

**M.B. Надеждина, Л.А. Сафронова, М.Г. Топоркова, Р.М. Маматов**

## **КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОЖЕВНИКОВСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ**

*Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург*

Реферат. Изучены клинические и иммунологические особенности кожевниковской эpileпсии у детей с выявлением факторов риска перехода острых форм клещевого энцефалита в хронические. Проведены клинико-серологический, эпидемиологический и неврологический анализ 15 детей в возрасте от 2 до 15 лет с кожевниковской эpileпсией, подтвержденной методами иммуноферментного анализа в остром периоде клещевого энцефалита и при динамическом контроле. Выявлена большая вероятность развития кожевниковской эpileпсии при отсутствии факта укуса клеща. Длительная персистенция IgM обуславливает высокую вероятность прогредиентного течения, а высокие титры IgG в процессе прогредиентного течения не защищают от хронизации процесса.

Ключевые слова: кожевниковская эpileпсия, факторы риска, сроки формирования.

М.В.Надеждина, Л.А.Сафронова,  
М.Г.Топоркова, Р.М.Маматов

БАЛАЛАРДА КОЖЕВНИКОВ ЭПИЛЕПСИЯСЕ  
АВЫРУНЫ• КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК  
ҮЗЕНЧ•ЛЕКЛ•РЕ

Балаларда Кожевников эpileпсия авыруны• талпан энцефалитыны• ут• көчле р•вешенн•н хроник төрг• күчү куркынычы факторларын ачыклау бел•н б•йле клиник h•м иммунологиқ үзенч•лекл•ре тикшерелг•н. Кожевников эpileпсиясе бел•н чирл•г•н 2 яшьт•н алып 15 яшьк• кад•рек 15 балага клиник-серологик, эпидемиологик h•м неврологик анализлар уздырылган. Аларга шулай ук талпан энцефалитыны• ут• көчле чорында h•м динамик контроль вакытында иммуноферментлы анализ ысууллары бел•н расланылган. Талпан тешл•ү очрагы булмаганды Кожевников эpileпсиясе үсөшө ихтималлыгыны• күпчелект• булуы ачыланган. Персистенцияне• (•гъзаны• •крен ген• кирег• үсөш алуды) озакка сузылуу IgG прогредиент ағышы ихтималлыгыны• югары булууна с•б•пче, • югары титрлар IgG прогредиент ағышы барышында •леге процессны хронизациял•үд•н сакламый.

Төп төшөнчл•р: Кожевников эpileпсиясе, т•в•кк•ллек (күчү куркынычы) факторлары, формалашу вакытлары.

M.V. Nadezhdina, L.A. Safronova,  
M.G. Toporkova, R.M. Mamatov

CLINICO-IMMUNOLOGIC PECULIARITIES OF  
CORTICAL EPILEPSY IN CHILDREN

Clinical and immunologic peculiarities of cortical epilepsy were studied in children. There were revealed risk factors of transition of acute forms of tick-borne encephalitis into chronic ones. A clinico-serologic, epidemiologic and neurologic analyses were done in 15 children of 2—15 age with cortical epilepsy. The analyses were confirmed by methods of immunoenzymatic

analysis at acute period of tick-born encephalitis and at dynamic control. It was shown a great possibility of developing cortical epilepsy in the absence of tick biting. Lengthy persistence of IgM ensures high probability of progradient course, and high titres IgM in process of progradient course do not protect from making the process chronic.

Key words: cortical epilepsy, risk factors, terms formation.

Частота хронических форм клещевого энцефалита (ХФКЭ), по данным городского центра природно-очаговых инфекций, составила 1,8% [6, 7], что существенно ниже данных (10—15%) по Свердловской области [4, 1]. В то же время полученные нами цифры соответствуют усредненным данным по стране [11, 8]. Мы полагаем, что получить более низкий процент ХФКЭ позволяют госпитализация больных в специализированный центр, своевременная адекватная терапия, последующие курсы реабилитационного лечения у больных с менингеальной (МФ) и очаговой (ОФ) формами. Применение новой технологии введения ОИГ [9] позволило снизить этот процент до 0,58% (за 8 лет 5 наблюдений на 865 случаев верифицированного КЭ). У больных с ХФКЭ в анамнезе выявлен высокий процент очаговых форм острого клещевого энцефалита (ОКЭ), составляющий от 43,5% [6], 45,4% [14] до 76% [11, 8] и 85,4% [13]. Однако литературные данные об особенностях течения и перехода острых форм КЭ (ОФКЭ) в хронические и у детей, и у взрослых немногочисленны; не разработаны критерии прогнозирования исходов ОКЭ; традиционное лечение не всегда предупреждает развитие остаточных явлений и хронизацию заболевания. Среди описанных нами [6, 7] 23 наблюдений ХФКЭ случай кожевниковской эpileпсии (КЭП) имел место только у одного подростка 16 лет. Вместе с тем углубленное изучение этой редкой формы ХКЭ у детей составляет научную основу

для разработок новых методов профилактики, диагностики и лечения актуальной для здравоохранения природно-очаговой нейровирусной инфекции.

