

18+

Алексей Сергеевич Котов

Константин

Владимирович Фирсов

Эпилептические синдромы периода новорожденности и младенчества

Учебно-методическое
пособие

**Алексей Сергеевич Котов
Константин Владимирович Фирсов
Эпилептические синдромы
периода новорожденности
и младенчества**

*http://www.litres.ru/pages/biblio_book/?art=70846552
ISBN 9785006415676*

Аннотация

В учебно-методическом пособии с современных позиций рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза, клинического полиморфизма, диагностики, лечения, профилактики эпилептических синдромов периода новорожденности и младенчества. Пособие предназначено для неврологов, детских неврологов, педиатров, психиатров, клинических психологов, а также врачей других специальностей.

Содержание

Введение	9
Этиология эпилептических приступов периода новорожденности и младенчества	10
Классификация эпилептических синдромов периода новорожденности и младенчества	14
Фокальные эпилептические синдромы периода новорожденности и младенчества	19
Самокупирующаяся (семейная) неонатальная эпилепсия/Self-limited (familial) neonatal epilepsy (SeLNE)	19
Самокупирующаяся (семейная) младенческая эпилепсия/Self-limited (familial) infantile epilepsy (SeLIE)	26
Самокупирующаяся (семейная) неонатальная и младенческая эпилепсия/Self-limited (familial) neonatal and infantile epilepsy (SeLFNIE)	31
Генерализованные эпилептические синдромы периода новорожденности и младенчества	35
Миоклоническая эпилепсия младенчества/ Myoclonic epilepsy in infancy (MEI)	35
Эпилептические синдромы, периода новорожденности и младенчества, имеющие	48

черты как фокальных, так и генерализованных
(комбинированные)

Генетическая эпилепсия с фебрильными
судорогами плюс/Genetic epilepsy with febrile
seizures plus (GEFS+) 48

Конец ознакомительного фрагмента. 49

Эпилептические синдромы периода новорожденности и младенчества

**Алексей Сергеевич Котов
Константин
Владимирович Фирсов**

© Алексей Сергеевич Котов, 2024

© Константин Владимирович Фирсов, 2024

ISBN 978-5-0064-1567-6

Создано в интеллектуальной издательской системе Ridero

**Министерство здравоохранения Московской обла-
сти**

**Государственное бюджетное учреждение здраво-
охранения Московской области**

**«Московский областной научно-исследователь-
ский клинический институт им. М. Ф. Владимирско-**

Факультет усовершенствования врачей

Утверждено решением учёного совета

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского

Протокол заседания учёного совета №_6_ от_26.06.2024_

А. С. Котов, К. В. Фирсов

Эпилептические синдромы периода новорожденности и младенчества

Учебно-методическое пособие

Москва

2024

В учебно-методическом пособии с современных позиций рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза, клинического полиморфизма, диагностики, лечения, профилактики эпилептических синдромов периода новорожденности и младенчества.

Пособие предназначено для неврологов, детских неврологов, педиатров, психиатров, клинических психологов, а также врачей других специальностей.

Авторы:

А. С. Котов – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения неврологии, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, доцент

К. В. Фирсов – канд. психол. наук, врач-невролог, младший научный сотрудник отделения неврологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского

Рецензенты:

Е. В. Силина – д-р мед. наук, профессор кафедры патологии человека института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

А. А. Холин – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики имени академика Л. О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ю. А. Белова – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения неврологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского.

Введение

Эпилептические приступы, проявляющиеся судорогами, являются наиболее распространенным неврологическим расстройством в неонатальном периоде и младенчестве (с началом в возрасте до 2 лет). В основном они вызваны тяжелыми нарушениями ЦНС. Их возникновение может ранним признаком основного заболевания.

В учебно-методическом пособии будут рассмотрены вопросы современной классификации, клиники, диагностики и лечения эпилептических синдромов периода новорожденности и младенчества.

Этиология эпилептических приступов периода новорожденности и младенчества

Наиболее распространенными расстройствами, приводящими к острому повреждению головного мозга, и проявляющимися в виде судорог у новорожденных, являются гипоксически-ишемическая энцефалопатия; ишемический инсульт; внутричерепное кровоизлияние; инфекции; интоксикация; электролитные и метаболические нарушения.

Этиология зависит от того, является ли пациент доношенным или недоношенным новорожденным. В первой группе наиболее частой причиной является гипоксически-ишемическая энцефалопатия, ишемический инсульт, транзиторные метаболические и электролитные нарушения, инфекции, врожденные пороки развития ЦНС, синдромы генетической эпилепсии (например, доброкачественные семейные неонатальные приступы или врожденные нарушения обмена веществ).

Во второй группе наиболее распространено внутричерепное кровоизлияние.

Имеется корреляция между низким гестационным возрастом, низкой массой тела при рождении и возникновением судорог у новорожденных. Существует взаимосвязь меж-

ду недоношенностью, повреждением головного мозга и возникновением неонатальных приступов.

Судороги также могут быть признаком незрелости мозга младенца, который характеризуется наличием специфических факторов, усиливающих возбуждение и уменьшающих торможение.

Традиционно синдромы в основном определялись электроклиническими особенностями, однако в последние два десятилетия открытие ассоциированных с эпилепсией генов позволило изучить группы случаев с общей генетической этиологией. Появились последовательные электроклинические фенотипы, например, CDKL5, MeCP2, PCDH19, STXBP1. Кроме того, некоторые структурные, метаболические, иммунные и инфекционные нозологические единицы также имеют характерные электроклинические фенотипы. Следовательно, эпилепсии, обусловленные специфической генетической, структурной, метаболической, иммунной или инфекционной этиологией, также могут соответствовать критериям синдрома, когда они связаны с электроклиническими особенностями и имеют лечебные и прогностические последствия.

