

Диагностическо-лечебный опыт ведения ребенка с неонатальной эпилепсией от порога реанимации до выписки домой (клинический случай)

Д. В. Горшков, врач-неонатолог, врач — анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации для детей Детского лечебно-реабилитационного комплекса Института перинатологии и педиатрии

Г. В. Одинцова, к.м.н., с.н.с. научно-исследовательской лаборатории эпилептологии РНХИ имени проф. А. Л. Поленова

Д. В. Новосельцев, врач-анестезиолог-реаниматолог, врач-педиатр, зав. отделением анестезиологии и реанимации для детей Детского лечебно-реабилитационного комплекса Института перинатологии и педиатрии

А. М. Щетинина, врач-педиатр Детского лечебно-реабилитационного комплекса Института перинатологии и педиатрии

К. А. Сеель, врач-невролог Детского лечебно-реабилитационного комплекса Института перинатологии и педиатрии

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Diagnostic and therapeutic experience of child with neonatal epilepsy: from ICU to home (clinical case)

D. V. Gorshkov, G. V. Odintsova, D. V. Novoseltsev, A. M. Shchetinina, C. A. Seel

National Medical Research Centre n.a. V. A. Almazov, Saint Petersburg, Russia

Резюме

Синдром Отахара является самой ранней из возрастзависимых эпилептических энцефалопатий, характеризуется ранним началом в возрасте до 3 месяцев (чаще всего первые 10 дней жизни), паттерном «вспышка — подавление» на ЭЭГ как в бодрствовании, так и во сне, резистентностью к стандартной терапии противосудорожными препаратами, высоким риском неблагоприятного исхода в виде тяжелой задержки психомоторного развития и летального исхода в младенческом возрасте.

Ключевые слова: неонатальные судороги, младенческая эпилепсия, синдром Отахара, антиэпилептическая терапия, электроэнцефалография.

Summary

Ohtahara syndrome is the earliest of age-dependent epileptic encephalopathies, characterized by an early onset at the age of 3 months (most often the first 10 days of life), 'suppression-burst' pattern on EEG both in wakefulness and in sleep, resistance to standard AED therapy, a high probability of poor prognosis in the form of severe psychomotor retardation and death in infancy.

Key words: neonatal seizures, pediatric epilepsy, Ohtahara syndrome, anti-epileptic therapy, electroencephalography.

Введение

Неонатальные судороги (НС) — клинико-электроэнцефалографический симптомокомплекс церебральной дисфункции неонатального периода, возникающий вследствие структурных, метаболических, генетических и инфекционных причин поражения головного мозга (ГМ). По данным мировых исследований, частота встречаемости НС, включающих симптоматические судороги и младенческую эпилепсию, составляет от 2,6 до 8,6 на 1 тысячу новорожденных, при этом наиболее часто (до 80 % случаев) судороги проявляются в раннем неонатальном периоде [1–3]. Судороги новорожденных отличаются клиническим полиморфизмом с преобладанием

атипичных, неотличимых от нормальной активности ребенка, приступов у недоношенных детей вследствие отсутствия вторичной генерализации процесса. Особенностью НС являются скрытые, ЭЭГ-позитивные судороги без клинических проявлений [4–7]. В то же время устойчивость ГМ к повреждающему действию судорог максимальна лишь в раннем неонатальном периоде.

Заболеваемость младенческой эпилепсией составляет 1,0–1,5 на 1 тысячу новорожденных, по данным российских исследователей [1, 2]. Поздняя верификация младенческих эпилепсий, в том числе эпилептических энцефалопатий неонатального периода (синдромы

Отахара, Айкарди), обусловлена направленностью диагностического поиска на симптоматические судороги, и лишь при фармакорезистентности судорожного синдрома — на диагностику младенческой эпилепсии, для которой характерны прогрессирующий неврологический дефицит и высокая летальность в младенческом возрасте.

