

Студенецкая К.Д., Карпова М.И., Маркова В.В., Деревянных Е.А., Садырин А.В., Сероусова О.В.

Описание клинического наблюдения ребенка с миоклонически-астатической эпилепсией (синдром Дузе)

ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск

Studenetskaya K.D., Karpova M.I., Markova V.V. Derevyannih E.A., Sadirin A.V., Serousova O.V.

Clinical case of child with myoclonicastatic epilepsy (Doose syndrome)

Резюме

Представлено клиническое наблюдение ребенка, у которого в возрасте трех лет появились эпизоды вздрагиваний, падений. В 3,5 года появились генерализованные тонико-клонические судороги, статусное течение миоклонических приступов. У пациента наблюдалась утрата речевых навыков, навыков самообслуживания и ходьбы. При ЭЭГ-исследовании был выявлен эпилептический статус медленноволнового сна. Основываясь на данных клинико-электроэнцефалографической картины, ребенку был выставлен диагноз синдром Дузе, или эпилепсия с миоклонически-астатическими приступами. Несмотря на трудности в подборе терапии, приступы регрессировали, блокировался эпилептический статус сна с исходом в легкое отставание в нейropsychическом развитии.

Ключевые слова: миоклонически-астатическая эпилепсия, синдром Дузе, клинический случай

Summary

A clinical survey of a child's behavior, who has had multiple episodes of flinches and falls from the age of 3, is presented. At the age of 3,5 began generalized tonic-clonic seizures and a status of myoclonic seizures. Patient was experiencing loss of speech, self-service skills and walking skills. EEG has revealed an epileptic status of slow-wave sleep. Based on the clinical electroencephalographic data, a child was diagnosed with Doose syndrome, or epilepsy with myoclonic-astatic seizures. Despite the difficulties in assigning the treatment, seizures have regressed and epileptic status of sleep was blocked, with only a slight lag in neuro-mental development.

Keywords: myoclonicastatic epilepsy, Doose syndrome, clinical case

Введение

Миоклонические приступы являются частым проявлением многих форм эпилепсии детского возраста [1]. Первое сообщение о миоклонически-астатической эпилепсии (МАЭ) было сделано Jackson в 1886 году. Автор наблюдал 7 летнего ребенка, "у которого с 2,5 лет наблюдались приступы падений". Лишь в 1964 году Doose представил подробное описание синдрома и выделил МАЭ под названием "акинетический миоклонический petitmal" [2]. Согласно оригинальному описанию автора, данная форма эпилепсии характеризуется высокой генетической предрасположенностью, дебютом приступов в дошкольном возрасте; проявляется преимущественно миоклоническими и миоклонически-астатическими приступами и имеет неблагоприятный прогноз. Вместе с тем, до настоящего времени обсуждается вопрос о нозологической самостоятельности МАЭ. МАЭ относится к редким формам эпилепсии и частота ее, по данным Doose, составляет 2% среди всех форм эпилепсии у детей. Согласно результатам исследований Мухина К.Ю., частота МАЭ составляет 5,6% среди генерализованных форм

эпилепсии [3]. Таксономическое положение МАЭ в ряду других эпилептических синдромов до конца неясно. С идиопатическими формами эпилепсии МАЭ сближают следующие особенности: преимущественно генерализованный характер приступов (миоклонические, миоклонически-астатические и абсансы), обнаружение на ЭЭГ генерализованной пик-волновой и полипик-волновой активности 3 Гц, положительный терапевтический эффект препаратов вальпроевой кислоты. Ряд особенностей сближает МАЭ с симптоматическими формами эпилепсии: возможность появления парциальных приступов, высокая частота обнаружения очаговой неврологической симптоматики и интеллектуальных нарушений, относительная терапевтическая резистентность. Таким образом, данный синдром является переходным от идиопатических генерализованных форм эпилепсии (например, абсансные формы эпилепсии) к симптоматическим формам (синдром Леннокса-Гасто) [4]. Идиопатическая форма МАЭ предопределена генетически и, вероятно, имеет отношение к генерализованным эпилепсиям с фебрильными судорогами [3]. При этой форме эпилепсии преоб-