В настоящее время имеется тенденция совместного включения этиологии и электроклинических признаков в основу классификации эпилептических синдромов. Это позволяет использовать методы генной терапии и подбирать специфичные антиприступные медикаменты (АПМ) для лечения

определенных синдромов.

Согласно классификации ILAE [23], специфическими синдромами с дебютом в период новорожденности или младенчества являются:

- KCNQ2-эволюционная и эпилептическая энцефалопатия/KCNQ2-developmental and epileptic encephalopathy (KCNQ2-DEE)

- Пиридоксин-зависимая (ALDH7A1) эволюционная и эпилептическая энцефалопатия/Pyridoxine-dependent (ALDH7A1) developmental and epileptic encephalopathy (PD-DEE)

- Пиридокс (ам) ин 5» -фосфат (PNPO) -дефицитная эволюционная и эпилептическая энцефалопатия/Pyridox (am) ine 5'-phosphate deficiency (PNPO) developmental and epileptic encephalopathy (P5PD-DEE)

- CDKL5-эволюционная и эпилептическая энцефалопатия/CDKL5-developmental and epileptic encephalopathy (CDKL5-DEE)

- Протокадгерин 19 кластерная эпилепсия/ Protocadherin 19 clustering epilepsy (PCDH19 clustering Epilepsy)

- Синдром дефицита переносчика глюкозы 1/Glucose transporter 1 deficiency syndrome (GLUT1DS)

- Синдром Штутге-Вебера/Sturge—Weber syndrome (SWS)

- Геластические судороги с гипоталамической гамартомой/Gelastic seizures with hypothalamic hamartoma (GS-HH)

Число распознаваемых синдромов, определяемых этиологией, будет увеличиваться и ожидается дальнейшее развитие соответствующих методов лечения.

Классификация эпилептических синдромов периода новорожденности и младенчества

Под эпилептическим синдромом, согласно официальной позиции ILAE в 2022 г. [22], подразумевается: «Типичное сочетание признаков, обусловленных конкретной причиной».

В *неонатальном и младенческом возрасте* выделяются следующие синдромы:

1. Фокальные эпилептические синдромы

- Самокупирующаяся (семейная) неонатальная эпилепсия/Self-limited (familial) neonatal epilepsy (SeLNE)
- Самокупирующаяся (семейная) младенческая эпилепсия/Self-limited (familial) infantile epilepsy (SeLIE)
- Самокупирующаяся (семейная) неонатальная и младенческая эпилепсия/Self-limited (familial) neonatal and infantile epilepsy (SeLFNIE)

2. Генерализованные эпилептические синдромы

- Миоклоническая эпилепсия младенчества/Myoclonic epilepsy in infancy (MEI)

3. Эпилептические синдромы, имеющие черты как фокальных, так и генерализованных (комбинированные).

- Генетическая эпилепсия с фебрильными судорогами

плюс/Genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+)

4. Эпилептические синдромы с эволюционной и/или эпилептической энцефалопатией или с прогрессирующим неврологическим ухудшением

– Ранняя инфантильная эволюционная и эпилептическая энцефалопатия/Early infantile developmental and epileptic encephalopathy (EIDEE)

– Синдром инфантильных эпилептических спазмов/Infantile epileptic spasm syndrome (IESS)

– Синдром Драве/Dravet syndrome (DS)

– Эпилепсия младенчества с мигрирующими фокальными приступами/Epilepsy of infancy with migrating focal seizures (EIMFS)

– Синдромы с эволюционной и/или эпилептической энцефалопатией или с прогрессирующим неврологическим ухудшением со специфической этиологией

– KCNQ2-эволюционная и эпилептическая энцефалопатия/KCNQ2-developmental and epileptic encephalopathy (KCNQ2-DEE)

– Пиридоксин-зависимая (ALDH7A1) эволюционная и эпилептическая энцефалопатия/Pyridoxine-dependent (ALDH7A1) developmental and epileptic encephalopathy (PD-DEE)

– Пиридокс (ам) ин 5'-фосфат (PNPO) -дефицитная эволюционная и эпилептическая энцефалопатия/Pyridox (am) ine 5'-phosphate deficiency (PNPO) developmental and epileptic

encephalopathy (P5PD-DEE)

- CDKL5-эволюционная и эпилептическая энцефалопатия/CDKL5-developmental and epileptic encephalopathy (CDKL5-DEE)

- Протокадгерин 19 кластерная эпилепсия/ Protocadherin 19 clustering epilepsy (PCDH19 clustering Epilepsy)

- Синдром дефицита переносчика глюкозы 1/Glucose transporter 1 deficiency syndrome (GLUT1DS)

- Синдром Штутге-Вебера/Sturge—Weber syndrome (SWS)

- Геластические судороги с гипоталамической гамартомой/Gelastic seizures with hypothalamic hamartoma (GS-НН)

Рассмотренные выше синдромы также группируются по вероятному прогнозу на:

1. Эпилепсии при которых вероятно спонтанная ремиссия

- Самокупирующаяся (семейная) неонатальная эпилепсия/Self-limited (familial) neonatal epilepsy

- Самокупирующаяся (семейная) младенческая эпилепсия /Self-limited (familial) infantile epilepsy

- Самокупирующаяся (семейная) неонатальная и младенческая эпилепсия /Self-limited (familial) neonatal and infantile epilepsy

- Генетическая эпилепсия с фебрильными судорогами плюс/Genetic epilepsy with febrile seizures plus