Синдром Отахара (СО), или ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия, относится к группе возрастзависимых эпилепсий с неустановленной истинной частотой встречаемости. Синдром Отахара является полиэтиологичной формой фармакорезистентной эпилепсии, дебютирующей в первые 3 месяца

жизни, с проградентным течением и последующей трансформацией в другие формы младенческой эпилепсии (в 70–80% случаев после 3–6 месяцев жизни — синдром Веста, в дальнейшем — Леннокса-Гасто; в ряде случаев развиваются фокальные или полифокальные эпилепсии). В 90–95% случаев при данной форме эпилепсии диагностируют структурные аномалии строения ГМ на МРТ. Генетика синдрома Отахара представлена мутацией гена *STXBP1*, кодирующего функцию высвобождения и транспортировки нейротрансмиттеров [8].

Дифференциальная диагностика НС неэпилептической природы и дебюта эпилептических энцефалопатий представляет значительные трудности.

Цель исследования: представить алгоритм дифференциальной диагностики этиологии НС на клиническом примере пациента с синдромом Отахара.

Материалы и методы

Представлен клинический случай ведения глубококондоношенного ребенка с ранней младенческой энцефалопатией с супрессивно-взрывными изменениями на ЭЭГ (синдром Отахара): тактика диагностического поиска, дифференциального диагноза и подбора схемы антиэпилептической терапии (АЭТ).

Результаты

Беременная Н. поступила в экстренном порядке в специализированный перинатальный центр (СПЦ) ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» в связи с ранним началом родовой деятельности на фоне ангидрамниона и угрозы внутриутробной гибели плода. Мальчик *Н.* родился 18.08.17 путем экстренного кесарева сечения в тяжелом состоянии.

Из анамнеза жизни ребенка. Матери на момент родов 35 лет, из заболеваний: ожирение I степени, варикозная болезнь вен нижних конечностей, наружный геморрой, вне обострения. Ребенок от третьей беременности, протекавшей на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности, симметричной формы

СЗРП 2–3 степени, хориоамнионита, ангидрамниона. Роды: третьи преждевременные на сроке 30 5/7 недель путем экстренного кесарева сечения в нижнем сегменте матки. Данные антропометрии при рождении: вес 930 г, длина тела 35 см. По шкале Апгар: 7/8 баллов.

С рождения состояние ребенка тяжелое, обусловлено врожденными пороками развития (ВПР) (фенотипическим нарушением формирования пола с кариотипом 46XY, дисплазией почек, врожденным гипотиреозом), выраженной морфофункциональной незрелостью с формированием характерных для срока гестации синдромов и заболеваний, панцитопенией, волнообразным течением инфекционного процесса с преимущественным поражением легких, потребовавшим антибактериальной, антимикотической, иммунокорригирующей терапии.

Из анамнеза заболевания. С рождения доминировала соматическая патология: респираторные, эндокринные и инфекционные нарушения. Респираторная поддержка в первые 3 суток жизни — неинвазивная вентиляция (НИВЛ), на 4-е сутки жизни на фоне нарастания дыхательной недостаточности (ДН) интубирован с переводом на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). С 1-х суток жизни в связи с хориоамнионитом и реализацией пневмонии проводились подбор антибактериальной (АБ-терапия) и антимикотической терапии по чувствительности, курсы заместительной иммуноглобулинотерапии. Неоднократно проводилась заместительная терапия панцитопении (трансфузии эритроцитарной взвеси, тромбоконцентрата), в связи с повышенной кровоточивостью получал гемостатическую терапию. Энтеральное кормление (ЭП) с 1-х суток жизни, объем трофический.

С 4-х суток жизни отмечалось появление эпизодов выраженного психомоторного возбуждения, в связи с чем начата инфузия Реланиума с целью синхронизации с аппаратом ИВЛ. На 5-е сутки жизни дебют тонико-клонических судорог, сопровождающихся десатурацией.

