

5

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

Д.Л. Пиневиц



2019 г.

Регистрационный № 136-1119

**АЛГОРИТМ ВЫБОРА МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С ЭПИЛЕПСИЕЙ С
ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНЫМ ТЕЧЕНИЕМ**

Инструкция по применению

Учреждение-разработчик: государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр неврологии и
нейрохирургии»

Авторы: д.м.н., профессор Лихачев С.А.; к.м.н. Куликова С.Л.;
Зайцев И.И.

Минск, 2019

В настоящей инструкции по применению (далее – инструкция) изложен алгоритм выбора метода лечения пациентов детского возраста с эпилепсией с фармакорезистентным течением, который может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на лечение пациентов детского возраста с эпилепсией с фармакорезистентным течением.

Метод предназначен для врачей-неврологов и иных врачей-специалистов организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам с эпилепсией в амбулаторных и (или) стационарных условиях и (или) в условиях отделения дневного пребывания.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

КД – кетогенная диета.

ЭФТ – эпилепсия с фармакорезистентным течением.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Эпилепсия с фармакорезистентным течением, критерием которого является отсутствие достижения контроля над припадками при назначении правильно подобранных и хорошо переносимых двух противоэпилептических лекарственных средств, применяемых в монотерапии или в сочетании друг с другом (таблица 1):

Таблица 1. – Нозологическая форма заболевания

Код по МКБ - 10	Нозологическая форма заболевания
G40.0	Локализованная (фокальная) (парциальная)

	идиопатическая эпилепсия и эпилептические синдромы с судорожными припадками с фокальным началом
G40.1	Локализованная (фокальная) (парциальная) симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с простыми парциальными припадками
G40.2	Локализованная (фокальная) (парциальная) симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с комплексными парциальными судорожными припадками
G40.3	Генерализованная идиопатическая эпилепсия и эпилептические синдромы
G40.4	Другие виды генерализованной эпилепсии и эпилептических синдромов
G40.5	Особые эпилептические синдромы
G40.6	Припадки grand mal неуточненные (с малыми припадками [petit mal] или без них)
G40.7	Малые припадки [petit mal] неуточненные без припадков grand mal
G40.8	Другие уточненные формы эпилепсии

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Противопоказания, соответственно таковым для медицинского применения медицинских изделий и лекарственных средств, необходимых для реализации метода, изложенного в настоящей инструкции.

АЛГОРИТМ ВЫБОРА МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С ЭПИЛЕПСИЕЙ С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНЫМ ТЕЧЕНИЕМ

1. Пациенты детского возраста страдающие наследственным нарушением обмена углеводов, приводящим к развитию ЭФТ: дефицит переносчика глюкозы первого типа, болезнь телец Лафоры (приложение А).

1.1 При наличии ЭФТ, обусловленной наследственным нарушением метаболизма углеводов, пациенту оказывают лечение с применением кетогенной диеты.

1.2 При отсутствии ЭФТ, обусловленной наследственным нарушением метаболизма углеводов, см. пункт 2.

2. Пациенты детского возраста с генетическими заболеваниями, приводящее к развитию ЭФТ: синдром Ретта, синдром Ретта с атипичными течением, синдром Ангельмана (приложение Б).

2.1 При наличии ЭФТ, обусловленной одним из вышеуказанных генетических заболеваний, пациенту оказывают лечение с применением кетогенной диеты.

2.2 У пациента не установлены данные заболевания, см. пункт 3.

3. Пациенты детского возраста с эпилептическими синдромами, при которых эффективна противосудорожная терапия с применением глюкокортикостероидов: синдром Уэста, синдром Леннокса-Гасто, синдром Ландау-Клеффнера, атипичная эволюция доброкачественной фокальной эпилепсии детского возраста с центрально-височными пиками (приложение В).

3.1 При наличии эпилептического синдрома Уэста, Леннокса-Гасто, Ландау-Клеффнера, атипичной эволюции доброкачественной

фокальной эпилепсии детского возраста с центрально-височными пиками пациенту оказывают лечение с применением глюкокортикостероидов.

3.2 При отсутствии терапевтического эффекта от лечения с применением глюкокортикостероидов см. пункт 4.

3.3 При отсутствии у пациента синдрома Уэста, Леннокса-Гасто, Ландау-Клеффнера или атипичной эволюции доброкачественной фокальной эпилепсии детского возраста с центрально-височными пиками см. пункт 4.

4. Пациенты детского возраста, страдающие ЭФТ на фоне структурных изменений головного мозга по данным МРТ.

4.1 При наличии структурных изменений головного мозга по данным МРТ см. пункт 5.

4.2 При отсутствии структурных изменений головного мозга по данным МРТ пациенту оказывают лечение с применением кетогенной диеты. Применение КД рекомендовано пациентам с криптогенными/генетическими синдромами, проявляющимися генерализованной эпилепсией и не сопровождающейся структурным головным мозгом: синдром Драве, синдром Дозе, и эпилептический синдром индуцированный фебрильной инфекцией (приложение Г).

