

С.Н. Ларионов^{1, 2, 3}, В.А. Сороковиков^{2, 3}, Ю.А. Александров⁴, Е.Б. Хайкина¹, Е.К. Пуляевская¹**ЭНЦЕФАЛИТ РАСМУССЕНА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ**¹ ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница» (Иркутск)² ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)³ ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава РФ (Иркутск)⁴ МАУЗ «Городская Ивано-Матренинская городская детская клиническая больница» (Иркутск)

В статье представлены литературные данные по клиническому течению, диагностике и лечению энцефалита Расмуссена у детей. Эпилептические приступы при энцефалите Расмуссена резистентны к антиконвульсантной терапии, а при МРТ-исследовании выявляется прогрессирующая церебральная атрофия контралатерально моторным нарушениям. Используемые методы консервативного лечения разнообразны и включают в себя антиэпилептические и противовирусные препараты, кетогенную диету, плазмаферез, иммуносупрессию и транскраниальную магнитную стимуляцию. Хирургическое лечение представлено функциональной гемисферэктомией. Представлен клинический случай 14-летней девочки с энцефалитом Расмуссена. В дебюте заболевания использовались противовирусные препараты и стероидная терапия: ацикловир, дексаметазон. В дальнейшем использовались различные методы физической реабилитации и оперативные методы для снятия спастичности. На дооперационном этапе использовалась политерапия, включающая карбамазепин, ламотригин и топирамат. Течение послеоперационного периода осложнилось развитием рефрактерного фокального эпилептического статуса и серией приступов. После проведения функциональной гемисферэктомии подобрана политерапия с использованием леветирacetам, топирамата и вальпроата. На фоне комплексной терапии отмечен положительный эффект в виде снижения частоты приступов более чем на 75 %.

Ключевые слова: энцефалит Расмуссена, функциональная гемисферэктомия, леветирacetам, вальпроат, топирамат

RASMUSSEN'S ENCEPHALITIS. CLINICAL CASE OF SURGICAL TREATMENTS.N. Larionov^{1, 2, 3}, V.A. Sorokovikov^{2, 3}, Yu.A. Alexandrov⁴, E.B. Khaykina¹, E.K. Pulyaevskaya¹¹ Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, Irkutsk² Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk³ Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk⁴ Ivano-Matreninskaya City Children's Clinical Hospital, Irkutsk

The article presents literary data on the clinical course, diagnostics and treatment of Rasmussen's encephalitis in children. Epileptic attacks at Rasmussen's encephalitis are resistant to the anti-convulsion therapy and progressing cerebral atrophy collateral to the motor disorders are revealed at magnetic resonance imaging. Used methods of conservative treatment are various and include anti-epilepsy and antiviral medicines, ketogenic diet, plasmapheresis, immunosuppression and transcranial magnetic stimulation. Surgical treatment is presented by functional hemispherectomy. The article presents clinical case of 14 years old girl with Rasmussen's encephalitis. In the beginning of the disease antiviral medicines and steroid therapy (acyclovir, dexamethasone) were used. Later various methods of physical rehabilitation and operative methods for removal of spasticity were used. At preoperative stage polytherapy including carbamazepine, lamotrigine and topiramate were used. Course of postoperative period was complicated by the development of refractory focal epileptic status and series of attacks. After functional hemispherectomy polytherapy with use of levetiracetam, topiramate and valproate was selected. At the background of complex therapy the positive effect in the form of decrease of frequency of attacks more than 75 % was noted.

Key words: Rasmussen's encephalitis, functional hemispherectomy, levetiracetam, valproate, topiramate

Хронический очаговый энцефалит, или энцефалит Расмуссена, представляет собой прогрессирующее заболевание головного мозга, вероятно, вирусной этиологии, проявляющееся парциальными моторными и миоклоническими приступами в сочетании с гемипарезом. Заболевание впервые было описано Т. Расмуссена и Ж. Обшевски в 1958 г. [8], однако лишь в последние годы было очерчено как нозологическая форма.

Диагностическими критериями заболевания являются [10]: дебют в детском возрасте (преимущественно до 10 лет); наличие парциальных, обычно моторных, эпилептических приступов, постоянных и локализованных миоклоний, гемипареза гомолатерально моторным эпилептическим приступам.