- Миоклоническая эпилепсия младенчества/Myoclonic epilepsy in infancy

2. Эпилептические синдромы с эволюционной и/или эпилептической энцефалопатией или с прогрессирующим неврологическим ухудшением

- Ранняя инфантильная эволюционная и эпилептическая энцефалопатия/Early infantile developmental and epileptic encephalopathy (EIDEE)

- Синдром инфантильных эпилептических спазмов/Infantile epileptic spasm syndrome (IESS)

- Синдром Драве/Dravet syndrome (DS)

- Эпилепсия младенчества с мигрирующими фокальными приступами/Epilepsy of infancy with migrating focal seizures (EIMFS)

3. Синдромы со специфической этиологией

- KCNQ2-эволюционная и эпилептическая энцефалопатия/KCNQ2-developmental and epileptic encephalopathy (KCNQ2-DEE)

- Пиридоксин-зависимая (ALDH7A1) эволюционная и эпилептическая энцефалопатия/Pyridoxine-dependent (ALDH7A1) developmental and epileptic encephalopathy (PD-DEE)

- Пиридокс (ам) ин 5'-фосфат (PNPO) -дефицитная эволюционная и эпилептическая энцефалопатия/Pyridox (am) ine 5'-phosphate deficiency (PNPO) developmental and epileptic encephalopathy (P5PD-DEE)

- CDKL5-эволюционная и эпилептическая энцефалопатия/CDKL5-developmental and epileptic encephalopathy

(CDKL5-DEE)

- Протокадгерин 19 кластерная эпилепсия/ Protocadherin 19 clustering epilepsy (PCDH19 clustering Epilepsy)
- Синдром дефицита переносчика глюкозы 1/Glucose transporter 1 deficiency syndrome (GLUT1DS)
- Синдром Штурге-Вебера/Sturge—Weber syndrome (SWS)
- Геластические судороги с гипоталамической гамартомой/Gelastictic seizures with hypothalamic hamartoma (GS-HH)

Фокальные эпилептические синдромы периода новорожденности и младенчества

Самокупирующаяся (семейная) неонатальная эпилепсия/Self-limited (familial) neonatal epilepsy (SeLNE)

Определение

Самокупирующаяся (семейная) неонатальная эпилепсия/Self-limited (familial) neonatal epilepsy (SeLNE) – генетический клинико-электроэнцефалографический синдром, характеризующийся повторными фокальными приступами, которые могут эволюционировать в билатеральные тонико-клонические приступы у нормальных новорожденных детей с хорошим долгосрочным прогнозом.

Также, в литературе могут использоваться следующие названия:

- Самоограничивающаяся (семейная) неонатальная эпилепсия
- Доброкачественные семейные неонатальные припадки
- Доброкачественные семейные неонатальные приступы

- Доброкачественные семейные неонатальные судороги
- Самоограничивающиеся неонатальные судороги
- Доброкачественные неонатальные судороги
- Приступы пятого дня

Классификация

Выделяются 2 типа самокупирующейся неонатальной эпилепсии:

- Самокупирующаяся (семейная) неонатальная эпилепсия
- Самокупирующаяся (несемейная, спорадическая) неонатальная эпилепсия

Эпидемиология:

Предполагаемая частота составляет 5,3 на 100000 живорождений [21]. Оба пола страдают одинаково.

Этиология

В подавляющем большинстве случаев выявляются мутации в гене KCNQ2, патогенные варианты KCNQ3 и SCN2A встречаются гораздо реже. Спорадические случаи могут быть обусловлены мутациями de novo в тех же генах.

Клинические проявления

Беременность и роды у матери ребёнка, как правило протекают нормально. Клинический анамнез, свидетельствующий о внутриутробных судорогах, нехарактерен.

Размер головы, неврологический статус, психофизиологическое развитие новорожденного в пределах нормы.

Приступы обычно начинаются между 2-7-м днем жизни,

часто имеют фокально-клонический или фокально-тонический характер, с вовлечением мышц лица и конечностей. Поскольку многие приступы начинаются на пятый день жизни, раньше их называли «приступами пятого дня». Могут повторяться в течение нескольких часов или дней, прогрессировать с изменением латерализации, вокализацией, вегетативными нарушениями.

Приступы обычно более продолжительные чем вызванные инсультом или гипоксически-ишемическим повреждением. Могут возникать в течение нескольких часов или дней, при этом новорожденный ведёт себя нормально в промежутках между ними. Неврологический статус между приступами нормальный, за исключением непосредственно послеродового периода, или если новорожденный получает успокоительные лекарства.

Диагностика

Очень низкая амплитуда активности ЭЭГ у новорожденных сравнима с уровнем «шума» самого энцефалографа.

Во время приступа в типичных случаях выявляется билатеральная симметричная супрессия амплитуды на 5—19 сек (тоническая фаза с апноэ), за которыми следует длительная (1—2 минуты) билатеральная активность в виде спайков и острых волн, клинически проявляющаяся вокализацией, жеванием, фокальными или генерализованными клоническими судорогами. Выраженность нарушений на ЭЭГ и двигательных проявлений варьирует от одной гемисферы

к другой при следующих приступах.

Фоновая ЭЭГ может быть нормальной или с незначительными неспецифическими отклонениями, например замедлением. Фокальные интериктальные эпилептиформные аномалии можно наблюдать примерно в двух третях случаев, аномалии на ЭЭГ могут усиливаться во сне.

При нейровизуализации патология не выявляется.

Диагностические критерии SeLNE [1,23].

Типичны фокальные клонические или тонические приступы с возможной сменой латерализации и трансформацией в билатеральные тонико-клонические приступы.

Течение заболевания у членов семьи должно соответствовать ожидаемому течению данного синдрома. Необходимо тщательное наблюдение за пациентом, чтобы убедиться, что течение заболевания согласуется с этим синдромом.