ходят мутации в гене SCN1A, кодирующем потенциал-зависимые натриевые каналы в головном мозге [5]. Возраст дебюта заболевания колеблется от 7 месяцев до 6 лет; пик заболеваемости приходится на возраст от 2 до 4 лет. Среди заболевших преобладают мальчики (2/3). Для МАЭ характерен нормальный неврологический и психический статус пациентов до начала приступов [3]. Миоклонические-астатические приступы являются определяющим симптомом (100%), проявляясь в виде симметричных миоклоний, за которыми следует падение мышечного тонуса (атонический компонент). Они вызывают молниеносные падения, кивки головой, или сгибание в коленях. Более, чем у половины пациентов отмечаются короткие абсансы, часто вместе с миоклониями, в том числе лицевыми, и с атоническим компонентом. Атонические и абсансные приступы возникают часто, могут быть ежедневными и многократными. Примерно у трети пациентов может возникать бессудорожный эпилептический статус, который длится от нескольких часов до нескольких дней. В 2/3 случаев за несколько месяцев до появления миоклонических-астатических приступов отмечаются фебрильные и афебрильные генерализованные тонико-клонические приступы (ГТКП). Миоклонические приступы при синдроме Дузе характеризуются вовлечением конечностей, могут быть единичными и множественными, ритмичными и аритмичными, симметричными, но описаны также и асимметричные миоклонии. При синдроме Дузе встречаются мио-астатические или мио-атонические (миатонические) приступы, когда вслед за генерализованным миоклоническим приступом развивается атоническая фаза, приводящая к падению пациента, а в отдельных случаях возможна инициация приступов с абсанса. В западной литературе такие приступы носят название «stare-jerk-drop» (тарашенье-вздрагивание-падение) [3].

Согласно исследованию университета Хельсинки, дети с синдромом Дузе имеют задержки в нейропсихическом развитии. Они очевидно появляются в языковой сфере (вербальная оценка IQ, рецептивная и/или экспрессивная речь) и в исполнительной сфере (внимание, торможение), в то время как производительное IQ и зрительная перцепция остаются на нормальном уровне. Такие отклонения от нормы фиксируются как сразу после постановки диагноза, так и в течение длительного времени. [6]. На фоне обычно нормальной фоновой ритмики регистрируются частые генерализованные разряды спайк-волн или полиспайк-волн, частотой 2-3 Гц. [7]. Миоклоническим и атоническим приступам соответствуют разряды нерегулярных спайк-волн или полиспайк-волн частотой 2,5-3 Гц и выше. Атония совпадает с медленной волной комплексов и диффузным снижением амплитуды ЭМГ. При бессудорожном статусе - непрерывные или периодические разряды спайк-волн частотой 2-3 Гц. [8]

Согласно результатам исследования Мухина К.Ю., которое показало клиническое и электронейрофизиологическое своеобразие МАЭ, критериями диагноза являются:

- дебют приступов в дошкольном возрасте (максимум в 2-3 года),

- миоклонические и миоклонически-астатические приступы как основной вид пароксизмов,

- высокая частота наличия генерализованных судорожных приступов, с которых нередко дебютирует заболевание,

- возможность появления парциальных приступов,

- высокая частота обнаружения неврологических расстройств и снижения интеллекта,

- относительная резистентность к монотерапии базовыми антиконвульсантами.

Представленные диагностические критерии позволяют выделить МАЭ из других миоклонических форм эпилепсии у детей и назначить адекватную антиконвульсантную терапию.