В процессе диагностического поиска этиологии судорог исключены метаболические нарушения

(нормогликемия, нормолактатемия, электролиты в пределах референсных значений). По данным нейросонограммы (НСГ) выявлен синус-тромбоз. НС трактовались как симптоматические. Проводилась комбинированная АЭТ: Реланиум, тиопентал натрия — титрование доз, фенобарбитал в нагрузочной дозе без должного эффекта от проводимой терапии. В связи со стойкой тромбоцитопенией препараты вальпроевой кислоты не применялись. В конце 2-й недели жизни введен окскарбазепин в монотерапии в дозировке до 20 мг/кг в сутки, на фоне чего судороги купированы на 2-й день приема данного препарата.

В возрасте 26 суток жизни, через сутки после экстубации, ухудшение состояния в виде частых апноэ и нарастания ДН, что потребовало повторной интубации и перевода на ИВЛ, начала патогенетического лечения.

Данные ЭЭГ в возрасте месяца на фоне АЭТ окскарбазепином свидетельствуют о наличии умеренных диффузных изменений функционального состояния нейронов коры и подкорковых структур головного мозга. Эпилептиформная активность не зарегистрирована, межполушарной асимметрии нет, фоновая активность снижена. В 1-й месяц жизни повторно экстубирован с переводом на НИВЛ на фоне разрешения пневмонии. Продолжалась АЭТ окскарбазепином. В неврологическом статусе периодически отмечались эпизоды выраженного беспокойства (без данных за болевой синдром), сохранялись эпизоды глубокого апноэ, которые не рассматривались как судороги. По данным контрольной НСГ — разрешение тромбоза венозного синуса. На ЭЭГ от 02.10.17 легкие диффузные изменения функционального состояния нейронов коры и подкорковых структур ГМ без эпилептиформной активности и межполушарной асимметрии, в связи с чем трактовка диагноза прежняя, 02.10.17 Трилептал отменен.

Ухудшение состояния 07.10.17 — эпизод тонических судорог на фоне гипертермии на 5-е сутки отмены АЭТ. С целью купирования судорог начата терапия тиопенталом натрия, возоб-

новлена ИВЛ. К терапии добавлен Депакин (учитывая коррекцию тромбоцитопении). При контроле 09.10.17 ЭЭГ-картина прежняя.

Для исключения нейроинфекции, учитывая фебрильную лихорадку, выполнена спинальная пункция, показатели клинического анализа ликвора в пределах нормы, ПЦР на возбудители группы TORCH, посев отрицательный. Инфекционный генез не подтвержден. Генез судорог трактовался как рецидив судорожной активности на фоне отмены АЭТ. С учетом клинко-электроэнцефалографической ремиссии на фоне АЭТ тиопенталом натрия в комбинации с Депакином 17.10.17 выполнена смена АЭТ на окскарбазепин в дозе до 20 мг/кг в сутки. На этом фоне судорог и судорожных эквивалентов клинически не отмечалось.

Таким образом, на этапе лечения в СПЦ состояние оставалось нестабильным, тяжелым, обусловленным ВПР, глубокой степенью морфофункциональной незрелости (гестационный возраст 30 5/7 недель), дыхательными расстройствами, судорожным синдромом, тромбозом сигмовидного синуса (обратное развитие), персистирующей панцитопенией на фоне рецидивирующего течения пневмонии. При контроле ЭЭГ основной ритм не сформирован. Запись представлена полиморфной активностью умеренной амплитуды без эпилептиформной активности (рис. 1).

С целью дальнейшего лечения и дообследования переведен в ОАР для детей ДЛРК 24.10.2017, где 30.10.17 в возрасте 2 месяцев 12 дней зарегистрирован эпизод длительного апноэ, тонических судорог на фоне фебрильной лихорадки в рамках течения пневмонии. Возобновлена поддержка НСРАР, проведена коррекция АБ-терапии, увеличена доза окскарбазепина до 25 мг/кг в сутки. На ЭЭГ от 31.10.17 регистрируется полиморфная активность дельта-тета-диапазона умеренной амплитуды, паттерн «вспышка — подавление». Увеличена дозировка окскарбазепина до 35 мг/кг в сутки. Повторных эпизодов апноэ, фебрильной лихорадки не отмечалось.