Для самокупирующейся (семейной) неонатальной эпилепсии нехарактерны дебют приступов позже первого месяца жизни, эпилептические спазмы, миоклонические судороги, билатеральные тонические и тонико-клонические приступы; умеренная или тяжелая неврологическая патология, острая структурная причина судорог, включая внутричерепную патологию, а также значительные метаболические нарушения.

Отсутствие патологии в генах, связанных с этим синдромом (чаще всего KCNQ2 или KCNQ3); отсутствие семейного анамнеза, предполагающего наследование с неполной пе-

нетрантностью; умеренная задержка развития нервной системы в долгосрочной перспективе; отсутствие ремиссии эпилепсии после 6-месячного возраста; фармакорезистентная эпилепсия; значительные отклонения при неврологическом обследовании свидетельствуют о малой вероятности данного синдрома.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз необходимо проводить со следующими заболеваниями:

- Неонатальные судороги, вызванные гипоксически-ишемической энцефалопатией, травмой, аномалиями головного мозга, инфекцией, инсультом, метаболическими нарушениями, недостаточностью холекальциферола.
- Очаговая структурная патология, особенно у младенцев со стереотипными фокальными приступами.
- Неэпилептические пароксизмальные расстройства периода новорожденности.

Самокупирующаяся (семейная) неонатальная эпилепсия и самокупирующаяся (несемейная) неонатальная эпилепсия имеют схожие клинические и электрофизиологические особенности, но их можно отличить на основе семейного анамнеза. Эти заболевания имеют сходную генетическую этиологию, причем патогенные варианты генов *de novo* ответственны за несемейные случаи. Следует тщательно изучать семейный анамнез, поскольку он может помочь в постановке диагноза и принятии решений по обследованию, лечению

и прогнозу. При самокупирующейся (семейной) неонатальной эпилепсии у кого-то из родителей ребенка в детстве могли быть подобные приступы в неонатальном периоде. Однако они себя в этом возрасте не помнят, следовательно, следует спросить бабушку и дедушку ребенка, были ли у родителей ребенка приступы в том же возрасте.

При самокупирующейся (несемейной) неонатальной эпилепсии в анамнезе нет приступов в аналогичном возрасте у других членов семьи.

Лечение

Лечение требуется не всегда, потому что судороги могут продолжаться всего несколько недель. Однако при продолжающихся приступах назначаются карбамазепин, вальпроат натрия, леветирацетам, ламотриджин, гораздо реже – фенобарбитал или фенитоин. Препараты принимаются в течение 6, а иногда и 12 месяцев, а затем постепенно их приём прекращается.

Прогноз

Приступы обычно проходят к 6 месяцам, большинство из них прекращается к 6 неделям. В более редких случаях они могут продолжаться в течение нескольких месяцев. Противосудорожное лечение часто можно завершить по прошествии нескольких недель. Развитие обычно нормальное, хотя в меньшинстве случаев могут наблюдаться трудности в обучении или легкие двигательные нарушения. До трети людей страдают приступами в более позднем возрасте. Это мо-

гут быть фебрильные, фокальные, изолированные генерализованные тонико-клонические приступы и, редко, приступы в структуре роландической эпилепсии. У некоторых пациентов со специфическими вариантами патогенных генов позже в младенчестве может наблюдаться миохимия (непроизвольное, спонтанное, локализованное дрожание нескольких мышц или пучков одной мышцы, недостаточное для перемещения сустава).

Риск появления других типов приступов в позднем детстве или во взрослом возрасте намного ниже при спорадической форме заболевания. В этой группе только у одного или двух детей из каждых 100 во взрослом возрасте разовьется эпилепсия. Если это происходит, приступы обычно контролируются с помощью АПМ

Дети с этим синдромом нормально питаются и развиваются. Обычно у них нет проблем с обучаемостью, они не нуждаются в дополнительном уходе.

Самокупирующаяся (семейная) младенческая эпилепсия/Self-limited (familial) infantile epilepsy (SeLIE)

Определение

Самокупирующаяся (семейная) младенческая эпилепсия/Self-limited (familial) infantile epilepsy (SeLIE) – генетический клинико-электроэнцефалографический синдром, характеризующийся фокальными приступами (возможны гемиклонические приступы со сменой сторонности, версивные приступы, автоматизмы, выключение моторной активности, эволюция в билатеральные тонико-клонические приступы) у нормальных младенцев с хорошим долгосрочным прогнозом.

Также, в литературе могут использоваться следующие названия:

- Доброкачественная эпилепсия младенческого возраста
- Доброкачественные семейные инфантильные припадки
- Доброкачественные семейные инфантильные приступы
- Семейные младенческие судороги и пароксизмальный хореоатетоз

Классификация

Выделяются 2 типа самокупирующейся младенческой эпилепсии:

- Самокупирующаяся (семейная) младенческая эпилепсия
- Самокупирующаяся (несемейная) младенческая эпилепсия

Эпидемиология:

На долю SeLIE приходится 7—9% всех случаев эпилепсии, начинающихся в возрасте до 2 лет, заболеваемость — 14,2 случая на 100 000 живорожденных [1].

Этиология

Аутосомно-доминантные модели наследования наблюдаются в семьях (иногда с неполной пенетрантностью). Самокупирующаяся (семейная) младенческая эпилепсия может быть обусловлена патогенными мутациями в гене PRRT2.