В лечении МАЭ были использованы следующие препараты: барбитураты, карбамазепины, сукцинимиды, вальпроаты и ламотриджин. При применении барбитуратов существенное урежение частоты эпилептических приступов достигается у трети больных, однако во всех случаях отмечается резкое нарастание гиперактивности у детей. Оптимальной терапевтической схемой является сочетание вальпроатов с ламикталом или сукцинимидами или бензодиазепинами. Высокие дозы вальпроатов могут комбинироваться с леветирацетамом, этосуксимидом, клоназепамом или сультамом. При бессудорожном эпилептическом статусе можно использовать внутривенное введение бензодиазепина [3].

У половины пациентов (вероятно, с идиопатической формой) удается достигнуть полной ремиссии, с последующим нормальным развитием. У остальных пациентов (вероятно, с симптоматической эпилепсией), приступы продолжаются, возникают выраженные когнитивные и поведенческие нарушения. Могут возникать атаксия, двигательные и речевые расстройства.

Исходы примерно в 60% случаях являются неблагоприятными, наблюдается формирование серьезных когнитивных дефектов. Согласно исследованию, проведенному в Иашвильской Детской центральной больнице для оценки влияния ЭЭГ паттернов и клинических признаков МАЭ на контроль приступов и психическое развитие, дети, у которых развивается более чем три вида припадков, имеют повышенный риск плохого исхода с точки зрения развития и управления приступами. Ночные тонические приступы, возраст начала МАЭ, продолжительность эпилепсии не влияют на прогноз. Наличие эпилептической энцефалопатии говорит о том, что прогноз, скорее всего, будет крайне неблагоприятным [9].

Приводим собственное наблюдение пациента, у которого был диагностирован синдром Дузе.

Пациент В. (05.12.2004 г.р.), ребенок от второй беременности, протекавшей на фоне хронической внутриутробной гипоксии плода, маловодия, носительства антител к вирусу простого герпеса. Роды в срок с преждевременным излитием околоплодных вод, вес при рождении 3100 г, рост – 51 см, оценка по шкале Апгар 9/9 баллов. Нейросонография после рождения: легкие постгипоксические изменения, группа риска по гидроцефалии.

С раннего возраста наблюдался неврологом амбулаторно с синдромом гиперактивности, гипердинамическим синдромом, диссомническим синдромом. Голову держит с 3 месяцев, сидит с 6 месяцев, ходит с 11 месяцев. Речевое развитие с задержкой. По пароксизмальным состояниям семейный анамнез не отягощен. Впервые в 3 года - (июль-август 2007) появились вздрагивания, эпизоды падений, как будто ребенок "спотыкается". Стал возбужденным, беспокойным. Обратились к неврологу, принимал фенибут с кратковременным эффектом. В 3,5 года появились ночные приступы тонико-клонических судорог с выключением сознания, дневные приступы «падений», «звонков» частотой до десятков в сутки. В 3 года 8 месяцев выставлен диагноз: «Вероятно симптоматическая эпилепсия с центральным фокусом», проводился подбор противосудорожной терапии. В качестве монотерапии использовался депакин, позже перешли на комбинированную терапию депакина с топамаксом. Улучшения состояния не было, у пациента наблюдалось нарастание количества миоклонических приступов до статусного течения (до сотни в день). У мальчика утратились речевые навыки, навыки самообслуживания, перестал ходить. В 4 года 3 месяца (2009г.) был проведен ЭЭГ-видеомониторинг: диффузная эпилептиформная активность острая-медленная волна с преобладанием над центральными отведениями, во время сна нарастание эпилептиформной активности до статуса (рисунки 1-5). При видеомониторинге зарегистрированы серии миоклонических приступов. Учитывая клинику-электрографическую характеристику, был выставлен диагноз: Миоклонически-

