

А. Е. Понятишин

ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ
И НЕЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ
У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

Принципы диагностики и лечения

Санкт-Петербург
СпецЛит
2022

УДК 616.853-009.24

П56

Автор:

Понятишин Андрей Евстахиевич – врач-невролог и врач функциональной диагностики, канд. мед. наук, доцент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Понятишин А. Е.

П56 Эпилептические и неэпилептические синдромы у детей грудного возраста. Принципы диагностики и лечения / А. Е. Понятишин. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2022. – 285 с.

ISBN 978-5-299-01131-9

Монография посвящена актуальной проблеме педиатрической эпилептологии – диагностике и принципам лечения специфических эпилептических синдромов, дебютирующих у детей на первом году жизни, включенных в современную классификацию эпилепсий или находящихся в стадии разработки и накопления клинического материала. Кроме того, автором рассмотрены пароксизмальные неэпилептические феномены с дебютом в раннем возрасте, которые в связи с некоторой схожестью клинических проявлений могут быть причиной ошибочной диагностики эпилепсии у детей.

Монография отражает многолетний опыт работы автора в неврологических отделениях Детской городской больницы Святой Ольги Санкт-Петербурга, а также критический анализ мировой литературы по данной проблеме.

Издание предназначено специалистам, занятым проблемой диагностики и лечения неврологических заболеваний у детей, в первую очередь эпилептологам, детским неврологам, неонатологам, педиатрам и нейрофизиологам.

УДК 616.853-009.24

ISBN 978-5-299-01131-9 © ООО «Издательство „СпецЛит”», 2022

Содержание

Условные сокращения	4
Введение. Общие положения	6
1. Эпилептические синдромы у детей грудного возраста	20
1.1. Младенческие эпилептические энцефалопатии	29
1.1.1. Ранняя инфантильная эпилептическая энцефалопатия (синдром Отахара)	35
1.1.2. Ранняя миоклоническая энцефалопатия	55
1.1.3. Злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества (младенческая эпилепсия с мигрирующими фокальными приступами, синдром Коппола)	72
1.1.4. Миоклонический статус при непрогрессирующих энцефалопатиях	90
1.1.5. Синдром Дравэ (тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества)	98
1.1.6. Синдром Веста	118
1.1.7. Эпилептические спазмы у детей при других формах эпилепсии	151
1.2. Доброкачественные эпилептические синдромы у детей грудного возраста	163
1.2.1. Доброкачественные неонатальные эпилептические синдромы	166
1.2.2. Доброкачественная фокальная эпилепсия младенчества (синдром Ватанабэ — Виджевано) и схожие синдромы	177
1.2.3. Идиопатическая (доброкачественная) миоклоническая эпилепсия младенчества	195
2. Симптоматические неонатальные судороги	214
3. Неэпилептические пароксизмы у детей грудного возраста	250

Условные сокращения

- АГД — альтернирующая гемиплегия у детей
АКТГ — адренокортикотропные гормоны
АРП — аффективно-респираторные приступы
АЭП — антиэпилептические препараты
ВБС — вторично-билатеральная синхронизация
ВГС — вторично-генерализованные судороги
ВЖК — внутрижелудочковое кровоизлияние
ВУ — вспышка—угнетение
ВЭМ — велоэргометрия
ГА — гипсаритмия
ГАМК — гамма-аминомасляная кислота
ГТС — генерализованные тонические судороги
ГЭ — гиперэксплексия
ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ГЭФС+ — генерализованная эпилепсия с фебрильными судорогами плюс
ДГБ — детская городская больница
ДММ — доброкачественный миоклонус младенчества (синдром Феджермана)
ДМПТ — доброкачественный младенческий пароксизмальный тортиколлис
ДМЭМ — доброкачественная миоклоническая эпилепсия младенчества
ДНМС — доброкачественный неонатальный миоклонус сна
ДННС — доброкачественные несемейные неонатальные судороги
ДПГ — доброкачественное пароксизмальное головокружение
ДСНС — доброкачественные семейные неонатальные судороги
ДФЭМ — доброкачественная фокальная эпилепсия младенчества со сложными парциальными приступами
ДФЭРД — доброкачественные фокальные эпилептиформные разряды детства
ДЦП — детский церебральный паралич
ЗМПМ — злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества
ЗПМР — задержка психомоторного развития
ИМЭМ — идиопатическая миоклоническая эпилепсия младенчества
ИС — инфантильные спазмы
КРФ — кортикотропин-рилизинг фактор
КС — клонические судороги
КТ — компьютерная томография
МАЭ — миоклонически-астатическая эпилепсия (синдром Дузе)