Есть несколько генов, ответственных за этот синдром, на хромосомах 2, 16 и 19. Обычно данную патологию описывают как идиопатическую, что означает, что никакое другое неврологическое заболевание не связано с ней или не вызывает ее. Тем не менее, существуют некоторые формы, которые связаны с неврологическими заболеваниями. Один из вариантов — семейные младенческие судороги и пароксизмальный хореоатетоз, образует ассоциацию между SeLIE и пароксизмальным кинезиогенным хореоатетозом и связан с геном PRRT2 на хромосоме 16.

Самокупирующаяся (семейная) младенческая эпилепсия генетически не связана с самокупирующейся (семейной) неонатальной эпилепсией. Однако существует вари-

ация с началом приступов от двух дней до семи месяцев, называемая самокупирующаяся (семейная) неонатальная и младенческая эпилепсия, которая обусловлена мутацией в гене SCN2A.

Клинические проявления

Семейная и несемейная формы проявляются одинаково, в первом случае имеется отягощённый семейный анамнез.

Беременность и роды у матери ребёнка, как правило протекают нормально. Размер головы, неврологический статус, психофизиологическое развитие новорожденного в пределах нормы. Приступы, обычно, начинаются в возрасте от 3 до 20 мес с пиком в 6 мес.

Вначале наблюдаются частые приступы, но обычно в течение 1 года с момента дебюта прекращаются. При отсутствии лечения приступы могут быть серийными.

Диагностические критерии SeLIE [1,23].

В типичных случаях у ребенка отмечаются фокальные приступы (могут быть версивные или гемиклонические приступы, часто со сменой сторонности, выключение двигательной активности или автоматизмы, переход в билатеральные тонико-клонические приступы). Приступы обычно кратковременные (<3 мин).

Нехарактерны длительные приступы, эпилептические спазмы, задержка развития, грубые аномалии на ЭЭГ или МРТ (являющиеся причиной приступов), поздний дебют или многолетнее персистирование приступов, отсутствие

мутаций в генах, обуславливающих развитие заболевания.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз необходимо проводить со следующими заболеваниями:

- Другие формы самокупирующихся младенческих эпилепсий – отличаются возрастом дебюта.
- Острые симптоматические приступы.
- Приступы при аномалиях головного мозга
- Эпилепсия младенчества с мигрирующими фокальными приступами или EIMFS – проявляется задержкой психомоторного развития и мигрирующей эпилептиформной активностью на ЭЭГ.
- Синдром Драве характеризуется обычно более продолжительными гемиклоническими приступами.
- Для метаболических заболеваний характерны поражение различных систем и органов, прогрессирующая энцефалопатия.

Лечение

Лечение АПМ не является необходимым, но они часто назначаются и эффективны для контроля приступов. При назначении карбамазепина, вальпроатов, фенobarбитала симптомы быстро исчезают.

Прогноз

Приступы вначале бывают частыми и трудноизлечимыми, но обычно проходят в течение 1 года с момента начала. Развитие обычно нормальное, хотя в меньшинстве случаев мо-

гут наблюдаться трудности в обучении или легкие двигательные нарушения.

Некоторые дети могут страдать эпилепсией в более позднем возрасте. У некоторых пациентов (с мутациями PRRT2) в дальнейшей жизни может развиваться пароксизмальная кинезиогенная дискинезия. Риск появления других типов приступов в позднем детстве или во взрослом возрасте намного ниже при несемейной форме заболевания. Дети с этим синдромом нормально питаются и развиваются. Обычно у них нет проблем с обучаемостью, они не нуждаются в дополнительном уходе.

Самокупирующаяся (семейная) неонатальная и младенческая эпилепсия/ Self-limited (familial) neonatal and infantile epilepsy (SeLFNIE)

Определение

Самокупирующаяся (семейная) неонатальная и младенческая эпилепсия/Self-limited (familial) neonatal and infantile epilepsy (SeLFNIE) – генетический клинико-электроэнцефалографический синдром, характеризующийся фокальными клоническими или фокальными тоническими приступами с возможным изменением стороны при разных приступах и трансформацией в билатеральные тонико-клонические приступы у нормальных новорожденных и младенцев с хорошим долгосрочным прогнозом.

Также, в литературе могут использоваться следующие названия:

- Доброкачественная эпилепсия неонатального и младенческого возраста
- Доброкачественные семейные неонатальные и инфантильные припадки
- Доброкачественные семейные неонатальные и инфан-

тильные приступы

Классификация

Выделяются 2 типа заболевания:

- Самокупирующаяся (семейная) неонатальная и младенческая эпилепсия
- Самокупирующаяся (несемейная) неонатальная и младенческая эпилепсия

Эпидемиология

Распространенность неизвестна.

Этиология

Аутосомно-доминантное заболевание с патогенными мутациями в гене SCN2A и гораздо реже в гене KCNQ2. При несемейном варианте мутации в данных генах происходят de novo.

Клинические проявления

Семейная и несемейная формы самокупирующейся неонатальной и младенческой эпилепсии имеют одинаковую клиническую картину, в первом случае отягощён семейный анамнез.

Беременность и роды у матери ребёнка, как правило протекают нормально. Размер головы, неврологический статус, психофизиологическое развитие новорожденного в пределах нормы.

Приступы дебютируют в первые два года жизни, чаще всего в возрасте 11—13 недель.

Частота приступов варьирует от одного до нескольких

в день. Приступы легко поддаются контролю с помощью противосудорожных препаратов, прекращаются в возрасте 12—24 месяца, без рецидивов в дальнейшей жизни

Приступы фокальные тонические, могут переходить в билатеральные тонико-клонические. У некоторых могут быть эпизоды апноэ и замирания. Продолжительность обычно до 3—4 минут, редко связаны с гипертермией.

Диагностические критерии [1,23].

