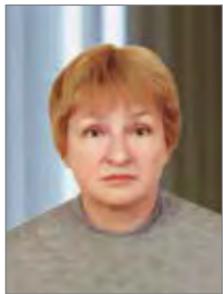


Интерпретация судорожного синдрома в педиатрической практике и современные возможности терапии

По материалам XXI конференции Украинской противоэпилептической лиги (25-27 мая, г. Киев)

В первый день конференции внимание участников привлек сателлитный симпозиум по детской эпилепсии при поддержке компании «Санофи». Ведущие украинские специалисты представили интересные доклады по часто встречающимся в педиатрической практике судорожным состояниям и эпилептическим синдромам с разбором клинических случаев.



Руководитель отдела детской психоневрологии и пароксизмальных состояний ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины» (г. Харьков), доктор медицинских наук Людмила Николаевна Танчура посвятила свой доклад перспективам генетических исследований для определения индивидуальных особенностей метаболизма антиэпилептических препаратов (АЭП).

Генетическое тестирование позволяет еще в начале лечения прогнозировать индивидуальную чувствительность к лекарственным препаратам, в том числе АЭП, и таким образом повысить эффективность и безопасность терапии. В настоящее время наибольшее практическое значение имеет генотипирование для определения мутаций и полиморфизмов генов, кодирующих ферменты системы цитохрома P450 печени. Четыре из них участвуют в биотрансформации АЭП:

- изофермент CYP2C9 метаболизируют фенобарбитал, фенитоин, примидон и вальпроаты;
- CYP2C19 – фелбамат, фенитоин, вальпроаты, окскарбазепин, барбитураты, зонисамид;
- CYP3A4 – бензодиазепины (клоназепам, мидазолам), зонисамид, карбамазепин, тиагабин, этосуксимид;
- CYP2D6 – бензодиазепины (диазепам, клоназепам, мидазолам).

Докладчик представила результаты собственного исследования, в ходе которого было обследовано 25 пациентов (мужского пола – 14; женского пола – 11) в возрасте от 1 года 6 мес до 22 лет с тяжелыми, резистентными к медикаментозному лечению эпилепсиями. Все пациенты европеоидной расы, постоянно проживающие на территории Украины (большинство – в Харьковской области). Только в одном случае приступы носили первично генерализованный характер. Симптоматические и криптогенные фокальные эпилепсии и фокальные с вторичной генерализацией регистрировались в 16 случаях, эпилептические энцефалопатии были диагностированы в 8 случаях. В исследовании не включали пациентов с прогрессирующими заболеваниями нервной системы. Также исключали значимые нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, которые могли повлиять на всасывание препаратов.

АЭП назначались в возрастных терапевтических дозах с постепенным титрованием и в различных комбинациях. Применялись леветирацетам, препараты вальпроевой кислоты, топирамат, карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал. Количество АЭП в комбинациях колебалось от 2 до 4.

Генетические исследования обнаружили мутации в генах, кодирующих ферменты метаболизма АЭП, у 13 (52%) пациентов. Чаще встречался полиморфизм CYP2C19 – у 8 пациентов (32%). В пяти случаях (20%) обнаружен полиморфизм CYP2C9. Изменений в гене, кодирующем изоформу CYP3A4, не выявлено ни у одного пациента. Наличие указанных мутаций обуславливает снижение активности соответствующих ферментов до 15%, что является значимым фактором в формировании фармакорезистентности.

Важность генетического фактора в определении причин фармакорезистентности эпилепсии докладчик продемонстрировала на клиническом примере.

Ребенок И., 7 лет. Жалобы на частые эпилептические приступы нескольких типов – от 3-4 до 30-35 в сутки, со склонностью к серийности, чаще в ночное время.

Характер приступов:

1. Псевдоабсансы – замирания длительностью до 1 мин с отведением глаз и поворотом головы вправо, иногда с причмокиваниями, улыбкой, расширением зрачков. После испытывает чувство страха, бежит к взрослым и обнимает их, может кружиться вокруг себя. После приступа плачет, капризный.