Очаговая неврологическая симптоматика прогрессирует медленно, но неуклонно, и нередко включает дисфазию (в случае поражения доминантного полушария), гемианопсию, снижение ментальных функций. Эпилептические приступы резистентны к антиконвульсантной терапии, а при динамической интроскопии (МРТ исследовании) выявляется прогрессирующая церебральная атрофия контралатерально моторным нарушениям. Гистологические исследования операционного материала выявляют косвенные признаки вирусного энцефалита.

Точная этиология заболевания неизвестна. В настоящее время наиболее важными признаются следующие факторы, которые инициируют и поддерживают прогрессирование патологического

процесса в центральной нервной системе: вирусы, аутоиммунные антитела и аутоиммунные цитотоксические Т-лимфоциты [2, 3, 5]. Уточняется и роль цитомегаловирусов, которые были выделены из коры головного мозга взрослых пациентов [7].

Течение энцефалита Расмуссена характеризуется 3 стадиями: продромальная, острая и резидуальная. Продолжительность продромальной стадии составляет в среднем 7 месяцев (от 0 до 8 лет), проявляется неспецифическими симптомами, единичными эпилептическими приступами; гемипарез, причем легкий, бывает очень редко. После продрома все больные переходят в острую стадию, хотя в 1/3 случаев первая стадия может отсутствовать. Острая стадия проявляется частыми эпилептическими приступами, главным образом, парциальными (простые моторные пароксизмы). Ухудшение неврологического статуса манифестирует прогрессирующим гемипарезом и гемипарезом, когнитивными нарушениями и при поражении доминантного полушария — афазией. Средняя продолжительность стадии — также 8 — 10 месяцев (от 4 до 8 мес.), после этого больные переходят в резидуальную стадию со стойким и стабильным неврологическим дефицитом, эпилептическими приступами, но не столь частыми, как в острой стадии.

Диагноз энцефалит Расмуссена основывается на клинических, электрофизиологических (ЭЭГ) и морфологических критериях. У большинства хронических больных (т.е. с длительностью заболевания более 1 года) дифференциальный диагноз не сложен. Однако практическое значение имеет ранняя диагностика энцефалита, т.е. перед тем, как прогрессирующие гемипарез и неврологический дефект станут явными. Ранняя диагностика также необходима для начала иммуносупрессивной терапии, которая может быть наиболее эффективной на начальной стадии болезни. Поэтому формальные диагностические критерии должны быть доступны для идентификации как ранних, так и хронических случаев. Возраст дебюта болезни не включен в эти критерии, хотя следует подчеркнуть, что энцефалит, главным образом, манифестируется в детском возрасте.

При наличии резистентных к терапии приступов, сочетающихся со стойким неврологическим дефицитом (гемиплегия, афазия) показано хирургическое лечение — удаление или перерезка связей пораженной части мозга (анатомическая или функциональная гемисферэктомия). Антиэпилептические препараты и кетогенная диета (богатая жирами и бедная углеводами) могут быть рекомендованы на начальной стадии, однако в большинстве случаев они малоэффективны. В 2008 г. для лечения кожевниковской эпилепсии предложена транскраниальная магнитная стимуляция, которая на непродолжительное время способна остановить приступы [9]. Альтернативное лечение включает антивирусные препараты, плазмаферез, иммуoadсорбцию, иммуносупрессию и иммуномодуляцию. Однако ввиду отсутствия большого количества исследований в настоящее время не существует устоявшейся стратегии лечения [3,6].

Прогноз при энцефалите Расмуссена вариабельный. Без патогенетической терапии болезнь может привести к стойкому и значительному неврологическому дефициту, включая умственную отсталость и параличи. У некоторых пациентов хирургическое лечение может уменьшить частоту приступов. Однако большинство больных остаются с парезами и нарушениями речи. Есть сообщения о том, что чем раньше дебютирует болезнь, то тем чаще происходит двустороннее поражение мозга, и такие формы обычно прогностически неблагоприятны и, как правило, заканчиваются летально [1,4].

Под нашим наблюдением находилась больная К., 14 лет.

Жалобы на трудности в обучении, слабость в левой половине, речевые нарушения, фокальные приступы с вовлечением мимической мускулатуры левой половины лица и левой руки.

Девочка от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания во второй половине, 1-х срочных родов, в головном предлежании, по Апгар — 7—8 баллов. Вес при рождении 3500 г, рост 53 см. Однократное обвитие пуповиной вокруг шеи. До 6 месяцев наблюдалась невропатологом с диагнозом перинатальная энцефалопатия, получала лечение. НПР соответствовало возрастным показателям. Профилактические прививки сделаны по индивидуальному графику. Аллергоанамнез — на гордокс, отек Квинке. Наследственность неотягощена по эпилепсии.