Типичны фокальные клонические или тонические приступы с возможной сменой латерализации или трансформации в билатеральные тонико-клонические приступы.

Нехарактерны другие виды приступов, задержка развития, грубые отклонения на ЭЭГ или МРТ, отсутствие патогенных мутаций в связанных с заболеванием генах.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз необходимо проводить со следующими заболеваниями:

- SeLNE
- SeLIE
- Острые симптоматические приступы
- Фокальные приступы структурной этиологии

Клинически данный синдром можно отличить от синдромов SeLNE и SeLIE только в том случае, если имеется задокументированный анамнез о начале самокупирующейся эпилепсии у одних членов семьи в неонатальном периоде, а у других – в младенческом.

Лечение

Лечение АПМ не является необходимым, но они часто назначаются и эффективны для контроля приступов. При назначении карбамазепина, вальпроатов, фенobarbита-ла симптомы быстро исчезают.

Возможно даже прекращение приступов после изменения режима кормления грудным молоком путем сокращения интервала кормления и увеличения продолжительности кормления [15].

Прогноз

Приступы обычно проходят в возрасте 12—24 месяца, без рецидивов в дальнейшей жизни. Развитие детей обычно нормальное, у них нет проблем с обучаемостью, они не нуждаются в дополнительном уходе. Риск появления других типов приступов в позднем детстве или во взрослом возрасте намного ниже при несемейной форме заболевания.

Генерализованные эпилептические синдромы периода новорожденности и младенчества

Миоклоническая эпилепсия младенчества/Myoclonic epilepsy in infancy (MEI)

Определение

Миоклоническая эпилепсия младенчества/Myoclonic epilepsy in infancy (MEI) -клинико-электроэнцефалографический синдром в структуре генетических генерализованных эпилепсий, характеризующийся кратковременными миоклоническими приступами у нормальных детей в возрасте до 3 лет и хорошим долгосрочным прогнозом.

Также, в литературе могут использоваться следующие названия:

- Доброкачественная миоклоническая эпилепсия младенчества
- Миоклоническая эпилепсия младенческого возраста
- Самоограниченная миоклоническая эпилепсия младенчества

- Фармакороактивная миоклоническая эпилепсия младенчества
- Рефлекторная миоклоническая эпилепсия младенчества
- Benign myoclonic epilepsy in infancy
- Self-limited myoclonic epilepsy in infancy
- Pharmacoresponsive myoclonic epilepsy in infancy

Историческая справка

Миоклоническая эпилепсия младенчества впервые описана С. Dravet и М. Bureau в 1981 году [11].

Авторы сообщали о наблюдениях за 7 детьми, у которых была выявлена ранняя эпилепсия, характеризующаяся только краткими миоклоническими приступами, с генерализованными спайками и волнами на ЭЭГ. Прогноз был благоприятным во всех случаях, но у 2 пациентов в возрасте от 9 до 12 лет появились редкие судорожные приступы. Авторы пришли к выводу, что это ранняя форма генерализованной эпилепсии.

До описания С Dravet and М Bureau, в работе РМ Jeavons (1977) была предпринята попытка прояснить путаницу в классификации миоклонических эпилепсий детского возраста. На клинических и электроэнцефалографических данных были представлены шесть синдромов: инфантильные спазмы, миоклонически-астатическая эпилепсия, эпилепсия с миоклоническими абсансами, миоклоническая эпилепсия детского возраста, миоклоническая эпи-

лепсия подросткового возраста и фотомииоклоническая эпилепсия, которая подразделялась на мииоклонические судороги и мииоклонии век [13].

Эпидемиология

На МЕI приходится 1,1% всех случаев эпилепсии с началом в первые три года жизни [21]. Вероятно, это небольшая недооценка истинной частоты, и некоторые случаи могут диагностироваться как мииоклонико-астатическая эпилепсия. В два раза чаще встречается у мальчиков, чем у девочек. Примерно у одной трети детей с этим заболеванием есть член семьи, страдающий эпилепсией или страдавший в детстве фебрильными судорогами.

Этиопатогенез

Доброкачественная мииоклоническая эпилепсия младенчества является малоисследованной генетической патологией, поскольку встречается довольно редко. В настоящее время недостаточно известно, мутация каких генов приводит к её развитию. Семейный анамнез эпилепсии или фебрильных судорог присутствует в 30% случаев.

Было выявлено несколько специфических генетических изменений, таких как мутация SLC2A1 и HCN4.

Мииоклонические приступы сопровождаются возникновением быстрых генерализованных спайк- или полиспайк-волн с частотой 3 Гц и более, длительностью 1—3 с в лобных или теменных отведениях.

Классификация

ILAE включила MEI в число генерализованные эпилептические синдромы периода новорожденности и младенчества [22].

Выделяются рефлекторный (после воздействия триггеров) и спонтанный (без триггеров) варианты MEI.

Рефлекторная форма имеет раннее начало, специфические ЭЭГ-характеристики и хороший прогноз.

Дополнительно выделяют следующие редкие варианты миоклонической эпилепсии младенчества:

1. Рефлекторная миоклоническая эпилепсия младенчества. Представляет собой особый подтип, вызванный исключительно внезапными неожиданными тактильными или слуховыми стимулами. Характеризуется более ранним началом, короткой продолжительностью, лучшим прогнозом с быстрой ремиссией и лучшим когнитивным исходом.

2. Фотосенситивная миоклоническая эпилепсия в младенчестве. Характеризуется миоклоническими приступами, вызванными фотостимуляцией, с которыми обычно трудно справиться.

3. Ночной вариант доброкачественной миоклонической эпилепсии в младенчестве, характеризующимися выраженными миоклониями только во время сна.