астатическая эпилепсия (синдром Дузе). Проведена коррекция противоэпилептической терапии – отменен топамакс (в связи с тем, что препарат малоэффективен при миоклониях и эпилептическом статусе медленноволнового сна, что привело к использованию большой дозы препарата), к терапии депакином был добавлен суксилеп с повышением дозы до 25 мг/кг. Частота миоклонических приступов снизилась, но полный контроль достигнут не был. Для подавления эпилептиформной активности к терапии был добавлен клоназепам. В 4 года 9 месяцев (2009г) был обследован в г. Москва, было проведено генетическое исследование, исключен нейрональный цероидный липофуциноз. МРТ головного мозга (РДКБ г. Москва) - без патологии. В связи с плохой переносимостью высоких доз клоназепама, препарат был заменен на фризиум. Доза фризиума повышалась в связи с наличием электрического статуса медленноволнового сна. Клиническая и электроэнцефалографическая динамика на фоне терапии положительная (рисунок 6). В течение 1-2 месяцев миоклонии исчезли, через 6-8 месяцев терапии блокировался электрический статус сна. В течение года терапия была без изменений, улучшилось психоречевое развитие - появилась речь, вернулись утраченные навыки. Было принято решение о медленной отмене фризиума (2013г. - полная отмена препарата), а, так как иногда на ЭЭГ наблюдались элементы эпилептической активности, снижение приостанавливали. Около полугода терапия продолжалась с помощью препаратов суксилеп и депакин, затем медленно в течение 1,5 лет снижалась доза суксилепа до полной отмены.

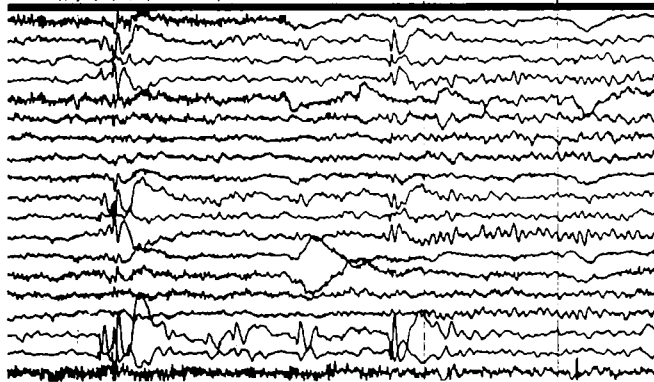
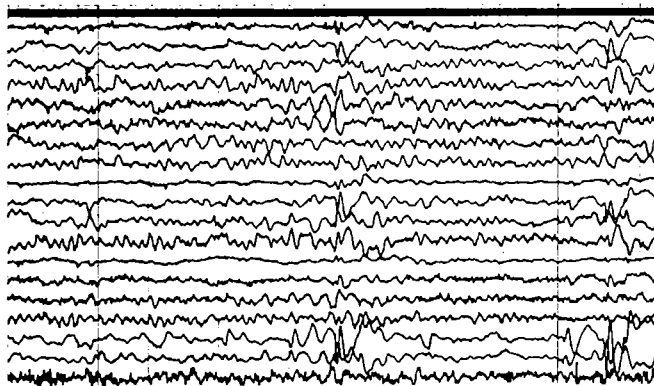


Рисунок 1. Закрытые глаза

Рисунок 2. Закрытые глаза,
эпилептическая активность

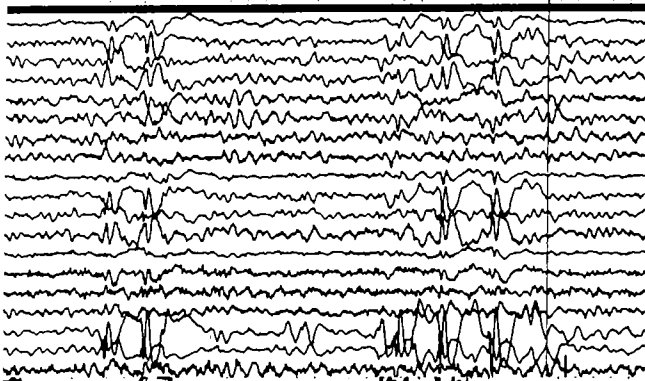


Рисунок 3. Региональная активность.