2. Миоклонии – вздрагивание, больше участвуют плечевой пояс или кивок.

3. Ранее наблюдались генерализованные судорожные приступы (ГСП) с апноэ.

Из анамнеза заболевания известно, что первый генерализованный тонический приступ ребенок перенес в 1 год 9 мес на фоне повышения температуры тела до 39,9 °С. В тот же день произошли еще два ГСП уже без лихорадки.

Первым назначенным АЭП был Депакин, некоторое время обеспечивающий хороший эффект. Но вскоре приступы вернулись, после того как родители самостоятельно попробовали снизить дозу. Последовательно и в комбинациях применялись леветирацетам, ламотриджин, зонисамид, этосуксимид, однако полного контроля над приступами достигнуто не было. Для купирования серийных приступов применяли диазепам, раствор сернокислой магнезии.

Ребенок родился от первой беременности, которая протекала с угрозой прерывания, сохранялась. Роды в срок, протекали нормально. Вес при рождении – 3400 г, выписан из роддома на третьи сутки. Моторное развитие соответствовало возрасту, речь с 3 лет. Наследственность не отягощена. Перенесенные заболевания – простуды, катаральный диатез.

По данным рутинной электроэнцефалограммы (ЭЭГ): фокус в отведениях C₃-P₃; генерализованные бифронтальные разряды.

Результаты ЭЭГ-видеомониторинга: фокус в P₄, реже в P₃. Во время сна частые диффузные разряды, с началом из правого полушария, эпизоды биокципитального замедления. Зафиксированы приступы: миоклонус с последующей ажитацией или гипомоторным состоянием. На ЭЭГ – диффузные разряды с реверсией фазы в C₃ с последующим биокципитальным замедлением.

Неоднократно выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ). Подозрение на склероз левого гиппокампа (гиперинтенсивность в режиме FLAIR, редукция объема) при экспертной оценке не подтвердилось.

Ребенок отстает в физическом развитии. Гиперактивен, не выполняет инструкции. Парезов, параличей нет. Речь фразовая, с нарушением звукопроизношения, бедная. Патологии внутренних органов нет.

Комментируя клинический случай, докладчик отметила критерии, по которым в качестве базового препарата для стартовой терапии был выбран Депакин. Такое назначение было оправданным, поскольку вальпроат натрия эффективен при всех типах приступов, не вызывает аггравации приступов, хорошо переносится детьми. Выбор Депакина был обоснован особенностями клинической картины (наличие в структуре миоклоний, склонность к генерализации), а также результатами ЭЭГ. Однако индивидуальные особенности организма ребенка в этом случае не позволяли в полной мере метаболизировать препарат. У ребенка выявлены изменения в генотипе CYP2C9 по двум аллелям. При дозе Депакина 25 мг/кг/сут его концентрация в плазме крови не превышала 22 мкг/мл при норме 80-120 мкг/мл. Таким образом, в терапевтической дозе препарат не создавал терапевтической концентрации в плазме крови из-за нарушенной работы фермента CYP2C9, в результате чего не развивался в полной мере его противоэпилептический эффект. Возможно, повышение дозы Депакина могло сохранить первоначальный контроль над приступами, если бы генотипирование было выполнено раньше.

Таким образом, применение генетического тестирования является перспективным направлением оптимизации противоэпилептической терапии.



Заведующий детским отделением ТМО «Психиатрия» в г. Киеве Владимир Игоревич Харитонов осветил проблему фебрильных судорог (ФС) у детей. В связи с частой встречаемостью в педиатрической практике, когда первичная консультация детского невролога недоступна, а также дезадаптирующим влиянием на родителей это состояние приобретает особую медико-социальную значимость.

Согласно определению Международной противоэпилептической лиги (ILAE) фебрильный приступ – это

эпилептический приступ, который появляется в детском возрасте после 1 мес и связан с лихорадочным заболеванием, но не вызван инфекцией центральной нервной системы (ЦНС), у детей без предыдущих неонатальных судорог или неспровоцированного приступа, не отвечающего критериям других острых симптоматических судорог.