4. Семейная инфантильная миоклоническая эпилепсия с аутосомно-рецессивным наследованием (хромосома 16p13), проявляется миоклоническим статусом с переходом в генерализованные приступы, заболевание сохраняется

во взрослом возрасте у всех пациентов.

Клинические проявления

Приступы начинаются у ранее здоровых детей в возрасте от 4—6 месяцев до 2—3 (иногда 5) лет, но чаще всего в возрасте от 1 до 2 лет, с пиком в 6—18 мес. Острый период, при котором наблюдаются выраженные клинические проявления, в среднем длится менее 12 месяцев. Превалируют пациенты мужского пола в соотношении примерно 2:1. Приступы персистируют в возрастном интервале между 6 месяцами и 5 годами, могут возникать спонтанно или быть спровоцированы контактом, шумом, световой стимуляцией; чаще всего возникают в периоды сонливости, после пробуждения, перед засыпанием, при депривации сна.

Две трети случаев МЭИ возникают спонтанно, а в одной трети приступы вызываются внезапным шумом, прикосновением или светом (рефлекторный вариант). Среди рефлекторного варианта 20% могут быть вызваны фотостимуляцией, а остальные могут быть вызваны внезапным акустическим или тактильным стимулом.

Клиническая и ЭЭГ-фоточувствительность присутствует у одной трети пациентов.

У детей наблюдаются миоклонические генерализованные судороги, без исключения сознания, которые могут быть вначале незаметными. Приступы обычно длятся 1—3 секунды, но всегда короче 10 секунд. Происходят несколько раз в день, их возникновение непредсказуемо. Обычно затраги-

вают верхние конечности и голову, реже нижние конечности. С течением времени частота приступов постепенно увеличивается. Миоклонические подергивания затрагивают ось тела и руки, провоцируя падение головы, и обычно приводят к движению верхних конечностей вверх и наружу. Ноги могут сгибаться и наклоняться вперед. Как следствие, пациент может ронять предметы из рук или терять позу. Однако ребенок редко падает, если только не задействованы нижние конечности. В некоторых случаях может наблюдаться вовлечение глазных яблок, приводящее к закатыванию глаз. После приступа наступает рефрактерный период длительностью от 20 до 120 сек во время которого даже интенсивная стимуляция не вызывает новый приступ. Может быть мышечная атония.

В лёгких случаях единственным симптомом является миоклонус век. При тяжелых формах наблюдается генерализация судорог, с потерей равновесия, выпадением предметов из рук, иногда – расстройствами сознания. При вовлечении в процесс межреберных мышц, передней брюшной стенки, диафрагмы нарушается дыхание.

Приступы редко бывают действительно генерализованными и часто настолько незаметны, что их частоту можно недооценить.

Характерным для МЕІ является увеличение интенсивности клинических проявлений до определенного возраста с их последующим полным исчезновением. Тонико-клони-

ческие приступы происходят редко. Фебрильные судороги могут возникать у 30% детей. Трансформация в другие формы приступов, в том числе в абсансы, не происходит даже на фоне отсутствия специфического лечения.

Основными клиническими признаками МЕІ являются:

- Миоклонические судороги, вовлекающие верхние конечности
- Кивание головой, закатывание глаз вверх, моргание
- Ребёнок падает, если стоит при вовлечении нижних конечностей
- Крик/похожая на кашель вокализация из-за внезапного сокращения диафрагмы иногда может сопровождать миоклонические дёрганья
- Сознание обычно остается нетронутым. Однако легкое изменение сознания может сопровождать группу миоклонических приступов.

Диагностика

Миоклоническая эпилепсия младенчества диагностируется по ключевым клиническим и ЭЭГ признакам. Физикальное обследование ребенка в интериктальный период неинформативно. Лабораторные тесты каких-либо отклонений от возрастной нормы не выявляют. Максимальной информативностью обладает ночной ЭЭГ-видеомониторинг, позволяющий обнаружить спайк-волны и миоклонические приступы.

В межприступный период ЭЭГ в пределах нормы. Воз-

можно незначительное замедлением активности в центральных областях; короткие единичные генерализованные разряды комплексов «спайк-волна», «острая-медленная волна», приобретающие наибольшую выраженность во время I и II стадий сна. При ритмической фотостимуляции возможно появление спайк-волновой активности.

Во время приступа на ЭЭГ отмечается наличие генерализованных, разрядов нерегулярных (реже билатерально-синхронных), часто асимметричных пиков, острых волн, комплексов пик-волна и полипик-волна, с частотой около 3 Гц.

Электроэнцефалография (ЭЭГ) является ключевым компонентом в оценке диагноза.

Основными ЭЭГ признаками МЭИ являются следующие:

- Фоновая активность ЭЭГ в норме
- Интериктальная ЭЭГ большую часть времени в норме
- Иктальная ЭЭГ выявляет краткие разряды спайк- и полиспайк-волновой активности с частотой 3 Гц
- Лишение сна может активировать разряды
- Фотостимуляция может активировать разряды.

ЭМГ демонстрирует разряды, соответствующие миоклонусу. Для исключения органической патологии может назначаться нейросонография, МРТ. При наличии клинической симптоматики на протяжении длительного периода проводится оценка психомоторного развития.

Диагностические критерии [1,23].

Типичны миоклонические приступы и нормальная основ-

ная активность на ЭЭГ.

Нехарактерны другие типы приступов в дебюте заболевания, задержка развития, грубые отклонения в неврологическом статусе или данных ЭЭГ и МРТ.

Дифференциальный диагноз [1]

Дифференциальный диагноз необходимо проводить со следующими заболеваниями:

Эпилептические синдромы

– Инфантильные спазмы или синдром Уэста (IESS). Синдром характеризуется инфантильными спазмами, аномальной ЭЭГ с гипсаритмией, задержкой развития.

