

**РЕЗИСТЕНТНЫЕ ФОРМЫ ЭПИЛЕПСИИ
У ДЕТЕЙ
(диагностика, лечение)**

Под редакцией Л. М. Щугаревой

Учебное пособие

*Утверждено в качестве учебного пособия методическим советом
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России
Протокол № 3 от 8 октября 2019 г.*

Санкт-Петербург
СпецЛит
2020

Авторский коллектив:

Шугарева Людмила Михайловна — невролог, д-р мед. наук, профессор кафедры детской невропатологии и нейрохирургии СЗГМУ им. И. И. Мечникова;
Потешкина Оксана Васильевна — невролог, канд. мед. наук, доцент кафедры детской невропатологии и нейрохирургии СЗГМУ им. И. И. Мечникова;
Лазебник Тамара Аркадьевна — невролог, канд. мед. наук, доцент кафедры детской невропатологии и нейрохирургии СЗГМУ им. И. И. Мечникова;
Крюков Евгений Юрьевич — нейрохирург, профессор, д-р мед. наук, заведующий кафедрой детской невропатологии и нейрохирургии СЗГМУ им. И. И. Мечникова;
Иова Александр Сергеевич — нейрохирург, д-р мед. наук, профессор кафедры детской невропатологии и нейрохирургии СЗГМУ им. И. И. Мечникова;
Гармашов Юрий Анатольевич — нейрохирург, д-р мед. наук, профессор кафедры детской невропатологии и нейрохирургии СЗГМУ им. И. И. Мечникова;
Козырев Дмитрий Александрович — нейрохирург, детский госпиталь Дана, медицинский центр, Тель-Авив

Рецензент:

Фомина М. Ю. — д-р мед. наук, профессор кафедры психоневрологии
ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России

Резистентные формы эпилепсии у детей (диагностика, Р-34 лечение): учебное пособие / Л. М. Шугарева, О. В. Потешкина, Т. А. Лазебник [и др.]. — Санкт-Петербург : СпецЛит, 2020. — 56 с. — ISBN 978-5-299-01052-7

В учебном пособии рассматривается проблема диагностики и лечения резистентных форм эпилепсии у детей. Анализ материала основан на собственном опыте работы и данных литературы. В пособие включены редкие формы резистентных эпилептических энцефалопатий у детей. Особое внимание уделено нейрохирургическим методам лечения.

Пособие предназначено для неврологов, нейрохирургов, эпилептологов и врачей смежных специальностей (неонатологов, педиатров, врачей общей практики).

УДК 616.853:616-053.4

СОДЕРЖАНИЕ

Условные сокращения	4
Введение	5
1. Классификация фармакорезистентности при эпилепсии ..	7
1.1. Дисплазии мозга	9
1.2. Постинфекционная эпилепсия	18
2. Виды лечения фармакорезистентной эпилепсии	38
2.1. Кетогенная диета	39
2.2. Хирургическое лечение	40
2.3. Противозиплептическое лечение после хирургического лечения	47
Заключение	48
Тестовые вопросы	50
Литература	54

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

- АЭ — аутоиммунный энцефалит
АЭП — антиэпилептический препарат
АЭТ — антиэпилептическая терапия
БЭА — биоэлектрическая активность
ДМЭ — диспластическая мегалэнцефалия
КД — кетогенная диета
МРТ — магнитно-резонансная томография
ОДЭМ — острый диссеминированный энцефаломиелит
ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
РС — рассеянный склероз
РЭС — рефрактерный эпилептический статус
СМЖ — спинномозговая жидкость
ФКД — фокальная корковая дисплазия
ФРЭ — фармакорезистентная эпилепсия
ЦНС — центральная нервная система
ЭА — эпилептиформная активность
ЭП — эпилептические приступы
ЭР — энцефалит Расмуссена
ЭС — эпилептический статус
ЭЭГ — электроэнцефалография
NORSE — New-onset refractory status epilepticus (криптогенный рефрактерный эпилептический статус)
VNS-терапия — (Vagus nerve stimulation) стимуляция вагусного нерва