Анамнестические данные: ребенок болен с 1994 года (с 2 лет 2 месяцев), когда поступил в отделение медицинской помощи детям с пороками развития г. Барнаула с жалобами на судорожные приступы клонического характера в верхних и нижних конечностях слева, поворот головы влево с потерей сознания, но без депрессии дыхания. За неделю до поступления, т.е. 13.06.94 г., впервые появились клонические подергивания в левой руке, 15.06.94 г. у ребенка повысилась температура тела до фебрильных цифр, 16.06.94 г. — судорожный приступ, рвота, что послужило госпитализацией в реанимационное отделение 20.06.94 г. с диагнозом: эпилептический синдром, нервно-атритический диатез, ацетонемическая рвота. В стационаре проведено вирусологическое обследование на клещевой энцефалит (КЭ): РПГА КЭ — отрицательное; РСК — отрицательное; ИФА КЭ — отрицательное; РНГА — отрицательное; ИФА на цитомегаловирус и герпес — отрицательные. Кровь на токсоплазмоз: IgM — положительный; IgG — отрицательный. Повторно: IgM — слабо положительный; IgG — отрицательный. В стационаре проводилась дегидратационная, противосудорожная, ноотропная, вазоактивная терапия. До 18.07.94 г. состояние ребенка оставалось стабильным по тяжести заболевания: периодически отмечались пароксизмы в левой руке во время засыпания. 18.07.94 г. состояние ребенка ухудшилось, отмечался приступ grand mal. К лечению добавлен клоназепам, дексаметазон, лечение в магнитной камере, ацикловир, рибонуклеаза. Получила 4 курса тиндурина и сульфаниламидных препаратов — во время приема тиндурина отмечалось улучшение. Проведено об-

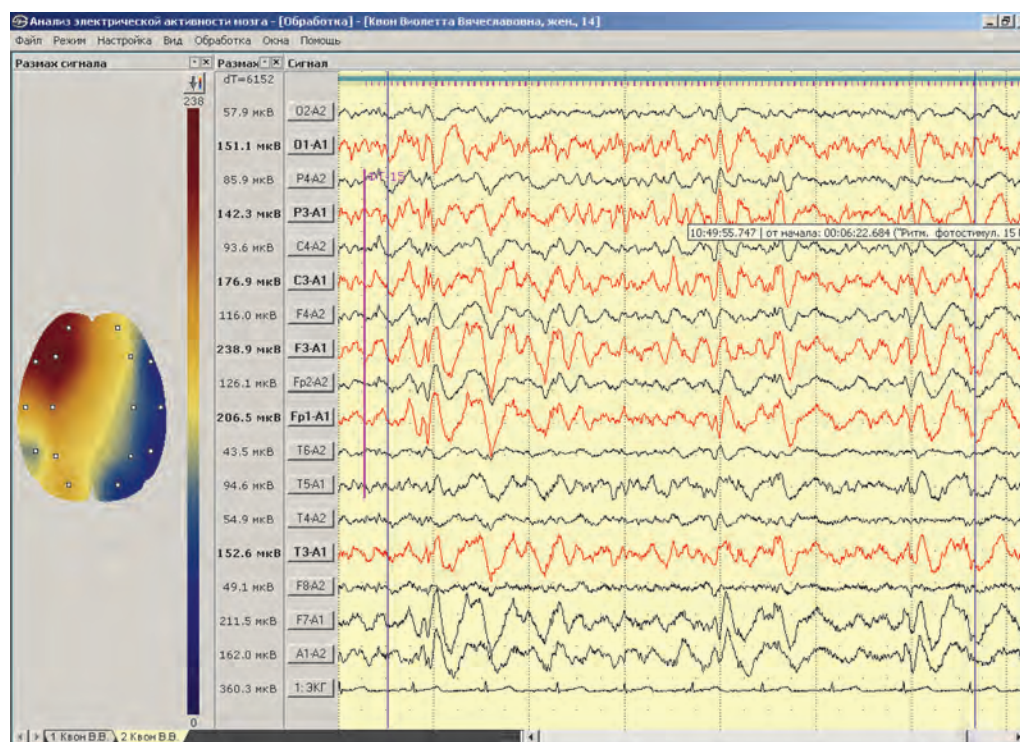


Рис. 1. Дооперационная ЭЭГ (описание в тексте).

