды через билатеральные диффузные связи [4, 6]. Как показано в исследовании Mirsky A.F. et al. (1995 г.), для возникновения перманентных психических нарушений при эпилептической дисфункции необязательно постоянное присутствие в ЭЭГ эпилептиформной активности. Авторы характеризуют природу этих нарушений следующим образом: «Транзиторные вспышки спайк-волновой активности представляют макушку айсберга. Под поверхностью могут происходить более или менее постоянно активные патофизиологические процессы, отражающиеся в нарушении выполнения тестов на внимание

и в связанных с событиями мозговых потенциалах» [19].

Фармакотерапия в первую очередь ориентирована на подавление эпилептиформной активности в ЭЭГ, поскольку улучшение психических функций, в особенности когнитивных и речевых, часто отстает от нейрофизиологической динамики. Как и при лечении первично-генерализованных эпилепсий, препаратом первого выбора является вальпроевая кислота, поскольку она эффективно подавляет эпилептические разряды, проявляющиеся эпилептиформной активностью в ЭЭГ и являющиеся непосредственной причиной клинических симптомов. Особенно важно поддержание постоянной его концентрации в крови, поскольку падение её ведёт к эксацербации эпилептиформной активности и нарушению психических функций. Опти-

мальным является оригинальный препарат вальпроевой кислоты с контролируемым высвобождением депакин хроно, который, по данным специального исследования, единственный имеет длительное плато концентрации, в отличие от имеющихся на рынке аналогов дженериков [20]. При неэффективности депакина или наличии противопоказаний следует пробовать ламотриджин (ламиктал) и леветирацетам (кеппра). Не показаны – фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, нейролептики группы фенотиазинов, трициклические антидепрессанты, ноотропы, извлекаемые из биологических материалов, могущие утяжелять заболевание и вызвать присоединение или утяжеление припадков. Обязательны настойчивая семейная и групповая психотерапия, психосоциальная реабилитация, коррекционная педагогическая работа [1, 21]. ■

Литература:

1. Зенков Л.Р. Непароксизмальные эпилептические расстройства (руководство для врачей). – М.: Медпрессинформ, 2007.
2. Зенков Л.Р., Айвазян С.О., Осипова К.В., Усачева Е.Л., Харламов Д.А., Лазарева И.И., Притыко А.Г. Длительные бессудорожные эпилептические состояния и их лечение. 3-я Восточно-Европейская конференция «Эпилепсия и клиническая нейрофизиология». Ялта-Гурзуф 1-6 октября 2001. – С. 92-94.
3. Zenkov L.R., Konstantinov P.A., Shiriayeva I.U., Sirazitdinova E.B. et al. Non convulsive Epileptic Encephalopathies with Neuropsychological, Psychic, Behavioural and Educational Disorders // *Epilepsia*. – 2003. – V. 44, Suppl. 8. – P. 136-137
4. Зенков Л.Р., Шевельчинский С.И., Константинов П.А., Мясников В.Н., Сиразитдинова Э.Б. Бессудорожные эпилептические энцефалопатии, аутизм и другие расстройства психического развития // *Аутизм и нарушения развития*. – 2004. – № 1. – С. 2-19.
5. Binnie C.D. Significance and management of transitory cognitive impairment due to subclinical . EEG discharges in children // *Brain Dev.* – 1993. – V. 15 – P. 23-30.
6. Карлов В.А., Гнездицкий В.В. Абсансная эпилепсия у детей и взрослых.- М.: Пресссервис, 2005.
7. Loiseau P., Panayiotopoulos Ch. P., Hirsh E. Childhood absence epilepsy and related syndromes // *Epileptic syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence (3rd edn)*. J. Roger, M. Barbau, Ch. Dravet, . P. Genton, C.A. Tassinari & P. Wolf. 2002 John Libbey & Co Ltd, p. 203-227.

8. Medford N., Sierra M., Baker D. David A.S. Understanding and treating depersonalisation disorder // *Advan. Psychiatr. Treat.* – 2005. – V. 11. – P. 92 – 100.
9. Pavone P., Bianchini R., Trifiletti R. R. et al. Neuropsychological assessment in children with absence epilepsy // *Neurology.* – 2001. – V. 56. – P. 1047-1051.
10. Panayiotopoulos C. P., Koutroumanidis M., Giannakodimos S., Agathonikou A. Idiopathic generalised epilepsy in adults manifested by phantom absences, generalized tonic-clonic seizures, and frequent absence status // *J Neurol Neurosurg Psychiatry* – 1997. – V. 63. – P. 622-627.
11. Matricardi M., Brinciotti M., Paoella A., Porro G., Benedetti P. Neuropsychological correlates . of subclinical paroxysmal EEG activity in children with epilepsy: quantitative aspects // *Functional . Neurol.* – 1989. – V. 4. – P. 241-246
12. Staufenberg E.F., Brown S.W. Some issues in non-convulsive status epilepticus in children and adolescents with learning difficulties [see comments] // *Seizure.* – 1994. – V. 3. – P. 95-105.
13. Hamano T., Luders H.O., Ikeda A. et al. The cortical generators of the contingent negative variation in humans: a study with subdural electrodes // *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* – 1997. – . V. 104. – P. 257–268.
14. Heath R.G. Common clinical characteristics of epilepsy and schizophrenia: clinical observation . and depth electrode studies // *Am J Psychiatry.* – 1962. – V. 118. – P. 1013–1026.
15. Wycis H.T., Lee A.J., Spiegel E.A. Simultaneous records of thalamic and cortical (scalp) potentials . in schizophrenics and epileptics // *Conf. neurol.* – 1949. – V. 9. – P. 264-271.
16. Engel J.Jr., Bandler R., Griffith N. C., Caldecott-Hazard S. Neurobiological evidence for epilepsy-induced interictal disturbances, in *Neurobehavioral Problems in Epilepsy: Advances in Neurology*, vol 55. Edited by Smith D., Treiman D., Trimble M. New York, Raven Press, 1991, pp 97–111.
17. Levin B., Duchowny M. Childhood obsessive-compulsive disorder and cingulate epilepsy // *Biol Psychiatry.* – 1991. – V. 30. – P. 1049-1055.
18. Engel J.Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology // *Epilepsia.* – 2001. – V. 42. – P. 796-803.
19. Mirsky A. F., Duncan C. C., Levav M. L. Neuropsychological and psychophysiological aspects of absence epilepsy. In: Duncan J. S., Panayiotopoulos C. P.(eds) // *Typical absence and related epileptic syndromes.* Edinburgh: Churchill Livingstone. P. 112-121.
20. Соколов А.В., Белоусов Ю.Б., Тищенко И.Ф. Сравнительная фармакокинетика препаратов вальпроевой кислоты с контролируемым высвобождением // *Ремедиум.* – 2006 (спецвыпуск). – № 4. – С. 2-6.
21. Schmitz B. Mood effects of antiepileptic drugs. In: *Progress in epileptic disorders.* V. 1. Cognitive dysfunction in children with temporal lobe epilepsy // *Arzimanoglou A. et al. (eds.).* 2005, John Libbey Eurotext, Esher, Surrey, UK. – P. 233-250.