ВВЕДЕНИЕ

Фармакорезистентная эпилепсия (ФРЭ) (Drug-Resistant Epilepsy) — невозможность достижения стойкой ремиссии по эпилептическим приступам при применении двух хорошо переносимых антиэпилептических препаратов (АЭП) и правильно выбранных режимов их применения в режиме моно- или политерапии в течение 12 мес. Для ФРЭ характерны: 1) выраженная тяжесть и большая частота эпилептических приступов (ЭП); 2) формирование неврологических и психических нарушений в структуре эпилептической энцефалопатии; 3) побочные действия препаратов не поддаются удовлетворительной коррекции и неприемлемы для больного и/или его близких, а современная адекватная терапия не позволяет достичь полного контроля над ЭП или такой контроль достигается «ценой» ухудшения качества жизни. Известно еще одно определение ФРЭ — отсутствие контроля в двух попытках монотерапии и одного добавочного АЭП (политерапии), являющихся базовыми для данного вида приступов в течение 12 мес.

Описаны ранние предикторы развития фармакорезистентности в лечении эпилепсии: симптоматическая этиология эпилепсии (структурные повреждения головного мозга); высокая частота приступов перед началом лечения; прогрессирующее ухудшение неврологической симптоматики перед началом приступов; множественные типы приступов; симптоматическая эпилептическая энцефалопатия; возраст дебюта до 1 года (неонатальные судороги); эпилепсия с невозможностью определения фокального или генерализованного характера приступов и др.

Статистика. Частота ФРЭ у детей, по данным литературы, составляет 30—36 %. В исследовании Е. Р. Yildiz [et al.] показано распределение причин ФРЭ у детей в возрасте 1 до 24 мес.: структурные изменения головного мозга (24 %), генетические формы эпилепсий (12,7 %), нарушение обмена веществ (11,7 %), нейроинфекция (текущая или последствия — 3,5 %), в 45 % случаев причина осталась неизвестной.

Патогенез ФРЭ. Врожденные мальформации мозга, гипертермия, воспалительные и метаболические церебральные расстройства могут приводить к разрушению или неадекватной функции промежуточных нейронов, что способствует появлению постоянной залповой эпилептической активности. Рассогласование механизма созревания способствует формированию разрушительных форм эпилепсии у детей. К одной из гипотез развития ФРЭ относится «транспортная» — нарушение функционирования транспортных систем, обеспечивающих перенос, всасывание и выведение АЭП через стенку

кишечника и их перенос через гематоэнцефалический барьер. Так, Р-гликопротеин (кодируется геном MDR1) имеет наибольшую представленность в кишечнике, печени, почках и гематоэнцефалическом барьере. Высказано предположение, что белки-переносчики нейтрализуют АЭП, что обуславливает снижение или нечувствительность больных к АЭП.

Важными **прогностическими критериями ФРЭ** являются развитие нарушения / регресс психомоторного развития, развитие мультифокальных эпилептиформных приступов и указание на статусное течение заболевания.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

А. Виды фармакорезистентности при эпилепсии

1. Относительная резистентность (псевдорезистентность) — обусловлена неправильным выбором АЭП, нарушением режима лечения, неблагоприятными социально-психологическими факторами.

2. Условная резистентность — случаи, когда применение двух основных препаратов первого выбора для данной формы эпилепсии в моно- или битерапии не оказывает существенного влияния на частоту и тяжесть припадков (граница некурабельности — 4 припадка и более в месяц).

3. Абсолютная (истинная) резистентность — любые комбинации препаратов, включая новейшие, в дозировках, обеспечивающих максимальную терапевтическую концентрацию в плазме (оцененную биохимическим методом), оказываются неэффективными.

4. Отрицательная резистентность (интолерантность) — выраженность побочных эффектов превышает основное противозепилептическое действие и как результат — неспособность добиться терапевтического эффекта.

5. Временная резистентность (Berg A. T., 2004).