От 2 до 5% всех детей переносят один или несколько приступов ФС в возрасте до 5 лет. Чаще они появляются в возрасте от 6 мес до 3 лет. Верхний возрастной предел, применяемый как критерий диагностики, – 6 лет.

Фебрильные приступы классифицируются на две группы:

1. Простые ФС – как правило, генерализованные тонико-клонические, могут быть тоническими или атоническими. Мышцы лица и дыхательная мускулатура обычно задействованы в судорогах. Их длительность <15 мин. Как правило, возникает один эпизод за фебрильное заболевание, обычно в первый день и при резком повышении температуры тела. Однако, судороги могут наблюдаться и при ее снижении.

2. Сложные ФС – фокальные, длительностью >15 мин, с повторами в течение суток.

Выделяют также такое состояние, как фебрильный эпилептический статус – судороги, которые часто повторяются без неврологического восстановления и длятся >30 мин.

Типы приступов, которые не связаны с ФС, – миоклонические судороги, эпилептические спазмы и неконвульсивные приступы.

Этиология и патогенез ФС до конца не изучены. Предполагается, что они могут быть спровоцированы факторами, вызывающими воспаление и лихорадку (интерлейкины), а также стать результатом электролитных и метаболических нарушений, развивающихся при гипертермии (алкалоз).

Припадки чаще возникают на фоне лихорадки >38 °С, но иногда появляются и при субфебрильной температуре тела. ФС требуют дифференциальной диагностики с менингитом, энцефалитом, поражением ЦНС, эпилепсией, травмой, гипогликемией, гипокальциемией, гипомагниемией. Лектор подчеркнул, что ФС с менингеальными знаками не являются фебрильным приступом – их следует расценивать как следствие инфекционного процесса. Особое внимание необходимо обратить на гемиконвульсивные судороги и статусное течение у ребенка младше 1 года. В этом случае высока вероятность эпилептической энцефалопатии – синдрома Драве.

Только у 2-7% детей ФС трансформируются в эпилепсию, но у 15% детей с диагнозом эпилепсии ФС имели место в анамнезе. Описаны факторы риска перехода ФС в эпилепсию: сложные фокальные приступы, сложные ФС любого типа, повторные ФС, длительность лихорадки >1 ч до развития судорог, первичная задержка психического развития, эпилепсия в семейном анамнезе.

Описаны наследственные формы ФС, которые подтверждаются отягощенным семейным анамнезом. Чаще это полигенное состояние, и ответственные гены еще не выявлены. Но во многих семьях это состояние имеет моногенный паттерн и наследуется по аутосомно-доминантному типу. На сегодняшний день хорошо изучены функции только одного гена – SCN1A (генетическая причина синдрома Драве).

Практически любой тип эпилепсии может следовать за ФС. Также с ФС начинаются некоторые синдромы:

- генерализованная эпилепсия с ФС плюс (GEFS+);
- тяжелая миоклоническая эпилепсия грудного возраста (SMEI, синдром Драве);
- эпилепсия, связанная с мутацией гена PCDH19;
- синдром FIRES (или синдром НН – гемиконвульсии/гемиплегия);
- мезиотемпоральная эпилепсия с гиппокампальным склерозом.

Синдром Драве – эпилептическая энцефалопатия вследствие мутации гена SCN1A. У 15% пациентов мутация не определяется, но это не исключает диагноза синдрома Драве, поскольку подобную клиническую картину могут вызывать другие мутации: SCN2A, SCN1B, SCN8A и др.

Характерно начало судорог в возрасте до 12 мес. До начала судорог развитие ребенка нормальное. Судороги полиморфные – генерализованные (тонико-клонические,

Продолжение на стр. 6.

Интерпретация судорожного синдрома в педиатрической практике и современные возможности терапии

Продолжение. Начало на стр. 5.

миоклонии, атипичные абсансы), фокальные (альтернирующие гемоконвульсии, сложные парциальные припадки). Припадки часто длительные, провоцируются или связаны с лихорадкой, вакцинацией, фотосенситивностью. Характерна эволюция психического развития: задержка, плато, регресс. В клинической картине – атаксия, апраксия, типичные нарушения походки, поведенческие проблемы.