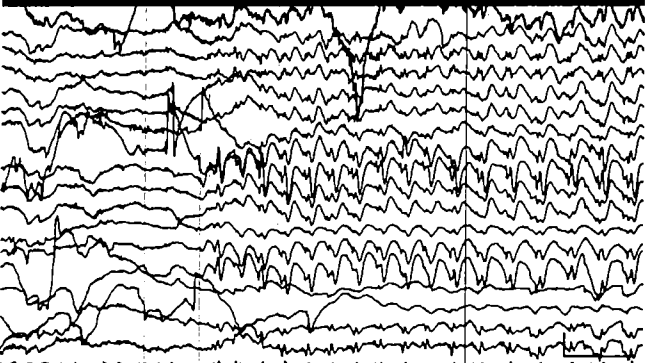


Рисунок 4. Пароксизм



Рисунок 5. Эпилептический статус медленноволнового сна.



Рисунок 6. Сон на фоне лечения.

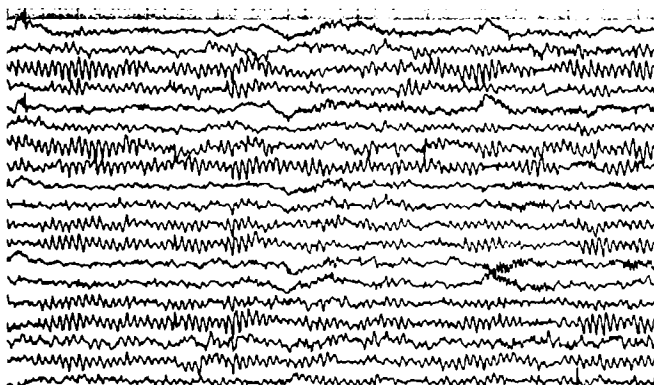


Рисунок 7. Фоновая ЭЭГ. Исход.

В возрасте 7 лет пошел в коррекционный класс. Консультация психолога, апрель 2014: речь нечеткая, с дефектами произношения. На протяжении исследования контакт носит крайне неустойчивый характер: по мере истощаемости, пресыщаемости однообразной деятельностью, наступающей через 10-15 минут, начинает капризничать, отказывается от дальнейшего взаимодействия. Остро реагирует в ситуациях неуспеха. Снижено чувство дистанции. Работает в замедленном темпе, с признаками повышенной истощаемости психической деятельности. При исследовании интеллектуальной деятельности методикой Векслера обнаруживает недостаточный для его возраста уровень общеобразовательных знаний и невысокую ориентированность в социально-бытовых вопросах и общественных нормах. Объем оперативной памяти - 3 элемента. Способности к наблюдательности и функция активного внимания в границах нормы. Способен у становлению логической последовательности в сериях сюжетных картин. Способности к конструктивному праксику развиты очень хорошо. Темп психических реакций замедлен. В ходе проведенного исследования у испытуемого полученная полная оценка по методике Векслера соответствует низкой норме для данного возрастного периода. Наклон субтестовой кривой отражает парциальное снижение интеллектуальных функций по органическому типу в виде замедления протекания темпа психических реакций, снижение объема оперативной памяти и повышенной истощаемости психических процессов. Психический статус: в сознании. Ориентирован правильно. Внимание крайне неустойчивое. Мышление замедлено. Память ограничена. Уровень знаний низкий.

В настоящее время принимает депакин 20-25 мг/кг массы тела. На 2016 год – отставание в нейропсихическом развитии, приступов нет, ЭЭГ-картина в норме (см. рисунок 7).

