

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Р.А. Часнойть
27.06.2007
Регистрационный № 101-1006

**СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ ТРЕХ ЛЕТ
ЖИЗНИ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: УО «Белорусская медицинская академия
последипломного образования», Республиканский научно-практический
центр «Мать и дитя»

АВТОРЫ: д-р мед. наук, проф. Г.Г. Шанько, канд. мед. наук Л.В. Шалькевич,
Е.Н. Ивашина, Л.И. Ясинская, И.П. Богданович, Е.Е. Шарко

Минск 2007

Генерализованная эпилепсия — заболевание центральной нервной системы, проявляющееся повторными, спонтанно возникающими припадками вследствие электрических разрядов гиперсинхронных нейронов головного мозга, при этом первичные клинические и электроэнцефалографические изменения носят изначально двусторонний характер. В детском возрасте генерализованные формы эпилепсии достигают 70% от всех форм, развившихся в возрасте до трех лет. Диагноз эпилепсии основывается на повторяемости припадков с течением времени.

Инструкция предназначена для врачей-детских неврологов, врачей-неврологов общего профиля, врачей-педиатров.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

1. Противоэпилептические препараты: вальпроевая кислота и ее соли (N03AG01) в таблетках по 150, 300 мг и сиропе (57 мг в 1 мл), карбамазепин (N03AE01) в таблетках по 200 мг, клоназепам (N03AE01) в таблетках по 0,5 и 1 мг, ламотриджин (N03AX09) в таблетках по 25 мг, топирамат (N03AX11) в таблетках по 25 мг, фенобарбитал (N03AA02) в порошках, фасованных по 5 мг.

2. Препараты с ноотропным действием: актовегин (D03AX) в ампулах по 2 мл, глицин (N07XX) в таблетках сублингвальных по 100 мг, семакс (N06BX) в флаконах-пипетках по 3 мл, мексидол (N07XX) 5%-й в ампулах по 2 мл и таблетках по 125 мг, винпоцетин (N06BX18) в таблетках по 5 мг, сермион (C04AE02) в таблетках по 5 и 10 мг, циннаризин (N07CA02) в таблетках по 25 мг, ноофен (N05BX) в таблетках по 250 мг.

3. Препараты с гепатопротекторным действием: хепель (A16AX) в таблетках сублингвальных по 300 мг, Лив 52 (A05BA) в таблетках и растворе, эссенциале (A05BA) в капсулах.

4. Ингибиторы карбоангидразы: ацетазоламид (S01EC01) в таблетках по 250 г.

5. Оборудование для проведения электроэнцефалографии, нейросонографии, рентгеновской компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга.

6. Оборудование для проведения и исследования биохимического и общего анализа крови, цереброспинальной жидкости, вирусологического исследования крови на вирус простого герпеса.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Генерализованные судорожные припадки у детей первых лет жизни.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Индивидуальная непереносимость назначаемых лекарственных препаратов.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Критерии отбора больных

Дети в возрасте от первых дней жизни до 3 лет с генерализованными судорожными припадками.

Методика обследования детей раннего возраста с генерализованными судорожным припадком

Методика обследования состоит из основного диагностического блока, который проводится всем детям, страдающим генерализованными судорожными припадками, и дополнительных блоков, которые проводятся выборочно, в зависимости от сопутствующих припадкам нарушений в неврологическом и соматическом статусе (приложение).

Основной диагностический блок

Состоит из четырех компонентов: детального описания приступов («семиотика припадка»), неврологического обследования, электроэнцефалографии и нейровизуализации.

1. Описание припадков

Включает следующие характеристики, подлежащие обязательному описанию:

- провокация приступа: указываются экзогенные или эндогенные воздействия, которые, по мнению свидетелей пароксизма, привели к его развитию. Имеет значение при дифференциальной диагностике эпилептического и неэпилептического приступа. Приступ, спровоцированный плачем, болью, отрицательными эмоциями чаще является респираторно-аффективным. Приступ, развившийся в процессе кормления, может быть вызван гастроэзофагальным рефлюксом. Припадок, возникший на фоне высокой температуры тела (как правило, выше 37,5°C) или быстрого темпа ее повышения, требует дифференциальной диагностики между фебрильными судорогами и воспалительными заболеваниями ЦНС (менингит, энцефалит, менингоэнцефалит). Судороги в остром периоде черепно-мозговой травмы являются ее симптомом и указывают на степень тяжести церебральных повреждений. Спровоцированность припадков незначительными воздействиями (легкий испуг, ОРВИ без выраженной гипертермии – менее 37,5°C — и интоксикации) требует более пристального наблюдения в плане эпилептогенности приступа. В ряде случаев факторы, спровоцировавшие припадок, остаются неизвестными;