- МРТ — магниторезонансная томография
- МС — миоклонические судороги
- МСНЭ — миоклонический статус при непрогрессирующих энцефалопатиях
- НС — неонатальные судороги
- НСГ — нейросонография
- НЭПС — неэпилептические пароксизмальные состояния
- ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция
- ПВЛ — перивентрикулярная лейкомаляция
- ПП — парциальный приступ
- ПЦР — полимеразная цепная реакция
- ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
- РИЭЭ — ранняя инфантильная эпилептическая энцефалопатия
- РМЭ — ранняя миоклоническая энцефалопатия
- РМЭМ — рефлекторная миоклоническая эпилепсия младенчества
- СА — синдром Айкарди
- САГ — синдром альтернирующей гемиплегии
- СВ — синдром Веста
- СД — синдром Дравэ
- СЛГ — синдром Леннокса — Гасто
- СО — синдром Отахара
- СС — синдром Сандифера
- ТМЭМ — тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества
- ТС — тонические судороги
- ФП — фрагментарные приступы
- ФС — фебрильные судороги
- ФТС — фокальные тонические судороги
- ФЭДСИМ-ДЭПД — фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами на ЭЭГ
- ЦНС — центральная нервная система
- ЭКД — электро-клиническая диссоциация
- ЭМГ — электромиография
- ЭНМГ — электронейромиография
- ЭС — эпилептический спазм
- ЭЭ — эпилептическая энцефалопатия
- ЭЭГ — электроэнцефалография
- BRD — brief rhythmic discharge

Введение. Общие положения

Эпилепсия — одно из самых распространенных хронических заболеваний центральной нервной системы человека, по частоте встречаемости занимающее второе место после нарушений мозгового кровообращения. Наряду с бронхиальной астмой и сахарным диабетом эпилепсия наиболее частое хроническое заболевание в детской популяции [26]. В различные периоды жизни около 3—5 % людей имеют риск развития хотя бы одного эпилептического приступа, и эти шансы в силу ряда анатомо-функциональных особенностей и обширного спектра этиологических факторов значительны у детей первых лет жизни [10]. Эпидемиологические исследования показывают, что в современных условиях эпилепсия в общей популяции встречается примерно у 2—8 на 1000 чел. [17]. Учитывая эти цифры, в Санкт-Петербурге должно быть порядка 25 000—30 000 людей различного возраста, а в мире около 40—50 млн чел., страдающих «активной» формой эпилепсии, т. е. случаев, когда у пациента приступы отмечались как минимум за последние пять лет на момент обращения. Появление новых случаев болезни в течение года составляет 40—80 на 100 000 населения [18]. Как и многие другие патологические состояния, эпилепсия чаще, хоть и незначительно, встречается у лиц мужского пола [30].

Эпилептические приступы максимально часто манифестируют в раннем возрасте, эти показатели остаются значительными в подростковом периоде, в дальнейшем происходит резкое снижение частоты их развития, однако появление новых случаев вновь возрастает у пожилых людей. Два возрастных скачка развития эпилепсии (младенческий и пожилой возраст), вероятно, связаны с анатомо-функциональными особенностями развивающегося и инволюционирующего мозга и разнообразием спектра этиологических факторов, которые встречаются в данные периоды жизни [20]. D. Hsieh [et al.] (2010) показал, что в 29 % случаев дебют эпилепсии приходится на первые два года жизни детей. При этом примерно у каждого третьего-четвертого ребенка впоследствии формируется фармакорезистентность, и соответственно, эти пациенты являются потенциальными кандидатами для хирургического лечения [2; 15].