Заключение

Таким образом, возраст начала заболевания, пол ребенка – укладывается в типичную клиническую картину. У пациента было несколько видов приступов – тонико-клонические судороги, миоклонии, астатические приступы, также наблюдалось статусное течение эпилепсии – количество припадков исчислялось десятками в день. У мальчика имелся эпилептический статус медленноволнового сна, когнитивный дефект, отсутствие изменений на МРТ и отсутствие глубоких невро-

логических дефектов; имелись сложности в подборе терапии. Наличие трех и более видов приступов, эпилептический статус медленноволнового сна, утрата навыков являются прогностически неблагоприятными факторами. Диагноз пациенту был поставлен не сразу, поскольку ЭЭГ-видеомониторинг был проведен спустя почти год после начала приступов. К сожалению, в процессе лечения использовался неэффективный для данного типа течения заболевания топамакс. Кроме того, мальчик плохо переносил высокие дозы клоназепама, что потребовало смены препарата. Вероятно, отсутствие структурной патологии мозга, хорошая реакция на противосудорожные препараты послужили предикторами благоприятного исхода. При условии регулярных занятий с психологом, логопедом-дефектологом, постепенной отменой антиэпилептической терапии, вполне вероятно дальнейшее развитие ребенка и достижение возрастной нормы. ■

Студенецкая Ксения Дмитриевна, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск, Карпова Мария Ильинична, заведующий кафедрой нервных болезней, доктор медицинских наук, доцент ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск, Маркова Виктория Валерьевна, доцент кафедры, кандидат медицинских наук ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск, Деревянних Елена Анатольевна, ассистент кафедры, кандидат медицинских наук ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск, Садырин Антон Владимирович, доцент кафедры, кандидат медицинских наук ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск, Сероусова Ольга Вазисовна, ассистент кафедры, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск, Автор, ответственный за переписку - Карпова Мария Ильинична, 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, Тел. (3512)609786, kti_2008@mail.ru

Литература:

1. Guerrini R., Takahashi T. Myoclonus and epilepsy. *Handb Clin Neurol*; 2013; 111:667-79
2. Wolf P. Historical aspects of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005; V. 46. Suppl. 9: 7-9
3. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. — М.: Арт-Бизнес-Центр, 2000.
4. Воронкова К.В., Холин А.А., Ахмедов Т.М., Рыжков Б.Н., Петрухин А.С. Особенности возрастной трансформации эпилепсии у детей с дебютом заболевания в младенческом и раннем детском возрастах // *Вестник Российского Государственного Медицинского Университета*. - 2007. - №3(56).
5. Gonsales M.C., Preto P. M., Montenegro M. A., Guerreiro M. M., Lopes-Cendes I. Molecular investigation of Drave and Doose syndromes: advancing the knowledge of clinical use of genetic testing for monogenic epilepsies. *29th International Epilepsy Congress; 2011 28 Aug-1 Sept; Rome, Italy. Epilepsia,52 (Suppl.6) 89, 2011*
6. Kujala A., Tura S., Nyrke T., Kujala T., Arvio M. Neurocognitive development in pre-schoolaged patients with myoclonic-astatic epilepsy (MAE, Doose syndrome). *29th International Epilepsy Congress; 2011 28 Aug-1 Sept; Rome, Italy. Epilepsia,52 (Suppl.6) 71, 2011*
7. Zhang Y.H., Deng J, Liu X.Y., Yang Z.X., Qin J., Wu X.R. The electroclinical features and treatment of myoclonic-atic epileps *29th International Epilepsy Congress; 2011 28 Aug-1 Sept; Rome, Italy. Epilepsia,52 (Suppl.6) 220-221, 2011*
8. Темин П.А., Никанорова М.Ю. Эпилепсии и судорожные синдромы у детей: Руководство для врачей — 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1999.
9. Tatishvili N., Kipiani T., Japaridze N., Shatirishvili T., Mirtskhulava V. Short term prognosis of myoclonic-astatic epilepsy (MAE). *29th International Epilepsy Congress; 2011 28 Aug-1 Sept; Rome, Italy. Epilepsia,52 (Suppl.6) 69, 2011*