- внешние проявления припадков: генерализованный судорожный припадок может быть тонико-клоническим, тоническим, миоклоническим, атоническим, клоническим и иметь в своей структуре парциальный компонент. Миоклонические приступы бывают эпилептогенного и неэпилептогенного характера. Неэпилептический миоклонус характеризуется провоцируемостью (резкий звук, яркий свет), может возникать только во время сна (чаще при засыпании) и обычно не сопровождается пробуждением ребенка, не имеет склонности к серийности. Наиболее опасны в плане развития эпилепсии миоклонические, атонические, клонические и судороги с парциальным компонентом. Обязательно должно быть уточнение в плане

возможной очаговости припадка: поворот головы влево или вправо, заведение глаз, асимметричность судорожных сокращений с левой или правой стороны, изменение поведения перед припадком;

- **степень нарушения сознания:** для генерализованного судорожного припадка характерна полная потеря сознания с самого начала приступа. Неполная потеря (нарушение) сознания, его сохранение в течение всего эпизода или вторичная генерализация исключают генерализованный характер судорожного припадка;

- **продолжительность эпизода:** определяется, в основном, типом припадка (миоклонический — секунды, тонический и тонико-клонический — несколько минут и более). Следует помнить о частом субъективном нарушении восприятия продолжительности приступа родителями ребенка, обычно в сторону удлинения. Необходимо также дифференцировать собственно приступ и послеприступные нарушения (сон, угнетение ЦНС). Большая длительность эпизода (более 30 мин и до нескольких часов) с последующим полным восстановлением не характерна для припадков генерализованной эпилепсии;

- **состояние после припадка:** в большинстве случаев после генерализованного судорожного припадка развивается депрессия ЦНС — общая вялость и сонливость, ребенок становится капризным и плаксивым. Состояние угнетения ЦНС может длиться несколько часов (до суток). Отсутствие восстановления функций ЦНС после припадка должно насторожить в плане катастрофических причин приступа — острого нарушения мозгового кровообращения, декомпенсации объемного процесса головного мозга и др.;

- **время появления приступа:** описывается приуроченность припадка к суточному биологическому ритму. Появление приступа в зависимости от времени суток (утро, день, вечер, ночь) и циркадной смены фаз «сон — бодрствование» имеет значение при определении вероятного генеза и вида эпилепсии;

- **частота припадков:** определяется в зависимости от вида пароксизмов: миоклонические приступы считаются частыми, если они наблюдаются 3–4 раза в день, простые и сложные парциальные приступы считаются частыми, если они возникают 3–4 раза в неделю. Показатель высокой частоты для судорожных тонико-клонических и тонических припадков — 3–4 раза в месяц.

2. Неврологическое клиническое обследование

Определяется степень зрелости нервной системы по наличию/отсутствию и степени выраженности рефлексов грудного возраста. Оценивается психоневрологический статус (уровень ориентировочно-познавательной реакции, мышечный тонус, выраженность и симметричность сухожильно-надкостничных рефлексов, наличие патологических знаков и др.). Наличие задержки психомоторного развития и органической неврологической симптоматики является неблагоприятным в плане прогноза формирования эпилепсии. Выраженная очаговая симптоматика в

неврологическом статусе не характерна для генерализованных судорог и требует исключения очагового процесса.

3. Электроэнцефалографическое обследование

Проводится с целью дифференциальной диагностики между эпилептическими и неэпилептическими пароксизмами, а также с целью определения вероятного вида эпилепсии. Обследование желательно проводить в течение нескольких дней после припадка (но не в первые часы, т. к. в это время возможно замедление фоновой активности, «маскирующее» эпилептическую активность). В связи с тем, что в силу возраста типичные эпилептиформные комплексы на энцефалограмме могут не формироваться, оценка снижения порога судорожной готовности может проводиться по степени выраженности неэпилептиформных диффузных и очаговых изменений. Выявление у ребенка с генерализованными судорожными припадками пограничных изменений на электроэнцефалограмме требует повторного обследования через несколько дней с обязательным проведением нагрузочных проб (фотостимуляции у всех детей и гипервентиляции у старших детей). При необходимости возможна регистрация ЭЭГ во время сна (немедикаментозного характера).

