

Щедеркина И.О.<sup>1</sup>, Орлова К.А.<sup>1</sup>, Колтунов И.Е.<sup>1,3</sup>, Орлова Е.М.<sup>2</sup>, Корнеев Д.Ю.<sup>1</sup>, Выхристюк О.Ф.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница  
Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

<sup>1</sup>119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1/9;

<sup>2</sup>117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11; <sup>3</sup>117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

## Сложности дифференциальной диагностики эпилептических и гипокальциемических судорог у детей и подростков

Эпилептические приступы требуют проведения дифференциальной диагностики с другими пароксизмальными состояниями, в том числе метаболическими судорогами. Разнообразные электролитные изменения могут приводить к нарушению функции центральной нервной системы, в том числе в виде судорожных приступов. В статье описаны электролитные нарушения, приводящие к развитию судорог, и их клинические особенности. Отдельно представлены синдромы, сопровождающиеся гипокальциемией, при которых возможно появление судорожных пароксизмов. Представлено три клинических наблюдения пациентов с гипокальциемическими судорогами. Приводятся рекомендации по диагностике и ведению больных с подозрением на метаболические судороги.

**Ключевые слова:** гипокальциемия; судороги; эпилепсия.

**Контакты:** Инна Олеговна Щедеркина; [schederkina@mail.ru](mailto:schederkina@mail.ru)

**Для ссылки:** Щедеркина ИО, Орлова КА, Колтунов ИЕ и др. Сложности дифференциальной диагностики эпилептических и гипокальциемических судорог у детей и подростков. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;(спецвыпуск 1):66–74.

*Difficulties in the differential diagnosis of epileptic and hypocalcemic seizures in children and adolescents*

*Shchederkina I.O.<sup>1</sup>, Orlova K.A.<sup>1</sup>, Koltunov I.E.<sup>1,3</sup>, Orlova E.M.<sup>2</sup>, Korneev D.Yu.<sup>1</sup>, Vykhristyuk O.F.<sup>1,3</sup>*

<sup>1</sup>Morozov City Children's Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; <sup>2</sup>National Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>3</sup>RUDN University of Russia, Moscow, Russia

<sup>1</sup>1/9, Fourth Dobryninsky Lane, Moscow 119049; <sup>2</sup>11, Dmitry Ulyanov St., Moscow 117036; <sup>3</sup>6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198

Epileptic seizures require differential diagnosis with other paroxysmal conditions, including metabolic seizures. A variety of electrolyte changes can result in central nervous system dysfunction, including that as convulsive seizures. The paper describes electrolyte disorders leading to seizures, as well as their clinical features. It separately presents the syndromes accompanied by hypocalcemia, in which there may be convulsive paroxysms. The paper describes three clinical cases of hypocalcemic seizures. It gives recommendations for the diagnosis and management of patients with suspected metabolic seizures.

**Keywords:** hypocalcemia; seizure; epilepsy.

**Contact:** Inna Olegovna Shchederkina; [schederkina@mail.ru](mailto:schederkina@mail.ru)

**For reference:** Shchederkina IO, Orlova KA, Koltunov IE, et al. Difficulties in the differential diagnosis of epileptic and hypocalcemic seizures in children and adolescents. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;(Special Issue 1):66–74.

**doi:** 10.14412/2074-2711-2018-1S-66-74

Эпилепсия является одним из часто встречающихся неврологических заболеваний. Ее распространенность колеблется от 0,2 до 4,1% (5–10 случаев на 1000 населения), распространенность же судорожных приступов – 17–20 случаев на 1000 населения [1, 2].

Согласно рекомендациям Международной лиги борьбы с эпилепсией (ИЛАЕ) 2010 г., для установления диагноза эпилепсии требуется соблюдение следующих условий.

1. Не менее двух неспровоцированных (или рефлекторных) эпилептических приступов с интервалом >24 ч.