следование: ЭЭГ — очаг эпилептической активности в центрально-теменно-височной области справа, грубые общемозговые нарушения. МРТ от 08.07.94 г.: МРТ-признаки внутренней гидроцефалии. МРТ от 12.08.94 г. с контрастным усилением: признаков объемного процесса в головном мозге не выявлено, сосуды мозга без патологии. Радиотермоэнцефалография: аномалия развития желудочковой системы (V желудочек), смешанная гидроцефалия. 3 марта 1995 г. ребенок консультирован в НИИ детских инфекций у профессора А.П. Зинченко, диагноз: синдром Кожевниковской эпилепсии вследствие клещевого энцефалита. В 1996 году проведено лечение по методу Ульзибата, наблюдалась положительная динамика. В дальнейшем в течение 2 лет проведено 9 фибротомий, однако динамики не отмечено. Со 2 по 30 декабря 1997 г. девочка находилась на обследовании и лечении в г. Москва в НЦП, отделении психоневрологии с диагнозом: очаговый энцефалит, эпилепсия, локализованная, симптоматическая форма, дислалия. На контрольной МРТ от 11.12.97 г.: асимметричная гидроцефалия, субарахноидальные пространства резко расширены, со множественными сливающимися кистозными включениями, вещество головного мозга правого полушария уменьшено в объеме. Описанные изменения могут быть расценены как проявления перенесенного менингоэнцефалита (рис. 1). Обострение приступов с октября 2002 г., приступы стали ежедневными, до 5—6 раз в сутки. В июле 2003 г. находилась на лечении в неврологическом отделении ИГОДКБ. На фоне коррекции антиэпилептической терапии (финлепсин 800 мг, ламиктал 5 мг, топамакс 12,5 мг) приступы сохранялись с частотой до 3—5 раз в день.

Проведена дальнейшая коррекция антиэпилептической терапии — увеличение дозы топамакса до 50 мг в сутки, отмена ламиктала; частота приступов прежняя, до 3 раз в день, однако приступы купируются самостоятельно, в постприступном периоде девочка сохраняет активность. МРТ головного мозга от 11.10.06 г.: атрофия правой гемисферы мозга. Дооперационная ЭЭГ от 12.11.06 г.: межполушарная асимметрия: в левом полушарии стойкая региональная эпилептиформная активность в виде остро-волновых комплексов в лобно-центральных отведениях (рис. 2).

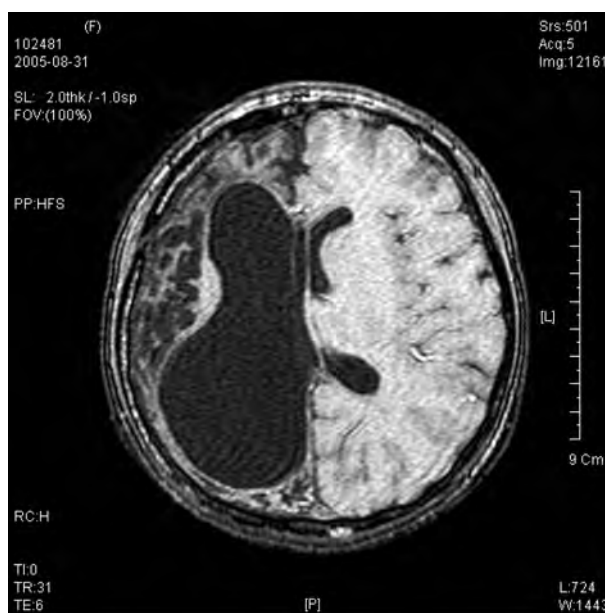


Рис. 2. Дооперационная МРТ головного мозга.