Для лечения синдрома Драве применяются вальпроаты, клобазам, топирамат, фенобарбитал. В последнее время появились сообщения о применении стирипентола не только как адьювантного АЭП, но и в качестве монотерапии синдрома Драве. Лектор отметил собственный опыт успешного применения комбинации стирипентола с вальпроатами. Карбамазепин, окскарбазепин и ламотриджин при синдроме Драве противопоказаны, поскольку ухудшают судороги, особенно миоклонус. С недавних пор в некоторых европейских странах успешно применяются каннабиноиды, однако в Украине на сегодняшний день они не зарегистрированы. Всем пациентам рекомендуется кетогенная диета.

Эпилепсия вследствие мутации гена PCDH19 вопреки закономерностям наследования встречается только у девочек, у мальчиков эта мутация не проявляется клинически (объяснения этому пока нет). Возраст начала судорог – 6–36 мес. ФС переходят в генерализованные чаще, чем в фокальные. Судороги часто серийные. ЭЭГ-картина вариабельна – с генерализованными и фокальными изменениями. Характерно нарушение психического развития, примерно у 30% пациентов диагностируется аутизм. Для лечения применяются бромиды и клобазам. Эффективность кортикостероидов остается под вопросом.

Синдром FIRES – эпилептический синдром, связанный с фебрильной инфекцией (острая эпилептическая энцефалопатия). В его развитии играет роль генетическая предрасположенность, которая реализуется при заболевании с повышением температуры тела, аутоиммунным/воспалительным ответом. Дебют – от 2 до 17 лет, редко у взрослых. ФС не обязательно возникают на фоне гипертермии. Симптомы появляются через 1–2 нед после неспецифического заболевания с лихорадкой. Сначала это фокальные серийные судороги; в начальной фазе на ЭЭГ наблюдается диффузное замедление. Позже появляются фокальные/мультифокальные и генерализованные эпилепсии. Припадки рефрактерны к фармакотерапии. Характерны нарушения психического статуса, сознания, вплоть до коматозного состояния. В хронической фазе развивается резистентная мультифокальная эпилепсия.

В острой фазе синдрома FIRES нет эффективного лечения, а в хронической фазе применяется кетогенная диета. В 2016 г. появились первые публикации об успешном применении анакинры – антагониста рецепторов интерлейкина-1. Специалисты клиники Мейо и канадского центра лечения эпилепсии в г. Виннипеге сообщают о том, что препарат блокирует воспаление, снижает частоту и останавливает приступы FIRES, особенно в комбинации с кетогенной диетой (D.L. Kenney-Jung et al., 2016).

Мезиотемпоральная эпилепсия с гиппокампальным склерозом – отдельная форма фокальной эпилепсии, которая развивается вследствие склероза гиппокампа. Дебют – в 4–16 лет; гендерное соотношение заболевших – 1:1. От 10 до 30% пациентов перед манифестацией заболевания имели в анамнезе ФС. В семьях больных – повышенная заболеваемость ФС и эпилепсией. Судороги простые или сложные парциальные, вторично генерализованные. Характерной особенностью этого заболевания является эпигастральная аура – специфическое «восходящее эпигастральное ощущение», которое предшествует припадку. Аура может сопровождаться чувством страха, орально-алиментарными автоматизмами. ЭЭГ показывает фокальную интериктальную/иктальную активность в височной области, однако эти изменения иногда отсутствуют.

Для медикаментозной терапии применяются карбамазепин, окскарбазепин, левитирацетам и ламотриджин. Однако хирургическое лечение – резекция височной доли – считается более эффективным. По данным S. Wiebe и соавт. (2001), свобода от припадков в течение первого года наблюдалась у 8% пациентов группы медикаментозной терапии и у 58% прооперированных больных.

В заключительной части лекции В.И. Харитонов перечислил показания к госпитализации при ФС и прокомментировал возможности профилактики повторных ФС.