Разработка на данном этапе научных знаний и принятие широким кругом специалистов единых терминологических понятий, определенных и классификаций обеспечивают полноценную коммуникацию, позволяют корректно диагностировать и изучать эпидемиологию заболеваний, вырабатывать адекватную тактику и стандарты лечения, наблюдения, прогнозировать течение и исходы болезней. В эпилептологии основополагающими являются понятия — «эпилептический

приступ» как клинический феномен и «эпилепсия» как самостоятельное заболевание [25].

Эпилептический приступ как изолированный клинический феномен представляет собой пароксизмально наступающий, часто кратковременный (самокупирующийся), имеющий отчетливое начало и окончание эпизод нарушений основных неврологических функций человека, проявляющийся в различных комбинациях двигательными, сенсорными, поведенческими, психическими, мыслительными, речевыми, вегетативными реакциями, которые могут сопровождаться изменением, вплоть до полной утраты, сознания. Подчеркивается, что эпилептические приступы, в отличие от иных пароксизмов, являются результатом патологической гиперсинхронизации большого числа нейронов коры головного мозга [28]. В русском языке термин «судороги» подразумевает наличие моторного, т. е. тонического, или конвульсивного, компонента в составе пароксизмального феномена. Соответственно, учитывая вышепредставленное определение, целесообразнее использовать дефиницию — эпилептический «приступ» или «припадок» [5].

В определении эпилептического приступа подразумевается обязательное наличие клинического пароксизмального события, развившегося в результате нейрональной гипервозбудимости, отражением чего теоретически должна быть регистрация эпилептиформной активности на электроэнцефалографии (ЭЭГ) как минимум в момент приступа (иктальная эпилептиформная активность) [1; 13]. Трудность, приводящая к терминологическим и диагностическим спорам, заключается в том, что известны и документированы случаи, когда у пациентов, заведомо страдающих эпилепсией, в межприступном периоде или даже в момент клинического пароксизма на ЭЭГ отсутствует регистрация эпилептиформной активности [5]. Этот факт еще в большей степени относится к новорожденным детям. Целый ряд пароксизмальных феноменов, которые традиционно принято считать неонатальными судорогами (например, «генерализованные тонические», некоторые виды «миоклонических судорог»), часто не имеют электрографической иктальной корреляции. По мнению некоторых авторов, эти случаи необходимо рассматривать как неэпилептические феномены [22].

Из определения также вытекает тезис, что безусловное подтверждение эпилептического генеза приступа возможно только при иктальной ЭЭГ-регистрации [8]. Однако в силу ряда объективных и субъективных причин это не всегда возможно. Объективные причины — приступы у пациента редкие и даже длительный видео-ЭЭГ-мониторинг не позволяет зафиксировать пароксизм. Субъективные причины — все еще малая доступность в нашей стране проведения многосуточного ЭЭГ-мониторирования всем нуждающимся