Цель исследования — изучить клинические и иммунологические особенности кожевниковской эпилепсии у детей, выявить факторы риска, ведущие к ее возникновению, переходу острых форм КЭ в хронические и установить сроки ее формирования.

Под нашим наблюдением находились 15 детей с КЭП в возрасте от 2 до 15 лет, получивших лечение в неврологическом отделении ОДКБ № 1. Период наблюдения за больными варьировал от 2 до 6 лет (в среднем  $3,7 \pm 1,6$ ). Проведены клинико-серологический, эпидемиологический и неврологический анализ случаев КЭ, подтвержденных методами иммуноферментного анализа в остром периоде и при динамическом контроле. Случаи представлены с учетом клинических классификаций [3, 13, 11].

Среди 15 больных с КЭП было 8 (53,4%) мальчиков и 7 (46,6%) девочек, что свидетельствует об отсутствии достоверного различия по полу среди детей с этой формой ХКЭ.

*Таблица*  
**Распределение больных с острыми формами КЭ и КЭП в зависимости от факторов заражения**

Клинические формы		Факторы заражения			Всего
ОКЭ	ХКЭ	укус клеща	лесной фактор	не выявлен	
МФ	КЭП	2	—	—	2
ОФ с ЭФС	КЭП	2	2	5	9
ОФ с ЭПМС	КЭП	2	—	—	2
ОФ с ЭМС	КЭП	1	—	—	1
Нет острого периода	КЭП	1	—	—	1
Итого	абс./%	8/53,3	2/13,4	5/33,3	15/100

При анализе факторов заражения у больных с прогредиентным течением по типу КЭП установлено, что в 53,3% случаев (8 из 15) имел место трансмиссивный путь передачи вируса КЭ, в 2 (20%) — лесной фактор, а в 5 (33,3%) наблюдениях фактора заражения выявить не удалось (табл. 1). Отсутствие факта укуса клеща в 46,7% случаях наряду с отсутствием серопрофилактики позволяет предполагать вследствие отсутствия настороженности позднюю обращаемость больных и затрудненную диагностику КЭ в ранние сроки заболевания, а значит, и отсроченное специфическое лечение.

Обращает на себя внимание, что во всех 15 случаях развития КЭП вакцинации не было. В 10 наблюдениях серопрофилактика не проводилась (в 7 из них отсутствовал факт укуса клеща). Наличие серопрофилактики по традиционной методике в 5 (33,3%) случаях не предотвратило развитие острых форм (в 1 — МФ и в 4 — ОФ) КЭ, что свидетельствует о слабой защитной роли серопрофилактики, осуществляющей по общепринятой методике.

При анализе срока появления КЭП после острого периода в соответствии с классификацией [11] нами установлены следующие типы течения ХКЭ. Первично-прогредиентное течение отмечалось в 1 из 15 (6,7%) случаев КЭП. В остальных 14 случаях в остром периоде были выявлены следующие формы КЭ: менингеальная — в 2 (13,3%), очаговая — в 12 (80,0%), в том числе ОФ с энцефалитическим (ЭФС) в 9 (60%), ОФ с энцефалополиомиелитическим (ЭПМС) в 2 (13,3%) и ОФ с энцефаломиелитическим (ЭМС) в 1 (6,7%) синдромами (табл. 1). По срокам появления инициально прогредиентное течение наблюдалось в 3 (20,0%) наблюдениях при непосредственном переходе ОФ с ЭФС (2 случая) и ОФ с ЭМС (1 случай) в КЭП. Раннее прогредиентное течение с развитием КЭП в срок от 2 до 6 месяцев отмечалось в 8 (53,3%) наблюдениях, в том числе при переходе МФ (в одном), ОФ с ЭФС (в 5) и ОФ с ЭПМС (в двух) случаях. Позднее прогредиентное течение с формированием КЭП в срок от 1 до 2 лет имело место у 3 (20,0%) больных, в том числе после перенесенной МФ у одного и ОФ с ЭФС у 2 больных. Экспериментально длительность персистенции вируса после инаппаратной инфекции наблюдалась около 1 года, после очаговых и стёртых форм острого КЭ — более 2 лет; при этом персистирующий вирус сохраняет нейро- и висцеротропные свойства, находится в головном и спинном мозге и органах иммунопоэза; локализация его в ЦНС соответствует топографии характерного для КЭ патологического процесса [10, 12].