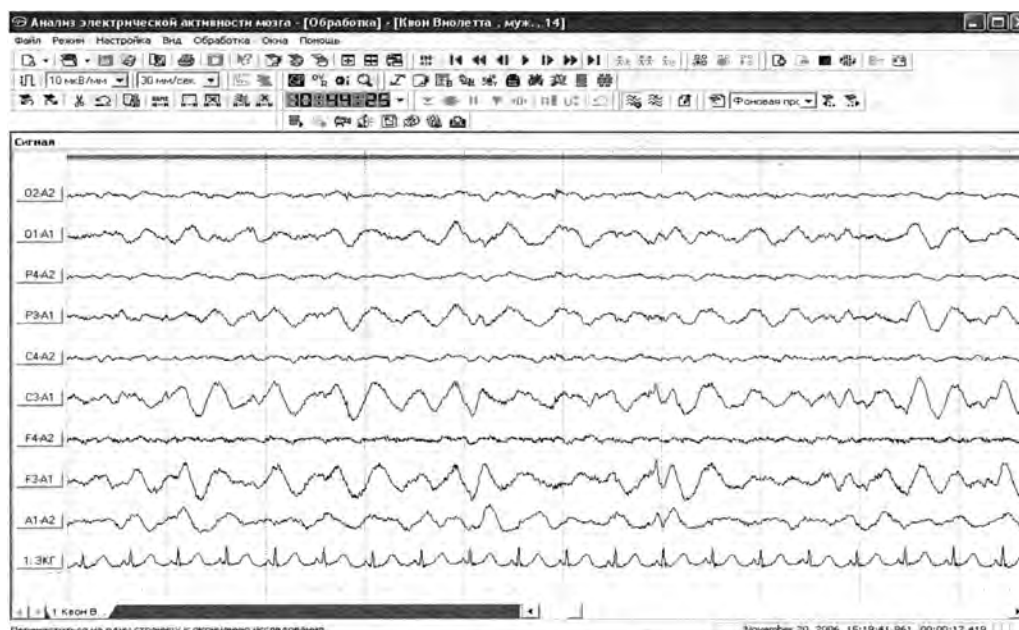


Рис. 3. Послеоперационная ЭЭГ (описание в тексте).

Данные объективного осмотра: состояние ребенка средней тяжести по неврологической патологии, тяжесть состояния обусловлена органической неврологической симптоматикой. Самочувствие не страдает. Больная вступает в контакт, выполняет инструкции, отвечает на вопросы. Со стороны соматического статуса без особенностей. Неврологический статус: краниальные нервы — непостоянное расходящееся косоглазие слева, сглаженность левой носогубной складки, горизонтальный мелкокалиберный нистагм, девиация языка влево, дизартрия. В двигательной сфере — значительное ограничение активных и пассивных движений в левой руке и ноге, дистоническая установка левой кисти; спастический гипертонус мышц-сгибателей левой руки, разгибателей левой ноги; поза Верника — Манна слева; глубокие рефлекс с рук и ног высокие, $S > D$, с расширенной рефлексогенной зоной, патологические рефлексy Россоломо, Якобсона — Ласка, Бабинского слева. Походка спастико-гемипаретическая. Координационные пробы выполняет правой рукой. Атаксии нет. Менингосимптомы отрицательные.

Клинический диагноз: энцефалит Расмуссена, хроническое медленно-прогрессирующее течение с преимущественным поражением в лобно-височной области справа. Гидроцефалия асимметричная $D > S$ в стадии декомпенсации. Порэнцефалические кисты правой лобно-височной области. Симптоматическая эпилепсия в форме фокальных моторных, аутомоторных, ороалиментарных приступов. Резистентное к антиконвульсантной терапии течение. Левосторонний гемипарез, выраженный в дистальных отделах левой руки (дистоническая установка левой кисти). Интеллектуально-мнестическое снижение.

После совместного обсуждения на основании данных анамнеза и проведенных контрольных исследований было принято решение о проведении оперативного лечения. 14.11.06 г. проведена лате-

ральная гемисферэктомия, резекция гиппокампа, деафферентация правого полушария (МРТ головного мозга) (рис. 3). В послеоперационном периоде назначена противосудорожная терапия (депакин, топамакс). На 3-и сутки послеоперационного периода отмечалось учащение тонико-клонических приступов, с последующей (7-е сутки) стабилизацией состояния. Проводилась антибактериальная терапия, санация ликвора, проведена коррекция и противосудорожной терапии АЭП депакин внутривенно, топамакс и кеппра перорально. Проведена ЭЭГ в послеоперационном периоде. Заключение (20.11.06 г): межполушарная асимметрия: справа — плоская медленно-волновая ЭЭГ, слева — высокоамплитудные медленные волны (дельта диапазона) и нестойкие остро-волновые комплексы в лобно-центральных отведениях (рис. 4).



Рис. 4. Послеоперационная МРТ головного мозга.

