

Синдром Расмуссена у детей: особенности клинических проявлений и лечения

В.И.Шелковский, В.М.Студеникин, О.И.Маслова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

В лекции приводятся современные представления (по данным мировой литературы и на основании собственного опыта) о синдроме Расмуссена (хроническом прогрессирующем очаговом энцефалите) у детей. Описаны клинические проявления, представлены основные методы диагностики и подходы к терапии заболевания. Авторами высказывается рабочая гипотеза об этиологии синдрома Расмуссена.

Ключевые слова: Расмуссена синдром, энцефалит очаговый, энцефалит хронический прогрессирующий, герпес, ацикловир, ганцикловир

Rasmussen syndrome in children: peculiarities of clinical course and treatment

V.I.Shelkovskiy, V.M.Studenikin, O.I.Maslova

Scientific Centre for Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The lecture deals with the present-day concepts (according to the world literature data and based on own experience) concerning the Rasmussen syndrome (chronic progressive focal encephalitis) in children, describing its clinical manifestations, presenting the main diagnostic methods and appropriate approaches to therapy of the disease. The authors put forward a tentative hypothesis on aetiology of the Rasmussen syndrome.

Key words: Rasmussen syndrome, focal encephalitis, chronic progressing encephalitis, herpes, acyclovir, ganciclovir

Синдром Расмуссена (хронический прогрессирующий очаговый энцефалит) – хроническое заболевание головного мозга у детей, которое клинически характеризуется парциальными моторными и миоклоническими приступами в сочетании с гемипарезом и снижением интеллекта. Заболевание впервые описано в 1958 г. Т.Rasmussen et al. на примере 3 детей, подвергшихся оперативному лечению в связи с наличием резистентных к терапии парциальных приступов [1]. Частота встречаемости заболевания до сих пор не установлена; со времени его первого описания и в течение последующих 35 лет был зарегистрирован всего 51 случай подтвержденного синдрома Расмуссена [2].

По мнению большинства исследователей, дебют заболевания возникает у практически здоровых детей в возрасте от 14 мес до 14 лет (чаще – до 10-летнего возраста) [3]. Развитию синдрома обычно предшествует манифестная инфекция, чаще вирусная [4]. В целом этиология болезни остается окончательно не изученной и считается гетерогенной.

Клинические проявления. Первыми клиническими проявлениями болезни являются простые парциальные пароксизмы в виде односторонних клонических подергива-

ний в конечностях, чаще в руке. Приступы носят кратковременный характер (продолжительность 1–2 мин), для них типична серийность (до 20–30 раз в сутки), в ряде случаев может развиваться статус парциальных пароксизмов. Нередко приступы сопровождаются вегетативными симптомами в виде односторонней гиперемии лица, мидриаза. Простые парциальные пароксизмы протекают на фоне сохраненного сознания. Приступу могут предшествовать ощущение покалывания в руке или половине тела, гипостезия (гипалгезия) или гиперестезия. Уже на начальных стадиях заболевания быстро нарастает частота приступов с развитием вторично-генерализованных судорожных пароксизмов. Как указывает F.Andermann (1991), дебют синдрома Расмуссена у 26% больных характеризуется сложными парциальными пароксизмами [5].

В симптоматологии синдрома Расмуссена обязательными являются локальные билатеральные стереотипные миоклонии, которые появляются через 1,5–4 мес после начала заболевания [6, 7]. Чаще всего миоклонии носят постоянный характер и сохраняются даже во сне.

Высокая частота судорожных приступов, резистентность к антиконвульсантной терапии и постоянная тенденция к прогрессированию ведут к нарастанию и утяжелению неврологической симптоматики: усиливаются проявления гемипареза/гемиплегии, появляется дизартрия, дисфагия, гемианопсия, постепенно снижается интеллект. Эти нарушения в психоневрологическом статусе способствуют инвалидизации больных [8]. Нейропсихологический дефицит или поведенческие расстройства у пациентов, страдающих синдромом

Для корреспонденции:

Шелковский Владимир Иванович, кандидат медицинских наук, врач отделения психоневрологии Научного центра здоровья детей РАМН, заслуженный врач Российской Федерации

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62

Телефон: (095) 134-0409

Статья поступила 10.03.2003 г., принята к печати 06.08.2003 г.

Расмуссена, являются частым следствием как персистирующей судорожной активности, так и приема антиконвульсантов в высоких дозах [9].