2. Один неспровоцированный (или рефлекторный) эпилептический приступ и вероятность повторных приступов, соответствующая общему риску рецидива (≥60%) после двух неспровоцированных эпилептических приступов, в следующие 10 лет.

3. Диагноз эпилептического синдрома [3, 4].

Наряду с этим существуют пароксизмальные состояния, которые не требуют дефиниции «эпилепсия»: доброкачественные приступы новорожденных; фебрильные и рефлекторные приступы; приступы, связанные с приемом/отменой алкоголя, вызванные лекарственными пре-

паратами или другими химическими агентами; возникающие сразу после или в раннем периоде черепно-мозговой травмы; единичные приступы или единичные серии приступов; редко повторяющиеся приступы (олигоэпилепсия).

Эпилепсия — это самый яркий, но далеко не единственный пример пароксизмального неврологического состояния. Многие пароксизмальные (приступообразные) состояния и заболевания по своим внешним проявлениям напоминают эпилептические приступы. Их достаточно часто ошибочно считают эпилептическими и лечат как таковые. Зачастую неверно поставленный диагноз и невыясненная этиология приводят к необоснованному назначению, длительному и безуспешному подбору противоэпилептических препаратов (ПЭП). Несмотря на успехи в лечении и диагностике эпилепсии, частота фармакорезистентной эпилепсии в развитых странах составляет 30–40% от общего числа пациентов с эпилепсией [2, 5, 6]. По данным S.R. Benbadis [7], до 30% пациентов, получающих лечение по поводу эпилепсии в различных центрах мира, эпилепсии не имели.

Существуют как объективные, так и субъективные причины гипердиагностики эпилепсии. К объективным причинам можно отнести тот факт, что распространенность неэпилептических пароксизмальных неврологических состояний чрезвычайно высока и многократно превышает распространенность эпилепсии. Особенно много пароксизмальных неэпилептических нарушений у детей младшего возраста. По своим клиническим проявлениям неэпилептические пароксизмы очень похожи на эпилептические — они могут проявляться нарушением сознания, падением, фокальным и генерализованным повышением мышечного тонуса и т. п. Схожесть клинических проявлений такова, что далеко не всегда врач может различить эпилептический и неэпилептический приступ. Дифференциальная диагностика осложняется еще и тем, что сам врач редко видит приступ и вынужден довольствоваться неполным его описанием, данным родственниками или случайными свидетелями. Результаты лабораторных исследований при эпилепсии важны для исключения других возможных причин возникновения пароксизмального состояния. Электроэнцефалография (ЭЭГ) также не всегда позволяет однозначно подтвердить или исключить диагноз эпилепсии. Негативные результаты при записи рутинной межприступной ЭЭГ обнаруживаются у 50% пациентов с несомненным диагнозом эпилепсии. С другой стороны, хорошо известен факт широкой распространенности возраст-зависимых доброкачественных эпилептических разрядов на ЭЭГ в здоровой популяции. Если у пациента имеется серьезная семейная отягощенность по эпилепсии, несмотря на то что он сам здоров, то у него значительно увеличиваются шансы случайного и диагностически незначимого обнаружения эпилептических изменений на ЭЭГ.

Кроме того, в рекомендациях ILAE 2010 г. особо выделены острые симптоматические, т. е. клинически проявляющиеся, судороги, возникающие при системном повреждении и четко ассоциированные с документально подтвержденным временным повреждением мозга. При этом специфические повреждения мозга определяются как «события, возникающие в течение 1 нед после

инсульта, травматического повреждения мозга, аноксической энцефалопатии или интракраниальной операции; при манифестации субдуральной гематомы, активной инфекции центральной нервной системы (ЦНС) или активной фазы рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний» [3–5].

Термин «острые симптоматические судороги» ILAE предлагает использовать «при клинических проявлениях тяжелых метаболических нарушений (зафиксированных в течение 24 ч при проведении специфических биохимических или гематологических анализов), лекарственной или алкогольной интоксикации и отмене, а также при воздействии определенных проэпилептогенных препаратов» [4, 5].