пациентам [1]. С другой стороны, нередко обратная ситуация. Известно, что у 2–7 % здоровых либо предъявляющих минимальные неврологические жалобы детей раннего и школьного возраста на ЭЭГ регистрируется типичная эпилептиформная активность при отсутствии у них пароксизмальных клинических проявлений. Схожие цифры приводятся у детей с синдромом гиперактивности и дефицита внимания, аутизмом [19]. При ЭЭГ-обследовании детей раннего возраста с ДЦП показан высокий процент регистрации эпилептиформной активности при отсутствии у них эпилептических приступов [6]. Мы проанализировали 107 электроэнцефалограмм детей в возрасте от 4 до 18 мес. с различными формами ДЦП, ранее и в последующие 1–3 года не имевших эпилептических приступов. При этом у 16 (14,9 %) из них на ЭЭГ регистрировались фокально-/мультифокальные разряды комплексов «пик-волна», по морфологии напоминающие «роландическую эпилептиформную активность» (ДФЭРД – доброкачественные фокальные эпилептиформные разряды детства). В подавляющем большинстве случаев (81,2 %) комплексы ДФЭРД отмечались у недоношенных детей с перивентрикулярной лейкомаляцией. В нашей случайной выборке из 63 недоношенных детей со спастической диплегией патологическая ДФЭРД-активность регистрировалась в 13 (20,6 %) случаях. Характерная «роландическая» активность у детей с ДЦП, вероятно, в большей степени отражает нарушение анатомо-функционального созревания коры и/или повреждение перивентрикулярно-/субкортикального белого вещества мозга и в меньшей степени является предиктором последующего развития эпилепсии [6].

С другой стороны, концепция «когнитивной эпилептиформной дезинтеграции» предполагает возможность формирования неврологического дефицита у детей, не имевших в анамнезе эпилептических приступов и до определенного возраста развивавшихся нормально, при условии, что на ЭЭГ у них в течение длительного времени регистрируется диффузная эпилептиформная активность по морфологии, напоминающая ДФЭРД [7]. Например, Т. Kagan-Kushnir [et al.] (2005) на основании собственных данных и анализа литературы указывает, что у 6–30 % детей, страдающих аутизмом без эпилепсии, на ЭЭГ регистрируется эпилептиформная активность. В некотором смысле схожие клинико-электрографические изменения встречаются у новорожденных и детей первого месяца жизни, находящихся в коматозном состоянии, так называемый феномен «электрографических судорог». При этом клинический пароксизм как таковой у новорожденных отсутствует, однако на ЭЭГ фиксируется продолженная, ритмичная фокальная или мультифокальная «островолновая» активность [22]. Все это поднимает вопросы выработки единой терминологии, корректной диагностики клинико-электрографических состояний, выбора

оптимальной тактики лечения, ведения и прогнозирования исходов. К настоящему времени общепризнанных рекомендаций по этим вопросам не существует [23].

Феноменологическое разнообразие эпилептических приступов зависит от локализации и распространенности эпилептогенного фокуса в коре головного мозга, путей и скорости иррадиации патологической активности, возраста пациентов, воздействия триггерных факторов, цикла сон—бодрствование и некоторых других причин [9; 16]. Принимая во внимание клинико-электрографические критерии, выделяют два типа эпилептических приступов — первично-генерализованные и фокальные (парциальные). У детей раннего возраста преобладают фокальные приступы (70—90 % случаев) [9; 24]. Не вдаваясь в детали современных дискуссий по поводу источника генерации «судорожной активности» в мозге, принято считать, что первично-генерализованные эпилептические приступы являются результатом моментального, билатерально-синхронного вовлечения в патологический процесс двух полушариев мозга, преимущественно через кортикально-таламо-кортикальные связи. При этом иктальная и интериктальная активность на ЭЭГ представлена генерализованными эпилептиформными разрядами либо диффузной амплитудной депрессией ритма. Однако в последние десятилетия все больше дискутируется вопрос, что иктогенез так называемых «генерализованных» судорог нередко имеет фокальное происхождение [23]. Развитие фокальных приступов является клиническим отражением локального «раздражения» и патологических разрядов, исходящих из одной или нескольких соседних областей одного полушария. В некоторых случаях быстрое распространение патологической активности по полушариям мозга приводит к последующей вторичной генерализации эпилептиформной активности, что клинически выражается развитием вслед за фокальным генерализованным приступом (псевдогенерализованные приступы) [5]. У детей раннего возраста с генерализованными тонико-клоническими судорогами фокальный компонент в дебюте приступа часто пропускается или недооценивается родителями. Так же характерной электрографической особенностью у младенцев является регистрация мультифокальной иктальной/интериктальной эпилептиформной активности. Вероятно, это отчасти объясняется онтогенетическими особенностями созревания мозга, а также склонностью к диффузным корковым нарушениям.