5. Определить возможность нейрохирургического лечения ЭФТ (Отбор пациентов детского возраста с ЭФТ происходит на основе клинического протокола «Хирургическое лечение эпилепсии», утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 14.07.2017 №75).

5.1 При отсутствии показаний и/или возможностей к выполнению нейрохирургического лечения см. пункт 6.1

5.2 При отсутствии или наличии частичного терапевтического

эффекта от выполнения хирургического лечения у пациента детского возраста с ЭФТ см. пункт 6.2

6. Пациентам детского возраста, страдающим ЭФТ, оказывают лечение с применением кетогенной диеты.

6.1 Кетогенная диета целесообразна в лечении ЭФТ обусловленной неоперабельными структурными изменениями головного мозга, например расположенной в моторной коре фокальной корковой дисплазии, удаление которой повлечёт за собой тяжёлый неврологический дефицит.

6.2 Кетогенная диета рекомендована как следующий этап в комбинированной терапии ЭФТ у пациентов с множественными изменениями структуры головного мозга.

Приложение А

1. Дефицит переносчика глюкозы первого типа – генетическое заболевание обусловленное мутацией гена SLC2A1, кодирующего белок GLUT1 ответственный за перенос глюкозы в головной мозг через гематоэнцефалический барьер.

Клиническая характеристика заболевания:

- ЭФТ (дебют в раннем детском возрасте);
- гиперкинетический синдром;
- утренняя аггравация – учащение припадков и гиперкинезов утром;
- когнитивные нарушения;
- атаксия;
- микроцефалия;
- дизартрия;
- натошак уровень глюкозы в ликворе составляет менее 50% от уровня гликемии;
- мутации гена SLC2A1.

2. Болезнь телец Лафоры – генетически обусловленная миоклоническая эпилепсия. Болезнь телец Лафоры развивается у пациентов с мутациями гена EPM2A, кодирующего белок лафорин или гена NHLRC1, кодирующего белок малин.

Клиническая характеристика заболевания:

- ЭФТ патогномичны миоклонические и билатеральные тонико-клонические припадки, (миоклонические припадки провоцируются пробами с фото/фоно-стимуляцией);
- прогрессирующие когнитивные и поведенческие нарушения;
- атаксия;

- постепенное снижение зрения;
- нарастающая диффузная атрофии головного мозга по данным МРТ/РКТ головного мозга;
- мутации генов NHLRC1 или EPM2A.

1. Синдром Ретта - генетическое заболевание, связанное с нарушением развития центральной нервной системы. В основе развития синдрома Ретта лежит мутация гена MECP2, кодирующего белок MeCP2, играющий ключевую роль в регуляции активности генов центральной нервной системы.

Клиническая характеристика заболевания:

- нормальное психомоторное развитие в первые 6-9 месяцев жизни с последующим регрессом;
- замена целенаправленной моторики рук на повторяющиеся стереотипии (потирание ладоней, похлопывание, сосание пальцев);
- выраженные нарушения формирования экспрессивной и рецептивной речи;
- ЭФТ (дебют в возрасте 4-6 лет);
- постепенно формирующаяся микроцефалия (нормальная окружность головы при рождении);
- мутации гена MECP2.

2. Синдром Ретта с атипичным течением имеет клиническую картину схожую с синдромом Ретта, но проявляется ранним дебютом эпилепсии (в возрасте до 1 года). Синдром Ретта с атипичным течением обусловлен мутациями генов FOXP1 и CDKL5.

3. Синдром Ангельмана – в основе заболевания лежит частичная делеция длинного плеча пятнадцатой хромосомы: кариотип 46 XX 15q- или 46 XY 15q-. Ключевым геном, на коротком плече пятнадцатой хромосомы, ответственным за развитие эпилепсии у пациентов с синдромом Ангельмана является ген UBE3A.

Клиническая характеристика заболевания:

- когнитивные нарушения и поведенческие нарушения;
- стереотипии по типу хлопанья в ладоши;
- ЭФТ;
- инсомния;
- специфический поведенческий профиль (частый беспричинный смех и неестественная улыбка).

1. Синдром Уэста – самая распространённая эпилептическая энцефалопатия младенчества. Данный синдром может быть вызван различными нарушениями структуры головного мозга или генетическими мутациями. Возможна последующая трансформация в синдром Леннокса-Гасто.

Клиническая характеристика заболевания:

- особый тип припадков – серийные «инфантильные спазмы»;
- специфические изменения на ЭЭГ – гипсаритмия;
- с дебютом эпилепсии происходит задержка психомоторного развития.

2. Синдром Леннокса-Гасто представляет собой клиническую триаду в виде: эпилепсии, специфических ЭЭГ-паттернов, когнитивных и поведенческих нарушений. Синдром Леннокса-Гасто полиэтиологичен, в 20% случаев происходит трансформация из синдрома Веста.