Приступ, связанный с воздействием какого-либо преходящего фактора на нормальный головной мозг, не относят к эпилепсии. Термин «спровоцированный приступ» в определенных ситуациях можно считать синонимом терминов «реактивный приступ» и «острый симптоматический приступ». Не следует путать причину и провоцирующие факторы, так как некоторые состояния (причины) могут создавать длительную предпосылку к эпилептическим приступам.

Поскольку электролитные нарушения (по крайней мере, на ранних стадиях) не ассоциированы с морфологическими изменениями в ЦНС, неврологические симптомы обычно обратимы [3, 5, 8]. Однако судороги и электролитные нарушения сами по себе могут приводить к структурным повреждениям, что требует своевременного выявления этого метаболического дисбаланса и его коррекции, прежде чем повреждение ткани мозга станет необратимым.

Согласно исследованию S.D. Shorvon [9], связь между электролитными нарушениями и судорогами должна устанавливаться по 5 критериям:

1. *Совпадение по времени* — выявление электролитных нарушений, которые предшествуют судорогам.
2. *«Сильная» связь* — чем более выраженные различия в клинической картине наблюдаются при наличии/отсутствии электролитных нарушений, тем более вероятно наличие связи.
3. *Согласованность изменений* — обратимость судорог при восстановлении уровня электролитов.
4. *Биологический градиент* — данные о степени нарушений.
5. *Биологическая вероятность* — механизм возникновения судорог должен быть связан с электролитными нарушениями.

Разнообразные метаболические изменения являются причиной нарушения функции ЦНС, в том числе в виде судорожных приступов. Изменение трансмембранного градиента электролитов в нейронах напрямую или опосредованно приводит к нейрональной гипервозбудимости и синхронизации с последующим появлением патологических разрядов, которые «содействуют» формированию эпилептиформной активности [10].

Изменения уровня натрия и осмолярности могут приводить к энцефалопатии, заключающейся в депрессии нейрональной активности и проявляющейся головной болью, заторможенностью и летаргией, обычно сочетающимися с признаками возбудимости. Гиперкальциемия и гипермаг-

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

незииemia способствуют появлению нейрональной депрессии с энцефалопатией или нейрональной возбудимости. Гипокальциемия и гипомagneзиеmia приводят практически только к возбуждению ЦНС, клинически проявляющемуся в виде судорог, в то время как изменение уровня калия редко сопровождается клиническими симптомами со стороны ЦНС, кроме мышечной слабости, которая является при этом ведущим симптомом [8].

Приступы, возникающие у пациентов с нарушениями натриевого обмена, гипокальциемией, гипомagneзиемией, обычно генерализованные, тонико-клонические, но также могут быть фокальными [3, 8]. Быстро развивающиеся электролитные нарушения чаще приводят к судорожным приступам по сравнению с изменениями, которые развиваются постепенно. В литературе, посвященной данной проблеме, изменения уровней электролитов, при которых возникают судорожные приступы, разнятся.

При впервые возникших судорогах необходимо исследование биохимического анализа крови, включающего определение уровня натрия, кальция и магния [8, 11, 12].