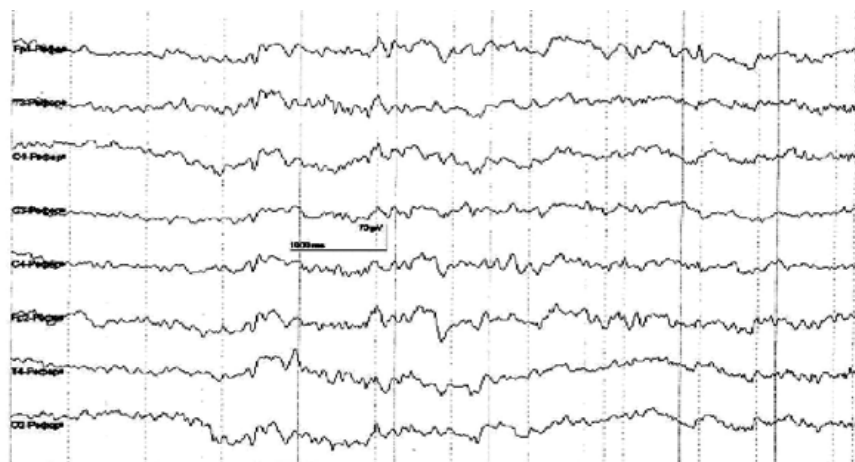


Рисунок 1. Фрагмент электроэнцефалограммы ребенка Н. от 31.10.2017. Электрическая активность головного мозга в пределах возрастной нормы.

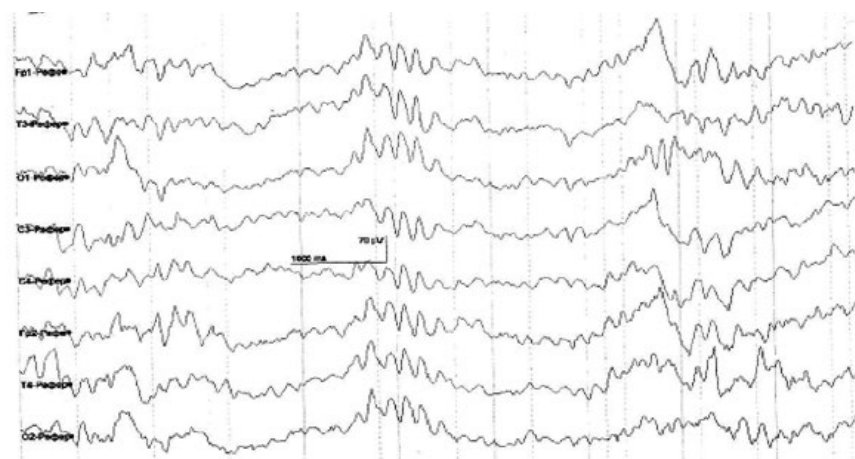


Рисунок 2. Фрагмент электроэнцефалограммы ребенка Н. от 01.12.2017. Паттерн «вспышка — подавление».

На контрольной ЭЭГ от 10.11.17 умеренные изменения с вовлечением в процесс стволовых образований головного мозга, эпизодически регистрируются кратковременные билатеральные вспышки тета-волн. Переведен на политерапию: добавлен фенobarбитал перорально в поддерживающей дозе 5 мг/кг в сутки. В возрасте 3 месяцев разрешение пневмонии по клинко-лабораторным данным, снят с поддержки НСРАР, кислородозависимость сохранялась (течение БЛД). Гемодинамика оставалась стабильной. ЭП в полном объеме, кормление зондовое.