В большинстве (14) наблюдений отмечено развитие КЭП после различных форм острого КЭ при существенном преобладании (9—60% наблюдений) ОФ с ЭФС в остром периоде (табл. 1). В 3 наблюдениях имела место очаговая форма с многоуровневым поражением ЦНС, с заинтересованностью мотонейронов шейного утолщения, клинически проявившаяся периферическим парезом в руке в сочетании со

слабостью мышц шеи в одном из наблюдений. Отмеченные данные согласуются с ранее опубликованными сообщениями о преимуществе развития гиперкинетических форм и КЭП у детей и объясняются авторами повышенной судорожной «готовностью» нервной системы у лиц детского и юношеского возраста [2, 3, 6].

Углубленный анализ анамнеза позволил установить у всех 15 детей отягощающие факторы в виде повышенной физической нагрузки ( занятие спортом), кардиомиопатии, хронического тонзиллита, транзиторной тромбоцитопатии, хронического панкреатита, глистно-паразитарной инвазии, реактивного гепатита и других хронических инфекций, свидетельствующих о скомпроментированном иммунологическом фоне. Только в одном случае анамнестически наблюдалась тяжелая травма черепа с левосторонним гемипарезом и симптоматической эпилепсией с джексоновскими и вторично генерализованными припадками.

Клинические проявления КЭП были полиморфны, интенсивность и локализация миоклоний, частота и характер эпилептиформных припадков разнообразны. Миоклонические судороги при КЭП носили постоянный характер, характеризовались аритмичностью и изменчивой амплитудой, охватывали определенную группу мышц и во всех случаях ограничивались одной половиной тела, развивались на стороне пареза, который в 5 наблюдениях имел признаки смешанного. Симптомы КЭП в большинстве случаев характеризовались сочетанием миоклонического гиперкинеза (в мышцах правой или левой половины лица и/или правой или левой руки) и вторично генерализованных эпилептических припадков различной частоты. В 12 из 15 наблюдений локальные гиперкинезы предшествовали появлению эпилептических припадков, а затем присоединялись общие припадки с потерей сознания. В 4 наблюдениях имели место вторично генерализованные припадки. Стабилизация синдрома была отмечена у 10, улучшение состояния — у 3, прогредиентное течение — у 2 больных, несмотря на проводимую терапию. Во всех наблюдениях положительным в лечении было сочетание двух (депакин-хроно и ламотриджин) противосудорожных препаратов, позволивших нормализовать психические нарушения в виде повышенной агрессивности, расторможенности больных и вызвать регресс миоклонических гиперкинезов при полном прекращении эпилептических припадков в 9 из 15 наблюдений.

С.Е. Гуляева [2] в составе основного ядра клинических проявлений также отмечала судорожный синдром, который представлял собой сочетание двух основных компонентов: миоклонического гиперкинеза и эпилептических припадков. Согласно предлагаемой концепции [2], при эпилепсии Кожевникова формируется сложный нейродинамический субстрат, дезорганизующий все структуры мозга, отвечающие за реализацию двигательных актов. Тесная связь экстрапирамидных нарушений с поражением периферических нейронов, патологией пирамидной иннервации и эпилептическим процессом у больных кожевниковской эпилепсией заставляет искать в их происхождении единое начало и связующее звено. Современное представление о реализации экстрапирамидных миоклоний через главное опосредующее звено — гигантоклеточное ретикулярное ядро шва мозгового ствола (одновременно представляющее собой центральную часть облегчающего механизма флексорных групп альфа-мотонейронов) позволяет обосновать возможность поражения этих отделов мозгового ствола при эпилепсии Кожевникова. Связующим звеном в сложной цепи патологических явлений становится дефект каудальных отделов мозгового ствола при КЭ, что приводит к распространению патологических влияний как на стволово-подкорково-корковые взаимоотношения, так и на стволово-спинальные.

Н.И. Команденко [5] считает, что синдром КЭП у одних может быть обусловлен хроническим воспалительным процессом в головном и спинном мозге, а у других — его последствиями. Для первого варианта течения болезни, кроме гиперкинезов, характерны нарастание слабости и атрофий в ранее интактных мышечных группах, наличие фибрилляций и фасцикуляций в них, усиление интенсивности судорог. В таких случаях следует констатировать прогредиентное течение КЭ с синдромом КЭП. У других больных с синдромом КЭП через некоторое время после его развития клиническая картина принимала стабильный характер.

Мы склонны отдавать ведущее значение участию мотонейронов в генезе миоклоний, поскольку ранее [6] на основании ЭМГ-исследования в остром периоде была выявлена заинтересованность мотонейронов шейного утолщения у больных с лихорадочной и менингеальной формами заболевания даже при

отсутствии клинических признаков пареза. Игольчатая ЭМГ при этом показывала спонтанную активность с мышц плечевого пояса в виде выраженных полифазных потенциалов фасцикуляций различной амплитуды и продолжительности. Обоснованием для этого является и клиническая заинтересованность шейного утолщения, патогномонично поражаемого при КЭ, и совпадающая с этой локализацией распространенность миоклонического гиперкинеза.