К специфическим особенностям клинических проявлений при синдроме Расмуссена относятся преждевременное половое и опережающее физическое развитие, наблюдаемые примерно у 5% больных [6, 10]. Генез этих феноменов остается неясным. Тем не менее еще в конце 80-х годов прошлого века высказывалось предположение о возможности развития при этом заболевании синдрома плюригландулярной недостаточности. Однако исследования гормонального статуса у этих больных, проводимые отечественными учеными, патологических отклонений не выявили [6].

Диагностика. При синдроме Расмуссена диагностическое значение, помимо объективных неврологических симптомов, имеют дополнительные методы исследования. Так, при нейрорадиологическом исследовании (компьютерная томография и магнитно-резонансная томография головного мозга) выявляется медленно прогрессирующая очаговая атрофия мозга, локализованная контралатерально моторным нарушениям, чаще всего в области Silvio-борозды, а также ипсилатеральное расширение желудочков мозга [8, 11]. Сканирование головного мозга с использованием спонтанной протонно-эмиссионной томографии позволяет продемонстрировать региональную гипоперфузию и интериктальный гипометаболизм [12].

Обязательным методом исследования является электроэнцефалография. При синдроме Расмуссена на электроэнцефалограмме практически отсутствует нормальная основная активность головного мозга, постоянно регистрируется межполушарная асимметрия с преобладанием высокочастотной или медленноволновой активности с мультифокальными спайками или комплексами «спайк-волна» в области одного полушария. Характерным является наличие билатеральных или диффузных дельта-волн [11, 13].

При проведении люмбальной пункции в спинномозговой жидкости может отмечаться умеренный плеоцитоз, а также повышенное содержание белка.

Другие методы исследования (биохимические, иммунологические и инструментальные) носят вспомогательный характер, и необходимость в их использовании определяется неврологами для каждого конкретного пациента. В некоторых случаях обнаруживаются сывороточные аутоантитела к глутаматным рецепторам типа GluR3, повышенные титры антинуклеарных антител в сыворотке крови, иммунофлуоресцентное окрашивание мозговой ткани к IgG, IgM, IgA, фрагментам компонента C3 и C1q и т.д. [14, 15].

Лечение. Основа терапии при синдроме Расмуссена – назначение антиконвульсантов. В качестве базовых препаратов преимущественно применяются препараты вальпроевой кислоты (в стандартной дозировке), хотя в каждом конкретном случае могут использоваться препараты иных классов. В большинстве случаев не удается обойтись антиконвульсантами в виде монотерапии при хроническом прогрессирующем очаговом энцефалите, поэтому чаще приходится использовать комбинацию противосудорожных средств (политерапия). Поскольку важнейшим диагностическим критерием синдрома Расмуссена является резистентность к антиконвульсантной терапии, это обстоятельство диктует необходимость постоянного поиска и подбора противоэпи-

лептических препаратов. Даже подобранный эффективный препарат обычно дает лишь кратковременную (2–4 мес) клиническую ремиссию, дальнейшее повышение дозы оказывается неэффективным и зачастую приводит к появлению побочных реакций. Подобные результаты получены при применении гормональной (кортикостероидной) и иммуномодулирующей терапии (внутривенно гамма-глобулин) [7, 8, 11, 16, 17]. Есть сообщения об эффективности в отдельных случаях применения плазмафереза, а также ацикловира в терапии синдрома Расмуссена [18, 19].

По мнению большинства исследователей, в настоящее время наиболее эффективным методом лечения больных с синдромом Расмуссена является нейрохирургическая коррекция – субтотальная функциональная гемисферэктомия. Оперативное вмешательство заключается в удалении центрально-височной области пораженного полушария, а также в функциональном разделении лобной и затылочной долей с другими отделами полушария при полном сохранении кровоснабжения. Нейрохирургическое лечение рекомендуется проводить по возможности в наиболее ранние сроки заболевания. От этого зависит эффективность лечения и значительно уменьшается вероятность возможных осложнений. Частота стойкой ремиссии после оперативного лечения колеблется от 23% до полного купирования приступов [7, 10].

По поводу эффективности высказываются спорные мнения. В отечественной литературе имеются сообщения о единичных наблюдениях синдрома Расмуссена у детей, в них преимущественно дается характеристика особенностей клинического течения заболевания, проводится дифференциальная диагностика с синдромом Кожевникова, изредка рассматриваются результаты различных вариантов проводимой терапии [20].