Ребенок был выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение и лечение невролога по месту жительства. Приступы судорог стали отмечаться до 2 раз в месяц. Рекомендовано продолжение противосудорожной терапии под наблюдением невролога по м/ж — топамакс 200 мг/сутки, кеппра — 750 мг/сутки, депакин-хроно — 1000 мг/сутки.

Представленный случай прогрессирующего очагового энцефалита Расмуссена демонстрирует типичное начало заболевания после перенесенной инфекции. Дебют в виде парциальных приступов с развитием серийного течения эпилепсии. Проблемы диагностики в дебюте заболевания от герпетического энцефалита до кожевниковской эпилепсии. В нашем случае отмечались вторично-генерализованные и простые парциальные моторные судорожные приступы, проявлявшиеся клоническими подергиваниями мышц лица, руки и ноги (Джексоновский вариант). Следует отметить, что электроэнцефалографический мониторинг в дебюте заболевания регистрировал фокальные эпилептиформные изменения в правом полушарии головного мозга. В дальнейшем отмечалось преобладание эпилептиформной активности и в левой гемисфере. Возможно, этот факт и предопределил развитие серии эпилептических приступов в раннем послеоперационном периоде. Данный клинический опыт подтверждает, что хирургическое лечение оптимально проводить на более ранних сроках заболевания в течение первых 2 лет неэффективной противосудорожной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Andermann F., Farrell K. Early onset Rasmussen's syndrome: a malignant, often bilateral

form of the disorder // *Epilepsy Res.* — 2006. — Vol. 70 (Suppl. 1). — P. S259–262.

2. Bahi-Buisson N., Nabbout R., Plouin P. et al. Recent advances in pathogenic concepts and therapeutic strategies in Rasmussen's encephalitis // *Rev. Neurol. (Paris)*. — 2005. — Vol. 161 (4). — P. 395–405.

3. Bien C.G., Elger C.E., Wiendl H. Advances in pathogenic concepts and therapeutic agents in Rasmussen's encephalitis // *Expert Opin. Investig. Drugs*. — 2002. — Vol. 11 (7). — P. 981–989.

4. Granata T. Rasmussen's syndrome // *Neurol. Sci.* — 2003. — Vol. 24 (Suppl. 4). — P. S239–243.

5. Hart Y. Rasmussen's encephalitis // *Epileptic Disord.* — 2004. — Vol. 6 (3). — P. 133–144.

6. Kumar R., Wani A.A., Reddy J., Pal L. et al. Development of anaplastic ependymoma in Rasmussen's encephalitis: review of the literature and case report // *Childs Nerv. Syst.* — 2006. — Vol. 22 (4). — P. 416–419.

7. McLachlan R.S., Girvin J.P., Blume W.T., Reichman H. Rasmussen's chronic encephalitis in adults // *Arch Neurol.* — 1993. — Vol. 50 (3). — P. 269–274.

8. Rasmussen T., Olszewski J., Lloyd-Smith D. Focal seizures due to chronic localized encephalitis // *Neurology.* — 1958. — Vol. 8 (6). — P. 435–445.

9. Rotenberg A., Depositario-Cabacar D., Bae E.H. et al. Transient suppression of seizures by repetitive transcranial magnetic stimulation in a case of Rasmussen's encephalitis // *Epilepsy Behav.* — 2008. — Vol. 13 (1). — P. 260–262.

10. Watson R., Jiang Y., Bermudez I. et al. Absence of antibodies to glutamate receptor type 3 (GluR3) in Rasmussen encephalitis // *Neurology.* — 2004. — Vol. 63 (1). — P. 43–50

Сведения об авторах

Ларионов Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, заведующий отделением нейрохирургии ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница» (664003, г. Иркутск, б-р Гагарина, 4; e-mail: snlar@mail.ru)

Сороковиков Владимир Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; e-mail: svladimir10@gmail.com)

Александров Юрий Анатольевич — кандидат медицинских наук, невролог МАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница» (664009, г. Иркутск, ул. 1-я Советская, 57; тел.: 8 (3952) 20-70-84; e-mail: YuAlexandrov@yandex.ru)

Хайкина Елена Борисовна — врач функциональной диагностики ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница» (664003, г. Иркутск, б-р Гагарина, 4; e-mail: mrs.haykina@mail.ru)

Пуляевская Елена Константиновна — врач функциональной диагностики ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница» (664003, г. Иркутск, б-р Гагарина, 4; e-mail: helen_1812@mail.ru)