Результаты многократных серологических исследований, проведенных методом ИФА, выявили у 12 из 15 больных ХКЭ стойкое сохранение титров IgG. У 7 (46,7%) больных обнаружены IgM. Наличие длительной персистенции IgM (в течение месяца и более) обуславливает высокую вероятность прогредиентного течения и служит прогностически неблагоприятным фактором. При наличии IgM преобладающим типом развития хронических форм КЭ является раннее, а при его отсутствии — позднее прогредиентное течение. Длительное сохранение высоких титров IgM при низком уровне IgG — задержка переключения синтеза IgM на IgG является результатом вторичного Т- и В-дефицита. Поскольку IgM менее специфичны, чем IgG, и обуславливают незавершённую нейтрализацию, а при взаимодействии с вирусом формируют нестойкий, легко диссоциируемый комплекс, создаются предпосылки для длительной персистенции вируса в крови [10].

Наибольшая вероятность развития КЭП после перенесённой очаговой формы в остром периоде КЭ диктует необходимость разработки адекватного лечения в остром периоде заболевания и особого дальнейшего диспансерного наблюдения за больными. У всех обследованных детей с КЭП, несмотря на развитие ОФ заболевания на момент начала лечения, было проведено традиционное лечение КЭ.

Таким образом, наиболее частой формой ХКЭ в детском возрасте является КЭП. Выявлена большая вероятность развития КЭП при отсутствии факта укуса клеща. У всех больных КЭП отмечены отсутствие предварительной вакцинопрофилактики и слабая защитная роль традиционно выполняемой серопрофилактики для развития прогредиентного течения КЭ. Установлены различные сроки формирования КЭП с преимущественным формированием ранних (до 6 месяцев) прогредиентных форм после

перенесённого КЭ. Установлена наибольшая вероятность развития КЭП после менингеальной и очаговой форм с ЭФС и ЭПМС в остром периоде КЭ. Длительная персистенция IgM обуславливает высокую вероятность прогредиентного течения, а высокие титры IgG в процессе прогредиентного течения не защищают от хронизации процесса. Выявлены факторы риска перехода ОКЭ в КЭП: повышенная физическая нагрузка, хронические инфекционные заболевания и соматическая патология, ослабляющие иммунную систему организма.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова Л.И., Образцова Р.Г. Материалы научной конференции «Актуальные проблемы природноочаговых инфекций». — Ижевск, 1998. — С.186—188.
  2. Гуляева С.Е. Эпилепсия Кожевникова: Автореф. дисс.... д-ра мед. наук. — М., 1986.
  3. Ключиков В.Н. Прогредиентные формы клещевого энцефалита: Автореф. дисс.... д-ра мед. наук. — Екатеринбург, 1965.
  4. Ковтун О.П. Клинико-патогенетические закономерности, пути оптимизации лечения и прогноза клещевого энцефалита и боррелиоза у детей: Автореф. дисс.... д-ра мед. наук. — Екатеринбург, 1997.
  5. Команденко Н.И. Прогредиентные формы клещевого энцефалита: Автореф. дисс.... докт. мед. наук. — Л., 1974.
  6. Надеждина М.В. Клиника острых и хронических форм клещевого энцефалита, оптимизация лечения в остром периоде: Дисс. ... д-ра мед. наук: 14.00.13. — М., 2001.
  7. Надеждина М.В. // Журн. неврол. и психиатр. — 2001. — № 4. — С. 10—15.
  8. Осинцева Т.С., Остров А.С., Сабыков Т.Т., Казакова Н.Б., Тюрнина Л.С., Шудегова Э.А. Материалы научной конференции «Актуальные проблемы природноочаговых инфекций». — Ижевск, 1998. — С.209—211.
  9. Патент 2173171 Российской федерации. Способ лечения больных клещевым энцефалитом [Текст] / Надеждина М.В.; заявитель и патентообладатель. — 2000122258/14; заявл. 22.08.00; опубл. 10.09.01. Бюлл. № 25.
  10. Погодина В.В., Фролова М.П., Ерман Б.А. Хронический клещевой энцефалит. — Новосибирск, 1986.
  11. Уманский К.Г., Деконенко Е.П. // Журн. невропатол. и психиатр. — 1984. — Т. 8. — № 8. — С.1173—1179.
  12. Фокина Г.И., Маленко Г.В., Левина Л.С. // Acta Virol. — 1982. — Т. 26. — С. 369—375.
  13. Шаповал А.Н. Хронические формы клещевого энцефалита. — Л., 1976.
  14. Шасаитов Ш.Ш. Клиническая характеристика клещевого энцефалита в Омской области: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. — Омск, 1967.

Поступила 07.03.07.