Собственный опыт. С 1995 г. по настоящее время в психоневрологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН находились под наблюдением и неоднократно проходили обследование 4 ребенка (3 девочки и 1 мальчик), страдающих синдромом Расмуссена. Возраст детей варьировал от 1,5 лет до 14 лет 9 мес. Заболевание возникло у детей, считавшихся ранее здоровыми. Обычно это происходило на фоне или после перенесения вирусных инфекций (ОРВИ, грипп, герпес и т.д.), осложнившихся нейротоксикозом, пневмонией, отитом и т.п. У детей раннего возраста заболевание дебютировало появлением миоклоний или атонических приступов, быстро трансформирующихся в двухсторонние (билатеральные) миоклонии с вторичной генерализацией в виде тонических пропульсивных приступов. В течение 4–6 мес с момента дебюта заболевания к миоклониям присоединялись фокальные моторные пароксизмы. Парциальные приступы протекали при сохранном сознании, характеризовались односторонними подергиваниями в конечностях (длительностью 1–3 мин) и носили серийный характер с частотой 20–30 пароксизмов в сутки. Миоклонии наблюдались практически постоянно, даже во время дневного и ночного сна. Частота пароксизмов неуклонно нарастала, а у 1 ребенка развился эпилептический статус продолжительностью 2,5 ч, который с трудом удалось купировать посредством внутривенного введения оксидибутрата натрия. Необходимо подчеркнуть, что у больных уже на начальных стадиях заболевания отмечалась выраженная резистентность к проводимой противосудорожной терапии.

С появлением фокальных моторных приступов у всех больных наблюдалось постепенное развитие гемипарезов, которые в начальных стадиях заболевания были не постоянными. В дальнейшем проявления гемипарезов становились более выраженными и перманентными. Гемипарезы наблюдались гомолатерально моторным эпилептическим приступам. У 1 мальчика к 12-летнему возрасту сформировался стойкий правосторонний гемипарез с выраженными клоническими подергиваниями в руке, из-за чего ему пришлось писать левой рукой. Походка стала грубо паретичной, сопровождалась частыми падениями вследствие нарушений опоры. Координаторные пробы ребенок выполнял с усилением фокальных подергиваний справа, а в усложненной пробе Ромберга отмечалось системное головокружение.

У 2 детей старшего возраста (11 лет и 14 лет 9 мес) с выраженными гемипарезами и тяжелыми судорожными пароксизмами отмечены нарушение речи по типу дисфазии, появление ряда психоэмоциональных особенностей (замкнутость, пассивность, отсутствие интереса к окружающему, субдепрессия), признаки интеллектуально-мнестических нарушений (снижение памяти, ухудшение успеваемости, восприятия, процессов анализа и синтеза). Неврологические нарушения у всех больных носили медленно прогрессирующий характер.

При электроэнцефалографическом исследовании головного мозга у всех пациентов было выявлено отсутствие нормальной биоэлектрической активности, нерезкая постоянная межполушарная амплитудная асимметрия биопотенциалов, в основном в центрально-лобно-височных отделах за счет медленноволновой активности, а также наличие комплексов «спайк-волна» преимущественно в одном полушарии.

При помощи нейрорадиологических методов исследования головного мозга (КТ и МРТ) во всех случаях были зарегистрированы признаки гемиатрофии одного из полушарий головного мозга с выраженным расширением всех отделов боковых желудочков с аналогичной стороны. Наиболее выраженная атрофия коры наблюдалась в лобной и височной долях, а также в области силвиевой борозды с реакцией ликворной системы на потерю вещества. Значительное расширение субарахноидальных пространств было отмечено над атрофичным полушарием.

Интерес представляет исследование с использованием метода транскраниальной магнитной стимуляции, проведенное мальчику 14 лет 9 мес, с синдромом Расмуссена. Было выявлено увеличение времени центрального моторного проведения и длительности времени моторного отведения при корковой стимуляции левого полушария с признаками атрофии, что указывает на нарушение проведения импульса по кортико-спинальному пути к мышцам верхней и нижней конечностей справа.

Терапевтические мероприятия сводились к подбору эффективных противосудорожных препаратов, гормональному лечению (дексаметазон, синактен-депо, преднизолон), назначению дегидратационной терапии (ацетазоламид), ноотропных средств (глицин, кальция гопантенат), а также противовирусной терапии (ацикловир). Однако у всех больных отмечена выраженная резистентность приступов к антиконвульсантной терапии. В то же время при назначении новых противозепилептических препаратов наблюдалось уменьшение частоты приступов вплоть до кратковременной ремиссии (от 2 нед до 2 мес). Лишь у 1 ребенка уже в течение 3 лет наблюдается клиническая ремиссия.