Эпилепсия — это состояние или, точнее, группа заболеваний, которые характеризуются *повторными*, часто *непровоцируемыми* эпилептическими приступами, развивающимися в результате *стойких* или *преходящих* (транзиторных) патофизиологических и/или структурно-морфологических нарушений коры головного

мозга, обладающих способностью спонтанно *генерировать и длительно поддерживать* патологическое возбуждение и гиперсинхронизацию большой группы нейронов и нейрональных связей [10; 30].

Из определения эпилепсии исключены «остро возникшие симптоматические или ситуационно обусловленные судороги», т. е. одиночные или повторяющиеся эпилептические приступы в период активного течения различных церебральных инсультов (гипоксия/ишемия, черепно-мозговая травма, нейроинфекции, объемные образования, фебрильные судороги, интоксикации и т. п.). Несмотря на то что судороги в этих случаях патогенетически являются «эпилептическими», но до тех пор, пока головной мозг не будет в состоянии самостоятельно и спонтанно генерировать и поддерживать развитие повторных приступов, дефиниция «эпилепсия» неправомерна. С другой стороны, сформировавшиеся в резидуальной стадии церебральных инсультов структурно-функциональные нарушения могут приводить к развитию спонтанных эпилептических приступов, в данной ситуации уже возможна постановка диагноза «эпилепсия». Например, у новорожденного ребенка с герпетическим менингоэнцефалитом повторные судороги со склонностью к затяжному, статусному течению являются характерным и ярким клиническим симптомом основного заболевания. Однако в остром периоде нейроинфекции диагноз «симптоматическая эпилепсия» неправомерен. Тогда как у выживших детей практически всегда развивается диффузная деструктуризация мозга с высоким риском появления в отдаленном периоде различных эпилептических приступов, что подразумевает диагноз эпилепсии.

В определении эпилепсии указывается, что для постановки соответствующего диагноза необходимо наличие у пациента повторных эпилептических приступов. В случае единичного, первого в жизни припадка рекомендуется использовать дефиницию — «однократный, впервые возникший эпилептический приступ». Однако могут быть исключения, когда уже в дебюте правомочно выставление диагноза «эпилепсия», но при условии, если эпилептическое происхождение пароксизмального феномена не вызывает сомнений. Это отчетливый, близкородственный анамнез по эпилепсии (исключаются случаи приобретенных форм заболевания у родственников); не вызывающая сомнения, повторяющаяся в пределах регистрации одной ЭЭГ типичная эпилептиформная активность, особенно если имеются нарушения фоновой биоэлектрической активности; значимый интеллектуальный и/или моторный дефицит у ребенка; перенесенные церебральные инсульты; наличие на снимках магниторезонансной томографии (МРТ) «эпилептогенных» структурных изменений головного мозга; врожденные нарушения метаболизма или хромосомно-генетические синдромы.

Научное издание

Понятишин Андрей Евстахиевич

**ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ И НЕЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ
У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА**

Принципы диагностики и лечения

Редактор *Е. Г. Закревская*
Корректор *В. В. Полушкина*
Компьютерная верстка *М. В. Ивановой*

Подписано в печать 15.11.2021. Формат 60 × 88¹/₁₆.
Печ. л. 18. Тираж 1000 экз. Заказ №2310

ООО «Издательство „СпецЛит“».
190103, Санкт-Петербург, 10-я Красноармейская ул., 15–17, литер В, пом. 231
Тел./факс: (812) 495-36-09, 495-36-12
<http://www.speclit.su>

Отпечатано в АО «Т8 Издательские технологии».
109316, Москва, Волгоградский пр., д. 42, корп. 5, к. 6