Дифференциальный диагноз проводился с метаболическими эпилепсиями. По результатам танDEMной масс-спектрометрии (ТМС) от 16.11.17 выявлено повышение уровня глутарил-карнитина (C5DC), что позволило предполагать развитие глутаровой ацидемии I типа

(C5DC 0,58 нмоль/л). Учитывая невозможность исключения врожденного нарушения обмена веществ (ВНОВ) у недоношенного ребенка с ВПР, к терапии добавлен левокарнитин перорально. В повторном исследовании ТМС ВНОВ исключены.

Ухудшение состояния 19.11.17 — тонические судороги с апноэ. Судорожный синдром купировался спонтанно, дыхание восстановлено на вентиляции мешком Амбу, респираторная поддержка НСРАР продолжалась 4 дня. Комбинированная АЭТ продолжена по прежней схеме: окскарбазепин в дозе 30 мг/кг в сутки и фенobarбитал 5 мг/кг в сутки. Судорог, судорожных эквивалентов не отмечалось.

30.11.17 в возрасте 3 месяца 12 дней вновь ухудшение состояния на проводимой АЭТ — тонические судороги с апноэ, регургитацией и аспирацией молочной смеси.

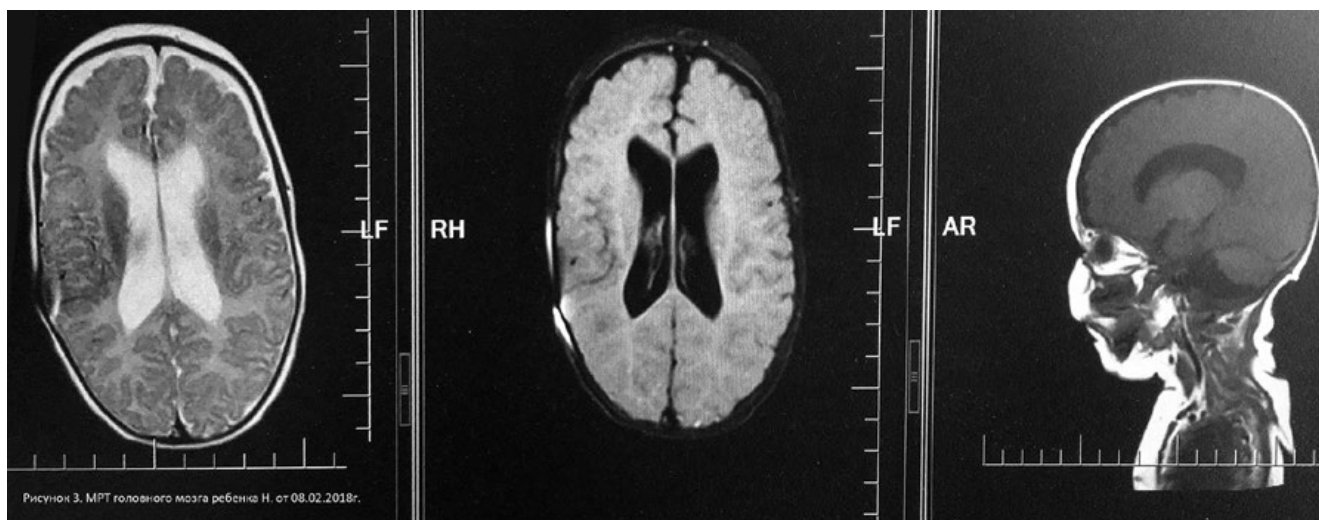


Рисунок 3. Фрагмент МРТ головного мозга ребенка Н. от 08.02.2018.

С целью купирования судорожного синдрома введен Диазепам ребенок интубирован с переводом на ИВЛ, инициирована АБ-терапия, увеличена доза фенobarбитала до 10 мг/кг в сутки. На ЭЭГ от 01.12.17 (рис. 2) зарегистрирована полиморфная активность дельта-тета-диапазона умеренной амплитуды, паттерн «вспышка — подавление». В неврологическом статусе отмечается задержка психомоторного развития (ЗПМР): диффузная мышечная гипотония, гипорефлексия, кратковременная фиксация взгляда, появление улыбки.