Приводим еще одно наблюдение. Девочке Ф. с подтвержденным синдромом Расмуссена (возраст 2 года 1 мес, больна с 3-месячного возраста) была назначена терапия антиконвульсантами (фенобарбитал, глюферал, дифенин, бензонал), которая не дала положительного эффекта; кратковременное улучшение было отмечено при назначении препарата вальпроевой кислоты (депакина). Клиническая компенсация (2–3 мес) была получена при сочетании антиконвульсантов с гидрокортизоном и синактеном-депо. В отделении проведена коррекция противосудорожной терапии: назначены вальпроевая кислота (депакин) и клоназепам, на фоне приема которых полностью отсутствовали приступы в течение 10 дней. В этот период ребенок заболел герпесвирусной инфекцией, чему сопутствовали глубокие нарушения иммунного статуса. Была начата противовирусная терапия ацикловиром, но его внутривенное введение в течение 3 дней сопровождалось гипертермической реакцией и резким учащением судорожных пароксизмов, в связи с чем введение препарата было прекращено. Повторный курс ацикловира (10 дней) был проведен через 3 мес (без побочных эффектов) на фоне политерапии вальпроевой кислотой в сочетании с клоназепамом. Приступы прекратились, клиническая ремиссия сохранялась в течение 2 лет, когда родители сами снизили дозу депакина в 2 раза, и у девочки возобновились судорожные пароксизмы. После назначения вальпроевой кислоты в прежней дозе в течение последних 1,5 лет у ребенка судорожные приступы отсутствуют.

Гипотеза. Обобщая данные наших наблюдений, считаем, что энцефалит Расмуссена является медленно текущей нейротропной вирусной инфекцией. В пользу этой гипотезы свидетельствуют: 1) анамнестические данные наблюдаемых больных (дебют заболевания возникал на фоне полного здоровья, после частых вирусных инфекций – ОРВИ, грипп, герпес и т.д.); 2) выраженный положительный терапевтический эффект при лечении противовирусным препаратом ацикловир у больной с верифицированной герпесвирусной инфекцией; 3) четкая сезонность заболевания, т.е. декомпенсация судорожных пароксизмов и значительное ухудшение состояния больных наблюдались в весенне-осеннее время. Наконец, отмечено определенное закономерное положительное влияние гипертермии на частоту судорожных пароксизмов, что, возможно, связано со стимуляцией иммунологических процессов и повышением интерферонотропной активности [21]. Патоморфологические исследования головного мозга у больных энцефалитом Расмуссена выявили периваскулярные инфильтраты, пролиферацию микроглии и узелковый глиоз, при этом патологические изменения отмечены не только в первичном очаге, но и в стволе мозга, полушариях мозжечка и во второй гемисфере [5]. Однако во всех случаях выявляется первичный очаг. По мнению ряда исследователей, эти изменения характерны для инфекционного процесса. Подобные изменения отмечены при хроническом персистирующем герпетическом энцефалите [22]. По данным И.И.Протас (2000), удельный вес хронического герпетического энцефалита типа Расмуссена довольно низок (около 5%), однако среди детей он встречается гораздо чаще [23]. Этот вопрос заслуживает пристального внимания детских неврологов и нейрохирургов. Несмотря на многочисленные вирусологические, иммунологические исследования крови и ликвора пациентов с синдромом Расмуссена, вирус, вызывающий это заболевание, до настоящего времени не идентифицирован.

Таким образом, на основе данных литературы и собственного опыта, мы сделали вывод: энцефалит Расмуссена – медленно текущая нейроинфекция вирусной этиологии, причем, возможно, ведущая роль в возникновении заболевания принадлежит герпетической инфекции. Доказательством этому могут служить: 1) дебют заболевания во всех случаях после перенесенной инфекции; 2) определенная сезонность (весна-осень) нарастания тяжести клинического течения; 3) выраженные температурные реакции (вплоть до гипертермии с пирогенным эффектом); 4) положительная клиническая динамика при назначении ацикловира. Необходимы дальнейшие исследования с целью выявления этиологической роли герпетической инфекции при дебюте заболевания, детальное исследование параметров иммунного статуса до и после лечения ацикловиром, а также изучение влияния пирогенного эффекта на иммунологические процессы и интерферогенную активность. Только практический опыт работы, возможно, позволит пересмотреть терапевтические подходы к лечению пациентов с хроническим прогрессирующим очаговым энцефалитом Расмуссена.