– Синдром Драве (DS) – фармакорезистентная эпилепсия с началом на первом году жизни. Является каналопатией, вызываемой мутацией SCN1A у трех четвертей пациентов. По мере прогрессирования приступов в долгосрочной перспективе возможна задержка развития с когнитивными нарушениями и расстройствами поведения.

– Синдром Леннокса—Гасто (LGS) – обычно дебютирует позднее, имеются различные типы приступов (атипичные абсансы, тонические, атонические), медленная спайк-волновая активность на ЭЭГ.

– Эпилепсия с миоклонически-атоническими приступами (EMAtS) – также характерен более поздний дебют, различные виды приступов (атонические, атипичные абсансы, эпизоды бессудорожного статуса, билатеральные тонико-клонические присупты, миоклонически-атонические приступы),

грубые нарушения на ЭЭГ и задержка развития.

– Энцефалопатии развития с дебютом в младенческом возрасте – характеризуются грубой задержкой развития, аномалиями на ЭЭГ и различными типами приступов.

– Миоклоническими приступами в раннем детстве могут проявляться нейрометаболические нарушения, митохондриальные заболевания и болезни накопления. Для них типичны мультиорганные нарушения, прогрессирующее неврологическое ухудшение.

– Синдром дефицита переносчика глюкозы (GLUT1DS) характеризуется снижением концентрации глюкозы в ликворе, различными типами приступов, микроцефалией.

– Прогрессирующие миоклонические эпилепсии (болезнь Лафоры, болезнь Унферрихта-Лундборга, митохондриальная энцефалопатия с рваными красными волокнами, болезнь Гоше 3 типа, нейрональный цероидный липофусциноз и сиалидоз). Основными признаками являются множественные типы приступов, прогрессирующее неврологическое ухудшение, включающее атаксию или деменцию.

Неэпилептические состояния

– Доброкачественный неэпилептический миоклонус – нет паттерна миоклонических приступов на ЭЭГ. Неэпилептические спазмы, возникают на первом году жизни и самостоятельно разрешаются к двум годам. Продолжаются 1—2 секунды, с нормальными иктальными и интериктальными паттернами ЭЭГ. Иктальная видео-ЭЭГ помогает исключить их

эпилептическую природу и тем самым избежать ненужного или чрезмерного лечения.

- Гиперэкплексия характеризуется аномальной реакцией на сенсорные стимулы (стартл-реакция) без эпилептиформной активности на ЭЭГ.

- Гипнагогические миоклонии обычно возникают при засыпании, не происходят в бодрствующем состоянии, ЭЭГ в норме.

- Дрожательные приступы (shuddering attacks) характеризуются повторяющимися эпизодами дрожи, часто связанными с возбуждением, без патологии на ЭЭГ.

- Доброкачественный неонатальный миоклонус сна. Саморазрешающееся состояние, характеризующееся молниеносными миоклониями, возникающими только во время медленного сна, и нормальными результатами ЭЭГ. MEI, как правило, начинается после 6 месяцев обычно не возникает во время сна, что является важной отличительной особенностью.

- Двигательные стереотипии.

- Доброкачественные приступы дрожи.

- Миоклонус-дистония.

Лечение

Лечение проводится в амбулаторных условиях и длится около 3—4 лет с момента возникновения первых приступов, за исключением частых и тяжелых миоклонических атак, требующих постоянного наблюдения. При выраженной фо-

тосенситивности или чувствительности к другим стимулам длительность лечения увеличивается. При легких приступах терапия может не назначаться.

Препаратами первой линии являются вальпроаты. При их неэффективности показаны препараты из группы бензодиазепинов или сукцинимидов. Необходимо исключение триггеров приступов.

Прогноз

Заболевание полностью купируется с возрастом и имеет благоприятный прогноз. У большинства детей приступы прекращаются к 5—6 годам, иногда раньше. Примерно от половины до двух третей детей с этим синдромом не имеют проблем с развитием или поведением. Однако у некоторых детей, особенно если не осуществляется контроль приступов, может наблюдаться некоторая задержка в развитии. У этих детей также могут быть проблемы с поведением. Несмотря на в целом благоприятный нейропсихологический исход, умственная отсталость может наблюдаться чаще, чем в общей популяции. На момент постановки диагноза невозможно предсказать, у каких детей будут эти проблемы.

Родители должны быть проинформированы о естественной истории заболевания, чтобы предотвратить неоправданное беспокойство.

Миоклонические приступы, возникающие на фоне звуковой или тактильной стимуляции, прогностически более благоприятны, чем спонтанные. Маловероятен переход в другие

формы эпилепсии. Тем не менее, через 10—15 лет возможна трансформация в ювенильные формы идиопатических генерализованных эпилепсий (ювенильная миоклоническая эпилепсия, эпилепсия с изолированными тонико-клоническими приступами).

Термин «доброкачественный» в отношении в МЕІ следует использовать с осторожностью в отношении его поведенческого и когнитивного результата. Раннее начало приступов и худший контроль над ними могут быть факторами риска неблагоприятного нейropsychологического исхода.

Эпилептические синдромы, периода новорожденности и младенчества, имеющие черты как фокальных, так и генерализованных (комбинированные)

Генетическая эпилепсия с фебрильными судорогами плюс/Genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+)

Определение

Генетическая эпилепсия с фебрильными судорогами плюс/Genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+) – группа генетически гетерогенных заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования с неполной пенетрантностью, при которых фебрильные приступы могут сочетаться с различными типами афебрильных эпилептических приступов.

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «Литрес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на Литрес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.