4. Нейровизуализация

Проводится с целью выявления вероятных структурных церебральных нарушений, лежащих в основе приступов. Предпочтительным является метод магнитно-резонансной томографии (МРТ). Рентгеновская компьютерная томография (РКТ) проводится по следующим показаниям:

1. Техническая невозможность проведения МРТ.
2. Противопоказания к проведению МРТ:
 - противопоказания к проведению наркоза;
 - наличие металлических инородных тел и имплантантов;
 - наличие кардиостимулятора.

Показания к экстренной РКТ или МРТ головного мозга: отсутствие восстановления нарушенных функций центральной нервной системы в течение нескольких часов после припадка (требует исключения острого нарушения мозгового кровообращения, декомпенсации объемного процесса головного мозга и др.).

Показания к плановой рентгеновской компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга (в течение нескольких дней и недель после эпизода):

- 1) наличие органической неврологической симптоматики;
- 2) задержка психомоторного развития;
- 3) невозможность исключить вторично-генерализованный характер припадка.

У детей младше года при наличии открытого большого родничка проводится первичное ультразвуковое сканирование с оценкой состояния мозгового кровотока по данным доплерометрии.

Дополнительные диагностические блоки

Состоят из обследований, которые определяются возрастом ребенка и сопутствующими припадкам нарушениями неврологического и соматического статуса.

Содержание глюкозы

Показания:

1. Дети в возрасте до 1 года.
2. Дети старше 1 года при наличии клинических признаков нестабильности углеводного обмена: *гипогликемии* (тахикардия, потливость, глазодвигательные нарушения и нарушение зрачковых реакций, спутанность сознания с сонливостью или возбуждением, спастичность, патологические стопные знаки, могут развиваться угнетение дыхания, брадикардия, артериальная гипотензия, гипорефлексия) и *гипергликемии* (нарушение зрения, сухость кожи, анорексия, полидипсия, артериальная гипотензия. Меняется глубина дыхания. Нарушение сознания варьирует от легкой спутанности сознания до комы. Возможно появление очаговой неврологической симптоматики).

Содержание электролитов (кальций, магний, натрий)

Показания:

1. Дети в возрасте до 1 года.
2. Дети старше 1 года при наличии клинических признаков электролитных нарушений: *гиперкальциемии* (жажда, полиурия, запоры, тошнота и рвота, боли в животе, анорексия, головная боль, общая слабость, сонливость. Клинический осмотр может выявить признаки дегидратации, вздутие живота, очаговые неврологические симптомы, миопатическую слабость, нарушение сознания, которое может развиваться от спутанности сознания до комы. Миопатия обычно не вовлекает бульбарные мышцы. Сухожильные рефлексы, как правило, сохранены), *гипокальциемии* (повышенная раздражительность, психотические расстройства, тошнота, рвота, боль в животе, парестезии в периоральной области и дистальных отделах конечностей. При клиническом осмотре выявляются симптомы явной или латентной тетании. Иногда отмечается отек дисков зрительных нервов), *гипомагниемии* (нарушение работы сердца, болезненные мышечные спазмы – крампи), *гипонатриемии* (головная боль, сонливость, спутанность сознания, слабость, болезненные крампи, тошнота и рвота. Выявляются отек дисков зрительных нервов, тремор, ригидность, патологические стопные знаки).

Общий анализ крови

Показания:

1. Дети в возрасте до 1 года.
2. Дети старше 1 года при наличии следующих признаков: клиника текущего инфекционного процесса, судороги на фоне гипертермии (дифференциальный диагноз фебрильных судорог и менингита), выявление у ребенка менингеального симптомокомплекса (в т.ч. при отсутствии признаков инфекционного процесса).

Биохимический анализ крови (щелочная фосфатаза, аланинаминотрансфераза, аспаргатаминотрансфераза, общий белок, билирубин, С-реактивный белок)

Показания:

1. Дети в возрасте до 1 года.
2. Дети старше 1 года при наличии следующих признаков: клиника текущего инфекционного процесса, судороги на фоне гипертермии (дифференциальный диагноз фебрильных судорог и менингита), выявление у ребенка менингеального симптомокомплекса (в т. ч. при отсутствии признаков инфекционного процесса).

Диапазон исследования расширяется при известной этиологии заболевания.

Люмбальная пункция

Показания:

1. Дети в возрасте до 1 года.
2. Дети старше 1 года при наличии следующих признаков: судороги на фоне гипертермии, наличие инфекционно-воспалительного процесса по данным лабораторных исследований, наличие менингеальных симптомов, задержка и регресс психомоторного развития неясного генеза.