Клиническая характеристика заболевания:

- ЭФТ: патогномичны билатеральные тонико-клонические, тонические (преимущественно с вовлечением аксиальной мускулатуры), атонические и гипомоторные припадки;
- ЭЭГ-феномены: эпизоды высокоамплитудной генерализованной активности острая-медленная волна, вспышки генерализованной быстрой активности (преимущественно во сне), замедление основной активности;
- когнитивные и поведенческие нарушения, проявления усугубляются при учащении приступов;

3. Синдром Ландау-Клеффнера - синдром приобретенной эпилептической афазии. Данный синдром является эпилептической энцефалопатией детского возраста, поражающей ранее здоровых в неврологическом плане детей, этиология неизвестна (вероятно генетическое заболевание).

Клиническая характеристика заболевания:

- в течение нескольких недель-месяцев происходит нарастающий регресс речевых функций (вплоть до полной афазии), нарушается поведение;

- возраст дебюта 3-7 лет;

- ЭЭГ-феномены: во время бодрствования обнаруживаются высокоамплитудные острые волны или комплексы острая-медленная волна (по морфологии - доброкачественные эпилептиформные паттерны детства), локализованные преимущественно в задневисочных или теменно-височных областях / во время сна на ЭЭГ эпилептиформная активность распространяется диффузно, вытесняя при этом физиологические паттерны сна, занимая до 100% записи.

- ЭФТ, проявляющаяся фокальными моторными (фаринго-оральные и гемифациальные), гипомоторными, миоклоническими и билатеральными тонико-клоническими приступами.

4. Атипичная эволюция доброкачественной фокальной эпилепсии детского возраста с центрально-височными пиками – возраст-зависимая эпилептическая энцефалопатия, включающая в себя эпилепсию с полиморфными приступами, феномен продолженной эпилептической активности в фазу медленного сна и когнитивный дефицит.

Клиническая характеристика заболевания:

- ЭФТ, проявляющаяся фокальными моторными (фаринго-оральные, гемифациальные и гемиклонческие), гипомоторными и атоническими приступами. Возможно наличие миоклоний и билатеральных тонико-клонических припадков

- ЭЭГ-феномены: наличие региональной и генерализованной эпилептиформной активности, нарастающей по индексу во время сна (по морфологии - доброкачественные эпилептиформные паттерны детства);

- легкие/умеренные когнитивные нарушения.

Приложение Г

1. Синдром Дравэ – тяжелая миоклоническая эпилептическая энцефалопатия детского возраста, обусловленная мутациями гена SCN1A, кодирующего альфа-субъединицу натриевых вольтаж-зависимых ионных каналов.

Клиническая характеристика заболевания:

- дебют эпилепсии на первом году жизни проявляется фебрильный эпилептический статус;

- ЭФТ, проявляющаяся: альтернирующими гемиконвульсивными, миоклоническими, гипомоторными и билатеральные тонико-клоническими припадками;

- с дебютом эпилепсии – выраженные нарушения моторного и когнитивного развития;

- на ЭЭГ - выраженное замедление основной активности, превалирует ритм частотой 4-5 Гц;

- характерной ЭЭГ-чертой синдрома Дравэ является комбинация на интериктальной ЭЭГ признаков генерализованной и фокальной эпилептиформной активности.

2. Синдром Дозе – миоклонически-астатическая эпилепсия. Заболевание проявляется в возрасте до 5 лет, вероятно является генетически обусловленным.

Клиническая характеристика заболевания:

- ЭФТ, проявляющаяся миоклонички-астатическими, миоклоническими, билатеральными тонико-клоническими и гипомоторными припадками;

- имеется характерологическая ЭЭГ-черта: короткие генерализованные разряды пип/полипик-волновой активности,

регистрируемые как в межприступный период, так и во время миоклоний;

- когнитивный статус пациента варьирует от степени клинических проявлений синдрома.

3. Эпилептический синдром, индуцированный фебрильной инфекцией – случай развития рефрактерного к медикаментозной терапии эпилептического статуса без четкой острой структурной, токсической или метаболической причины у пациента, ранее не страдавшего эпилепсией и не имеющего иного предшествующего неврологического заболевания, в анамнезе у которого за 1–14 дней до развития эпилептического статуса обязательно отмечался эпизод лихорадки (лихорадка может как присутствовать, так и отсутствовать на момент начала эпилептического статуса).

4. Клиническая характеристика заболевания:

- дебют заболевания происходит с рефрактерного эпилептического статуса, развившегося у пациента, имевшего в анамнезе за 10-14 дней эпизод лихорадки;

- длительность эпилептического статуса – дни/недели;

- эпилептический статус проявляется фокальными моторными приступами, и билатеральными тонико-клоническими приступами;

- после разрешения длительного эпилептического статуса у пациентов развивается ЭФТ, проявляющаяся преимущественно билатеральными тонико-клоническими приступами;

- МРТ картина варьирует от диффузной атрофии коры головного мозга (преимущественно в лобной и височных долях) до нормальной структуры;

- ПЭТ демонстрирует метаболические нарушения в лобной и височных долях;

- ЭЭГ-картина эпилептиформной активности, преимущественно в лобных и височных долях;
- когнитивные и поведенческие нарушения.