«Мы не всегда должны сражаться с эпилепсией, иногда требуется договариваться с ней» (Мухин К. Ю., 2013).

Б. Фармакорезистентность эпилепсии в зависимости от причины

1. Эпилептические энцефалопатии неонатального возраста и младенчества:

- ранняя миоклоническая энцефалопатия, ранняя инфантильная энцефалопатия с феноменом «вспышка — подавление» на ЭЭГ (синдром Отахара);
- тяжелая эпилепсия с независимыми фокальными спайками (SE-MISF, Markand — Blume-Ohtahara синдром, Ohtahara II синдром);
- злокачественные мигрирующие парциальные судороги младенчества (Corpora-Dulac syndrome);
- синдром Веста;
- тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества — синдром Драве.

2. Эпилептические энцефалопатии детства:

- синдром Леннокса — Гасто;
- псевдо Леннокса — Гасто синдром (атипичные парциальные приступы детства);

33. *Outteryck O., Baille G., Hodel J.* [et al.]. Extensive myelitis associated with anti-NMDA receptor // *BMC Neurol.* – 2013. – 13 : 211.
34. *Roulet-Perez E., Davidoff V., Mayor-Dubois C.* [et al.]. Impact of severe epilepsy on development: recovery potential after successful early epilepsy surgery // *Epilepsia.* – 2010. – 51(7) : 1266–1276.
35. *Sakuma H., Awaya Y., Shiomi M.* Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS): a peculiar form of childhood encephalitis // *Acta Neurol Scand.* – 2010. – 121(4) : 251–256.
36. *Schäbitz W. R., Rogalewski A., Hagemeister C.* [et al.]. VZV brainstem encephalitis triggers NMDA receptor immunoreaction // *Neurology.* – 2014. – 83(24) : 2309–2311.
37. *Schramm J., Kuczaty S., Sassen R., Elger C. E., von Lehe M.* Pediatric functional hemispherectomy: outcome in 92 patients // *Acta Neurochir (Wien).* – 2012. – 154(11): 2017–2028.
38. *So E. L., Lee R. W.* Epilepsy surgery in MRI-negative epilepsies // *Curr Opin Neurol.* – 2014. – 27(2) : 206–212.
39. *Specchio N., Claps D., Vigevano F.* [et al.]. Refractory focal epilepsy following acute encephalopathy with inflammation mediated status epilepticus // *Seizure.* – 2011. – 20(10) : 824–825.
40. *Specchio N., Fusco L., Claps D.* [et al.]. Epileptic encephalopathy in children possibly related to immune-mediated // *Brain Dev.* – 2010. – 32(1) : 51–56.
41. *Steinbok P., Gan P. Y., Connolly M. B.* [et al.]. Epilepsy surgery in the first 3 years of life: a Canadian survey // *Epilepsia.* – 2009. – 50(6) : 1442–1449.
42. *Tenney J. R., Schapiro M. B.* Child neurology: hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome // *Neurology.* – 2012. – 79(1) : 1–4.
43. *Varadkar S., Bien C. G., Kruse C. A.* Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances // *Lancet Neurol.* – 2014. – 13(2) : 195–205.
44. *Wang Y., Zhang W., Yin J.* [et al.]. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis in children of Central South China: Clinical features, treatment, influencing factors, and outcomes // *J Neuroimmunol.* – 2017. – 15 : 59–65.
45. *Yamazaki S., Ikeno K., Abe T.* [et al.]. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome associated with CACNA1A S218L mutation // *Pediatr Neurol.* – 2011. – 45(3): 193–196.

Подписано в печать 20.01.2020 г. Формат 60×88 ¹/₁₆.

Печ. л. 3,5. Тираж 500 экз. Заказ №

ООО «Издательство „СпецЛит“».

190103, Санкт-Петербург, 10-я Красноармейская ул., 15–17, литер В, пом. 231

Тел./факс: (812) 495-38-94, 495-36-12

<http://www.speclit.ru>

Отпечатано в типографии «L-PRINT»,

192007, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 201, лит. А, пом. 3Н