Вирусологическое исследование на вирус простого герпеса I и II типа

Показания: совокупность следующих признаков:

1. Короткий промежуток между первым и последующими приступами.
2. Высокая частота припадков.
3. Неэффективность противосудорожной терапии.
4. Судороги миоклонического характера.
5. Нормальное развитие и отсутствие нарушений в неврологическом статусе.

Медико-генетическое консультирование

Показания:

1. Врожденные особенности и аномалии развития.
2. Задержка и регресс психомоторного развития неясного генеза (требуется исключения наследственно обусловленных дегенеративных заболеваний — лейкодистрофия, панэнцефалит, наследственные нарушения обмена и др.).

Офтальмологическое обследование (с целью оценки изменений на глазном дне)

Показания:

1. Предположение наследственного дегенеративного заболевания.
2. Вероятная врожденная инфекция.
3. Признаки внутричерепной гипертензии.

Показания к назначению противоэпилептической терапии

1. Наличие в анамнезе не менее двух неспровоцированных судорожных припадков.

2. Наличие в анамнезе одного неспровоцированного судорожного припадка при выявлении у ребенка совокупности следующих признаков:

- неврологическая органическая симптоматика или нарушение психомоторного развития;

- наличие на электроэнцефалограмме эпилептиформной активности или грубых диффузных изменений;

- структурная патология головного мозга по данным нейросонографии, рентгеновской компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга.

Наиболее вероятные сроки повторения приступов после однократного припадка, развившегося впервые в жизни, — через сутки и через 1 мес. после первого эпизода.

Выбор антиконвульсантной терапии

Выбор противоэпилептического препарата определяется типом припадка и степенью риска развития фармакологической резистентности в дальнейшем (таблица).

К факторам, предопределяющим развитие фармакологической резистентности генерализованных судорог, относятся:

1. Короткий интервал между первым и последующими эпизодами болезни (в течение нескольких дней после первого припадка).

2. Быстрое формирование полиморфного характера судорог в короткие сроки (не более нескольких месяцев).

3. Высокая частота припадков (ежедневно).

4. Задержка психомоторного развития до начала приступов и особенно — ухудшение психических и моторных функций в ходе развития эпилепсии.

5. Эпилептиформные изменения на электроэнцефалограмме.

6. Патология головного мозга по данным рентгеновской компьютерной или магнитно-резонансной томографии.

Таблица — Выбор антиконвульсанта

Вид припадка	Антиконвульсант			
	Препарат первого выбора при отсутствии признаков формирующейся резистентности	Препарат первого выбора при наличии признаков формирующейся резистентности	Препарат второго выбора	Нерекомендуемый препарат
Тонический	Вальпроаты Топирамат	Вальпроаты	Карбамазепин Фенобарбитал Клоназепам	—
Тонико-клонический	Карбамазепин Вальпроаты Топирамат	Карбамазепин Вальпроаты	Ламотриджин	Клоназепам

	Фенобарбитал			
Атонический	Вальпроаты Фенобарбитал	Вальпроаты	Топирамат Карбамазепин	–
Миоклонически й	Вальпроаты Топирамат	Вальпроаты	Клоназепам	Карбамазепин Фенобарбитал
Наличие парциального компонента	Карбамазепин	Карбамазепин	Вальпроаты Топирамат Ламотриджин	–
Полиморфные	Топирамат Вальпроаты	Топирамат Вальпроаты	Ламотриджин	–

Противоэпилептическое лечение начинается препаратом первого выбора, исходя из 25% от рассчитанной дозы антиконвульсанта на килограмм массы ребенка. Раз в три-четыре дня суточная дозировка увеличивается на 25%, пока не будет достигнута целевая доза, за исключением топирамата и ламотриджина, где увеличение дозы проводится медленнее – один раз в неделю. Только после этого начинается оценка эффективности препарата на протяжении 3–5 межприступных периодов. При полном подавлении приступов эта доза сохраняется. При недостаточном эффекте она увеличивается до максимальной в расчете на килограмм веса или до появления побочных действий. Сохранение припадков на этом фоне требует дополнительного назначения препарата второго выбора. Вводится он так же, как и первый антиконвульсант. При исчезновении припадков в условиях политерапии двумя препаратами первый антиконвульсант может быть постепенно отменен, но не ранее, чем через 4–6 недель. Неэффективность второго противосудорожного средства требует замены его на другой потенциально эффективный препарат.