С учетом наличия стойкого паттерна «вспышка — подавление» на ЭЭГ, приступов в виде генерализованных тонико-клонических судорог и ЗПМР диагностирована эпилептическая энцефалопатия младенческого возраста с супрессивно-взрывными изменениями на ЭЭГ (СО). Проведена коррекция АЭТ — введен Леветирацетам в начальной дозе 20 мг/кг в сутки с увеличением дозировки до 28 мг/кг в сутки через 7 дней. 04.12.17 экстубирован, переведен вновь на самостоятельное дыхание с дотацией УВЛ. O_2 через неплотную лицевую маску, ДН в динамике без нарастания. В последующем судорожной активности с апноэ на фоне трехкомпонентной АЭТ не отмечалось. Переведен в палату совместного пребывания матери и ребенка, где состояние пациента оставалось стабильным, но сохранялась ЗПМР.

По данным МРТ головного мозга от 08.02.18 (рис. 3), патологических образований, участков изменения интенсивности МР-сигнала от вещества ГМ не выявлено. Базальные цистерны не деформированы. МР-картина умеренно выраженной вентрикулодилатации (индекс передних рогов — 0,35, III и IV желудочки без особенностей), расширения субарахноидального пространства по конвекситальной поверхности лобных долей, расширения ретроцеллярного пространства ($S > D$) с гомогенным ликворным содержанием размерами $41 \times 19 \times 12$ мм.

Катамнез. На контрольной ЭЭГ в 5 месяцев жизни трансформация в паттерн «прегипсаритмия». 22.02.18 в возрасте 6 месяцев ребенок выписан домой в относительной стабилизации по эпилептическим приступам на терапии: леветирацетам 15 мг/кг, фенobarбитал 7,5 мг/кг, окскарбазепин 30 мг/кг в сутки. Сохранялась ЗПМР: диффузная мышечная гипотония, голову самостоятельно не держит, не сидит.

Обсуждение

Актуальность вопросов НС обусловлена их полиэтиологичностью и трудностями дифференциальной диагностики. Эпилепсии с дебютом в раннем детском возрасте относятся к прогностически тяжелым формам заболевания [2, 8]. Диагностический поиск этиологии судорожной активности пациента прошел длительный путь исключе-

ния симптоматических судорог, учитывая сопутствующую и фоновую патологию (тромбоз венозного синуса, постоянные рецидивы пневмонии с маркерами ССВО, свидетельствующие о высоком риске реализации нейроинфекции, изменения в обмене веществ по первоначальному анализу ТМС). Дебют на 5-е сутки жизни, вариабельность клинических проявлений в 1-й месяц жизни (психомоторное возбуждение, апноэ, тонико-клонические судороги), непостоянная ЭЭГ-картина, резистентность к противоэпилептической монотерапии относятся к особенностям данного клинического случая. Повторяющиеся эпизоды ухудшения состояния с рецидивом судорожного синдрома, данные лабораторно-инструментального обследования (в том числе МРТ головного мозга, ТМС) помогли диагностировать эпилептическую природу судорожной активности ребенка. Наличие стойкого паттерна «вспышка — подавление» на ЭЭГ [7–9], превалирование тонических судорог и ЗПМР позволили верифицировать синдром Отахара [8]. Отсутствие типичного паттерна ЭЭГ в первые месяцы жизни может быть обусловлено клиническими особенностями эпилептического синдрома у глубоко недоношенного ребенка. В диагностическом аспекте планируется проведение генетического обследования ребенка на наличие мутации гена *STXBP1* или поиска мутации *de novo* с учетом сопутствующих ВПР.