Госпитализация показана в случаях сложных ФС, при возрасте ребенка <18 мес, если ранний осмотр врачом на дому невозможен, а также при чрезмерной тревожности родителей, когда они не способны контролировать ситуацию.

Алгоритм обследования должен включать сбор анамнеза и осмотр, а также стандартный набор анализов и методов исследования для выявления возможных причин лихорадки и судорог (общий анализ крови, определение электролитного состава крови и др.).

Нейровизуализация показана при истории травмы головы, если при осмотре выявлены нарушения в неврологическом статусе, при наличии симптомов повышенного внутричерепного давления. ЭЭГ при эпизоде ФС не информативна.

Показания к выполнению люмбальной пункции:

- наличие менингеальных симптомов;
- после сложных ФС;
- если ребенок чрезмерно сонлив, раздражителен;
- возраст <18 мес (относительное показание);
- возраст <12 мес (абсолютное показание).

Тема профилактики ФС при лихорадочных состояниях у детей остается дискуссионной. Профилактика может быть целесообразной при повышенном риске повторения судорог и при повышенной тревожности родителей детей с высоким риском возникновения ФС. Риск повторения ФС повышен у детей с ранним началом судорог, при наличии ФС в семейном анамнезе, при осложненном перинатальном периоде, если судороги появлялись при низкой температуре тела, если наблюдались повторные ФС за один эпизод заболевания, при фокальном характере ФС, коротком промежутке между началом лихорадки и появлением судорог.

С целью профилактики возможно применение диазепамы: перорально по 0,33 мг/кг каждые 8 ч или ректально в суппозиториях по 0,5 мг/кг во время лихорадки. Также возможно использование нитрозепама, клобазамы, клоназепама, фенобарбитала и вальпроатов (20–30 мг/кг/сут, 2–3 дозы). Лектор рекомендовал применять Депакин как оригинальный вальпроат натрия с хорошо изученным профилем безопасности в детском возрасте.

Гипотеза о том, что антипиретики защищают от ФС, не подтвердилась, но известно, что повторное повышение температуры после окончания действия антипиретика повышает риск ФС (D. Schnaiderman et al., 1993).

Таким образом, ФС – это относительно доброкачественное состояние, если наблюдался единичный эпизод простых судорог на фоне фебрильной температуры тела. Однако ФС также могут быть связаны с тяжелыми эпилептическими синдромами детского возраста и часто становятся их первым клиническим проявлением, о чем следует помнить, проводя дифференциальную диагностику.



Доцент кафедры детской неврологии и медико-социальной реабилитации Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), кандидат медицинских наук Татьяна Ивановна Стеценко напомнила о такой проблеме детской эпилептологии, как инфантильные спазмы (ИС).

ИС в новой рабочей классификации ILAE (2016) получили название «эпилептические спазмы», поскольку встречаются не только в грудном возрасте. Это самая частая из тяжелых форм эпилепсий раннего детского возраста. Впервые описана West в 1841 г. Согласно данным последнего отчета ILAE (2015) частота ИС колеблется от 2 до 7 на 10 тыс. детей. ИС начинаются в возрасте 3–7 мес жизни, в 90% случаев – на первом году. Соотношение заболевших мальчиков и девочек составляет 60:40.

ИС отличаются уникальной клинической картиной, которая хорошо известна детским неврологам и специалистам в области эпилепсии, но обычно не распознается педиатрами. Наблюдаются сгибательные, разгибательные и смешанные спазмы, как правило, серийные, с внезапным сгибанием туловища вперед, сгибанием или разгибанием рук, вытягиванием или сгибанием ног. На ЭЭГ, как правило, наблюдается гипсаритмия. Характерна задержка психомоторного развития, после появления припадков ребенок может утратить приобретенные навыки.

Согласно классификации ILAE выделяются симптоматические (60–70%) и криптогенные (20–40%) эпилептические спазмы; последние лучше реагируют на фармакотерапию.