Пример. Ребенок в возрасте двух лет, весом 12 кг, страдает генерализованными тоническими припадками один раз в три дня. Препаратом первого выбора при отсутствии признаков формирования терапевтической резистентности является соль вальпроевой кислоты. Предполагаемая суточная дозировка составляет 35–40 мг/кг (в среднем 37,5 мг/кг). Рассчитываем целевую дозу: $37,5 \text{ мг} \times 12 \text{ кг} = 400 \text{ мг/сут}$. Лечение назначаем, начиная с 25% от 400 мг: 100 мг 1 раз в сут – в течение первых трех дней, 200 мг/сут (50% от 400 мг) деленные на 2 приема — с 4-го по 6-й день, 300 мг/сут (75% от 400 мг) деленные на 2 приема — с 7-го по 9-й день, далее — 400 мг/сут, деленные на три приема (150 – 100 – 150 мг) длительно. Результат оцениваем через 9–15 дней (3 дня перерыва между приступами \times 3–5). При отсутствии приступов данная доза сохраняется, при недостаточном эффекте – доза увеличивается до максимальной 600 мг/сут (50 мг/кг). При сохранении приступов на этой дозе, заменяем этот антиконвульсант на препарат второго выбора (карбамазепин, фенобарбитал или клоназепам).

Показания для назначения препаратов — ингибиторов карбоангидразы

Повышение внутричерепного давления по данным ультразвуковой доплерографии (индекс резистентности мозговых сосудов более 0,7) у детей первого года жизни с открытым большим родничком. Назначается ацетазоламид в дозе 10–15 мг/кг/сут ежедневно длительностью от 2-х до 4–5 недель.

Показания к назначению препаратов с ноотропным действием

1. Возникновение когнитивных нарушений при эпилепсии на фоне приема антиконвульсантов.

2. Прогрессирующая атрофия головного мозга, выявляемая по данным РКТ или МРТ.

3. Выраженные или умеренно выраженные органические церебральные нарушения.

4. Симптоматические формы эпилепсии, развившиеся после перенесенных заболеваний ЦНС воспалительного, травматического или сосудистого характера.

Показания к назначению гепатопротекторов

1. Потеря эффекта от проводимой противосудорожной терапии, заключающаяся в увеличении частоты и выраженности приступов на фоне приема высоких доз антиконвульсантов.

2. Фармакорезистентные эпилепсии, требующие назначения политерапии — двух и более противосудорожных препаратов.

3. Появление побочных эффектов антиконвульсантов с нарушением функции печени (наличие клинических и/или биохимических проявлений ее дисфункции).

4. Наличие сопутствующей патологии со стороны печени, не связанной с противосудорожным лечением (гепатоз, гепатит, дискинезия желчевыводящих путей и др.).

Использование гепатопротекторов не рекомендуется:

1. При исчезновении приступов после назначения первого противосудорожного препарата.

2. Хорошей переносимости, отсутствии побочных явлений от приема антиконвульсантов или их минимальная выраженность, не нарушающая качества жизни больного.

3. В начале противосудорожной терапии — на период адаптации к противосудорожному препарату.

4. При труднокупируемой эпилепсии на фоне подбора дозы второго антиконвульсанта.

5. При использовании в монотерапии противосудорожных препаратов, не индуцирующих ферментативную активность печени (топирамат).

Отмена противосудорожного лечения

Оптимальная продолжительность антиконвульсантной терапии у детей — от 2 до 4 лет с момента последнего приступа. Основным критерий при отмене антиконвульсантов — отсутствие припадков. Патологические изменения на электроэнцефалограмме не являются основанием для отсрочки

отмены антиконвульсантов при отсутствии приступов более 4-х лет. Значение имеет ухудшение электроэнцефалограммы в динамике отмены.

Отмена антиконвульсантной терапии проводится постепенно, в зависимости от фармакодинамических и фармакокинетических свойств конкретного препарата.

Доза фенобарбитала уменьшается один раз в 4 недели на 20–25%.

Доза клоназепама уменьшается один раз в 4 недели на 25%.

Доза карбамазепина уменьшается один раз в 2 недели на 20–25%.

Доза препаратов вальпроевой кислоты уменьшается один раз в 1–2 недели на 20–25%.

Доза других антиконвульсантов уменьшается, в среднем, один раз в 2 недели на 20–25%.

Один раз в 2 недели проводится электроэнцефалографическое исследование. При ухудшении энцефалограммы отмена противосудорожного лечения приостанавливается до ее стабилизации, после чего отмена антиконвульсанта начинается вновь с дозы, на которой она остановилась.