Литература

1. Rasmussen T., Olszewski J., Lloyd-Smith D. Focal seizures due to chronic localized encephalitis. *Neurology* 1958; 8: 435–45.
2. Antel J.P., Rasmussen T. Rasmussen's encephalitis and the new hat. *Neurology* 1996; 46: 9–11.
3. Weil M.L., Tuomanen E., Israele V., Rust R., et al. Infections of the nervous system. In: «Child Neurology». Menkes J.H., Sarnat H.B., eds. 6th ed. Philadelphia-Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2000; 467–626.
4. Menkes J.H., Sarnat H.B. eds. *Child Neurology*. 6th ed. Philadelphia-Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2000.
5. Andermann F. Chronic encephalitis and epilepsy: Rasmussen's syndrome. Boston-London: Butterworths-Heinemann; 1991; 455.
6. Калинина Л.В., Мухин К.Ю., Колпакич Л.М., Айвазян С.О. и др. Хронический прогрессирующий очаговый энцефалит Расмуссена. Клиника нервных и психических заболеваний. 1996; 2: 21–5.
7. Bancaud J. Kojewnikow's syndrome (epilepsia partialis continua) in children. In: «Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence». Roger J., Bureau M., Dravet C., eds. London: John Libbey; 1992; 363–79.
8. Никанорова М.Ю. Синдром Расмуссена. В книге: «Диагностика и лечение эпилепсии у детей». М.: Можайск-Терра 1997; 251–3.
9. Piatt J.H., Jr. Chronic focal encephalitis (Rasmussen's syndrome): six cases. *Epilepsia* 1988; 29: 268–79.
10. Andermann F., Rasmussen T. Chronic encephalitis and epilepsy: an overview. In: «Chronic encephalitis and epilepsy: Rasmussen's syndrome». Andermann F., ed. Boston-London: Butterworths-Heinemann; 1991; 283–8.
11. Dulac O. Why is Rasmussen's encephalitis unilateral? In: «Epileptic seizures and syndromes». Wolf D., ed. London: John Libbey; 1994; 391–4.
12. Cendes F. Imaging of axonal damage in vivo in Rasmussen's syndrome. *Brain* 1995; 118: 753–8.
13. So N., Gloor P. Electroencephalographic and electrocorticographic findings in chronic encephalitis of the Rasmussen's type. In: «Chronic encephalitis and epilepsy: Rasmussen's syndrome». Andermann F., ed. Boston-London: Butterworths-Heinemann; 1991; 37–45.
14. Whitney K.D., Andrews P.L., McNamara J.O. Immunoglobulin G and complement immunoreactivity in the cerebral cortex of patients with Rasmussen's encephalitis. *Neurology* 1999; 53: 699–708.
15. Rogers S.W. Autoantibodies to glutamate receptors GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* 1994; 265: 648–51.
16. Temin P.A., Vinogradova T.V., Nikanorova M.Yu., Krapivkin A.I. Cases of Rasmussen's syndrome: immunological trials. Материалы 5 международной конференции Прибалтийской Ассоциации детской неврологии. Рига. 10–13 июня 1999; 72.
17. Hart Y.M. Chronic encephalitis and epilepsy in adults and adolescents: a variant of Rasmussen's syndrome? *Neurology* 1997; 48: 418–24.
18. Andrews P.L. Plasmapheresis in Rasmussen's encephalitis. *Neurology* 1996; 46: 242–6.
19. MacLachlan R.S., Levin S., Blume W.T. Treatment of Rasmussen's syndrome with ganciclovir. *Neurology* 1996; 47: 925–8.
20. Никанорова М.Ю., Темин П.А., Крапивкин А.И., Иванов Л.Б. и др. Особенности клинических проявлений и диагностика синдрома Расмуссена у детей. Вестник практической неврологии 1999; 5: 108–14.
21. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Ч. II. 12-е изд. перераб. и доп. М.: Медицина 1993; 202–3.
22. Протас И.И., Недзьведь М.К., Хмара М.Е., Дракина С.А. Хронический герпетический энцефалит с прогрессирующим эпилептическим синдромом. Журнал невропатологии и психиатрии 1993; 4: 18–21.
23. Протас И.И. Герпетический энцефалит (клиника, патогенез, терапия). Руководство для врачей. Минск, 2000; 81–2.

Вобэнзим

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ЛЕЧЕНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

ОСНОВНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

- ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ
- ПРОТИВООТЕЧНОЕ
- ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ
- ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИБИОТИКОВ

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ

- Инфекционно-воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей (бронхит, пневмония)
- Профилактика и лечение послеоперационных осложнений в детской хирургии
- Атопический дерматит
- Ювенильный ревматоидный артрит



МУКОС Фарма
Германия

Тел.: (812) 315-92-95, (095) 114-44-71 www.mucos.ru