Этиология ИС обычно связана с серьезными заболеваниями или пороками развития головного мозга. Причинами ИС могут быть иммунное воспаление (повышение уровня цитокинов в крови и в ликворе), генетические аномалии без структурных грубых изменений на МРТ головного мозга (синдромы Дауна, Ретта, Менкеса), гипоксически-ишемическая энцефалопатия, инфекция (перенесенный энцефалит), структурные генетические заболевания мозга (туберозный склероз, факотомоз), метаболические нарушения, митохондриальные заболевания и наследственные нейрометаболические синдромы (синдром Лея).

Диагноз устанавливается клинически при непосредственном наблюдении типичного паттерна припадков или по видеозаписи, предоставленной родителями. На первом и втором уровнях медицинской помощи выполняются рутинные анализы для поиска возможных причин ИС (глюкоза крови, печеночные пробы, аммиак, лактат, рН и электролитный состав крови). На специализированном этапе продолжается поиск специфических заболеваний, послуживших причиной ИС (диагностика ацидурии, дефицита биотина, витамина В₆, генетическое тестирование и др.). Некоторые из них, например витаминдефицитные состояния, хорошо поддаются коррекции.

Лечение ИС следует начинать как можно раньше. Доказано, что начало адекватной терапии в пределах 1 мес после появления спазмов значительно улучшает прогноз. Фенобарбитал и бензодиазепины неэффективны. Согласно последнему отчету ILAE (2015) рекомендуются вигабатрин, аденокортикотропный гормон – АКТГ (уровень доказательств В) и преднизолон (уровень доказательств В).

Вигабатрин в Европейском Союзе одобрен как препарат первой линии для лечения ИС при туберозном склерозе, а также симптоматических и криптогенных ИС. Дозу следует титровать от 50 до 150 мг/кг/сут. Если в течение 2 нед эффекта не наблюдается, препарат следует отменить. Оптимальная длительность терапии вигабагрином у детей с ИС, достигших стойкой свободы от припадков, не определена. В американском экспертном консенсусе указаны сроки от 6 до 9 мес (J.M. Pellock et al., 2010), однако некоторые специалисты считают, что терапию следует продолжать до достижения ребенком 10-летнего возраста.

Применение при ИС гормональных препаратов обосновано наличием механизма негативной обратной связи между концентрацией кортикостероидов и активностью нейронов гиппокампа по оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники. Однако и АКТГ, и кортикостероиды не являются оптимальными препаратами для длительной терапии в амбулаторных условиях в связи с побочными эффектами. Согласно данным трех исследований с участием в общей сложности 100 пациентов с ИС без туберозного склероза кортикостероиды и вигабатрин обеспечивают сопоставимую эффективность при лучшей переносимости последнего (E.C. Hancock et al., 2013).

Сложности подбора терапии Т.И. Стеценко проиллюстрировала клиническим случаем. Мальчик М., 4 года, наблюдается 2 года. Ребенок родился здоровым от здоровых родителей, физическое развитие по возрасту. В возрасте 1 года 2 мес появились припадки с падениями, которые сначала описывались как атонические, но впоследствии были диагностированы эпилептические спазмы. С 3 лет присоединились фокальные припадки с адверсиями и миоклониями глаз, характерные для затылочной эпилепсии. В неврологическом статусе – элементы лобной атаксии, которая регрессировала при купировании эпилептических припадков. Задержка речевого и психического развития также демонстрировала тенденцию к регрессу на фоне успешной терапии.

Первым АЭП назначили Депакин. В течение 3 дней припадки исчезли. На монотерапии Депакином свобода от припадков длилась 4 мес, наблюдался регресс атаксии и оживление психического развития. После возвращения припадков назначен Сабрил (вигабатрин) с титрацией дозы от 40 мг/кг. Припадки прекратились после приема первой дозы и на фоне монотерапии не возвращались в течение 1 года. После очередного рецидива постепенно повышали дозу Сабрила, каждый раз получая временную свободу от припадков. На некоторое время в схему лечения был добавлен дексазон (0,7 мг/кг по преднизолону) с положительным ответом – 3 мес без припадков. В настоящее время ребенок на монотерапии Сабрилом в дозе 125 мг/кг, которую хорошо переносит. Развивается нормально, посещает детский сад.

Подготовил Дмитрий Молчанов