Лечебная тактика выбиралась с учетом состояния пациента, его клинико-лабораторных особенностей. При пароксизмах генерализованных судорог с нарушением витальных функций антиконвульсантами выбора являлись тиопентал натрия, диазепам, а также фенobarбитал. При оценке этиологии судорог как структурной эпилепсии препаратом выбора был окскарбазепин. При установлении диагноза эпилептической энцефалопатии последующая схема терапии изменена на комбинацию «левэтирацетам + окскарбазепин + фенobarбитал» [10]. Гормонотерапия не применялась из-за высоких рисков генерализации инфекционного процесса. Мы считаем, что выбранная тактика ведения ребенка с использованием трехкомпонентной АЭТ оказалась в данном клиническом наблюдении успешной.

Заключение

Синдром Отахара относится к тяжелой форме эпилептических энцефалопатий младенческого возраста. Клиническая картина заболевания может видоизменяться у глубоко недоношенных детей. Каждый ребенок с неонатальной эпилепсией требует индивидуального взвешенного решения относительно схемы АЭТ с учетом побочных эффектов, индивидуальной переносимости, возможностей и опыта медицинского центра.

Список литературы

1. Заваденко А.Н., Медведев М.И., Дегтярева М.Г. и др. Причины неонатальных судорог у детей различного гестационного возраста. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния* 2018; 10; (3): 19–30.
2. Одинцова Г.В., Королева Н.Ю., Чугунова А.А., и др. Эпидемиология эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 3 (3): p. 29–32.
3. Vasudevan C, Levene M. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013; 18 (4): p. 185–91. DOI: 10.1016/j.siny.2013.05.008.
4. Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 896.
5. Neonatal seizures: Queensland Maternity and Neonatal Clinical guideline. Brisbane Queensland Health 2017; 32 p.—Электронный ресурс: www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0030/143697/g-seizures.pdf (дата обращения 29.06.2019).
6. Volpe JJ. Volpe's neurology of the newborn. 6th ed. Philadelphia PA: Elsevier, 2018.— 1189 p.
7. Лемешко ИД, Воронкова КВ. Клинико-электроэнцефалографические характеристики отдельных форм эпилептических энцефалопатий у детей раннего возраста: данные собственных наблюдений в катмнезе. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016; (специальный 1): 41–6. DOI: 10.14412/2074-2711-2016-15-41-46
8. Поликарпова Е.А., Абрашева Т.А., Егорова И.Г., и др. Синдром Отахара. *Здравоохранение Чувашии* 2016; (3): 68–71.
9. Амплитудно-интегрированная электроэнцефалография в оценке функционального состояния центральной нервной системы у новорожденных различного гестационного возраста. Клинические рекомендации. Под ред. академика РАН Н.Н. Володина: М., 2015. 44 с.
10. Slaughter LA, Patel AD, Slaughter JL. Pharmacological treatment of neonatal seizures: a systematic review. *J Child Neurol* 2013; 28 (3): 351–64 DOI: 10.1177/0883073812470734.

Для цитирования. Горшков Д.В., Одинцова Г.В., Новосельцев Д.В., Щетинина А.М., Сеель К.А. Диагностическо-лечебный опыт ведения ребенка с неонатальной эпилепсией от порога реанимации до выписки домой: клинический случай // Медицинский алфавит. Серия «Неврология и психиатрия». — 2019. — Т. 3. — 24 (399). — С. 49–53

ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России

3-е Штульмановские чтения

Неврология в клинических примерах

6 декабря 2019, Москва

Председатель:

Левин Олег Семенович — д. м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, руководитель Центра экстрапиримидных заболеваний, член Европейской Академии неврологии

Место проведения

г. Москва, здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9, Универсальный выставочный зал
Документация по данному учебному мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО (www.sovetnmo.ru)

Предварительная регистрация и подробная информация на сайте www.eecmedical.ru, по телефонам +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29

EEC Medical
Educational Event Coordinator