В случае возобновления приступов на фоне или после отмены антиконвульсантной терапии лечение возобновляется в той же дозе, которую больной получал изначально или с некоторым ее превышением.

При необходимости срочной отмены антиконвульсантной терапии (развитие серьезных побочных реакций), на период перехода на другой препарат показано назначение диазепама на 7–10 дней до достижения терапевтической дозировки нового антиконвульсанта.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

При точном соблюдении инструкции ошибки исключены.

Осложнения определяются возможными побочными эффектами соответствующих лекарственных препаратов.

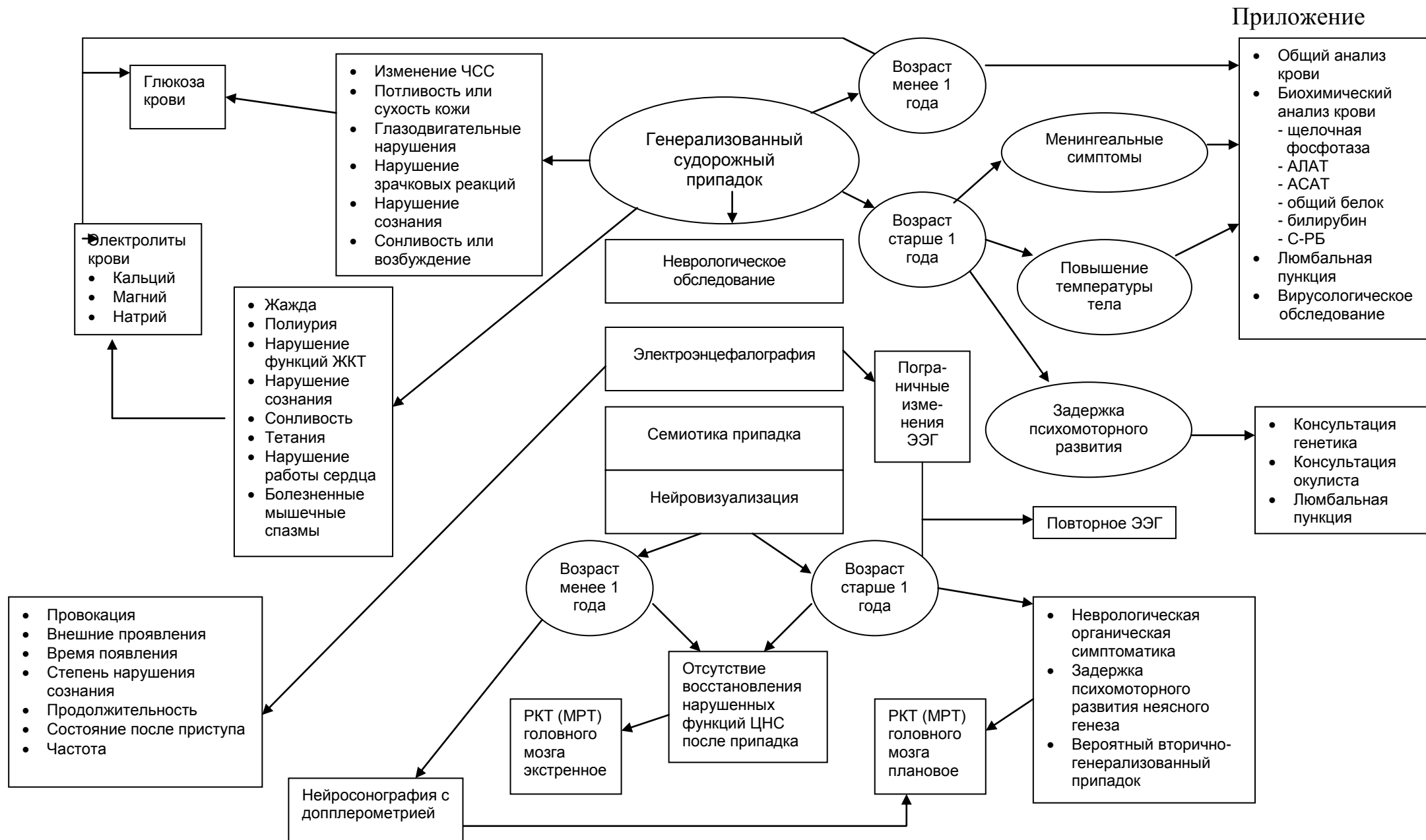


Рисунок — Схема диагностики генерализованной эпилепсии у детей раннего возраста