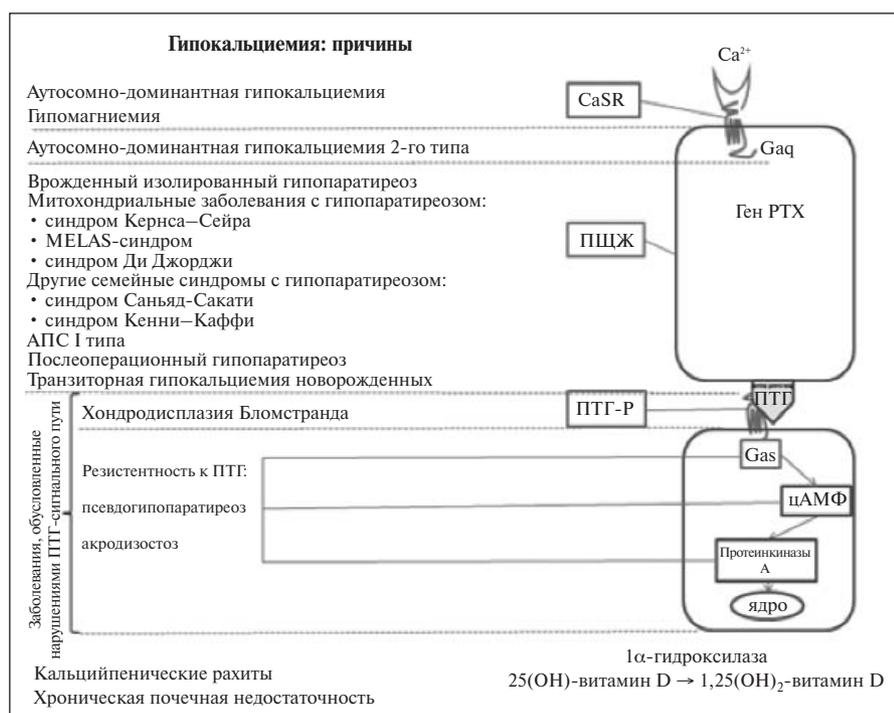
Этот диагностический алгоритм крайне важен у пожилых людей, так как 15–30% острых симптоматических судорог у таких пациентов возникает в связи с токсикометаболическими факторами [13]. При анализе 375 случаев эпилептического статуса у взрослых в 10% случаев метаболические нарушения являлись главной причиной судорог, а смертность у таких пациентов достигала 40% [13].

Острые судороги, вызванные электролитными нарушениями, могут возникать в любом возрасте, включая детский. Электролитные нарушения должны быть заподозрены в случаях, когда наблюдаются рвота, диарея, дегидратация и когда у ребенка не восстанавливается предшествую-

щий судорогам уровень сознания [14]. Несмотря на эти рекомендации, эпидемиологические данные показывают, что электролитные нарушения (в особенности гипонатриемия) являются частой причиной острых симптоматических афебрильных судорожных приступов у пациентов разного возраста [4–6, 8, 10, 15]. Учитывая доступность и низкую стоимость биохимических исследований, их следует назначать каждому пациенту с впервые возникшим судорожным приступом.

Электролитные нарушения могут приводить к диффузной дисфункции мозга, которая может быть оценена с помощью ЭЭГ. Наиболее значимым изменением на ЭЭГ при метаболических энцефалопатиях является замедление фонового коркового ритма. При проведении повторных ЭЭГ можно оценить постепенно прогрессирующую дезорганизацию основного ритма, а также нарушение реактивности при проведении фотостимуляции и других функциональных проб [11, 16]. Степень и тяжесть нарушений на ЭЭГ коррелируют с тяжестью энцефалопатии, с уровнем изменения баланса электролитов, а не с абсолютным уровнем отдельного электролита [17]. Тем не менее необходимо отметить, что ЭЭГ малоспецифична при определении этиологии энцефалопатии. При метаболических энцефалопатиях ЭЭГ-изменения обычно неспецифичны, включают в себя диффузное замедление, эпилептиформные разряды, перемежающуюся ритмичную медленноволновую активность, появление трехфазных волн, что обычно обратимо при устранении причин энцефалопатии [16, 18].

Одним из типов пароксизмальных состояний, особенно требующих проведения дифференциальной диагностики с эпилепсией, являются метаболические приступы на фоне снижения уровня кальция в крови (рис. 1).



**Рис. 1.** Причины гипокальциемии. CaSR – кальций-чувствительный рецептор, ПЩЖ – паращитовидные железы, цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

Гипокальциемия – потенциально жизнеугрожающее состояние в виде снижения уровня кальция в сыворотке крови. Нормальные значения – 2,1–2,6 ммоль/л; уровень ниже 2,1 ммоль/л определяется как гипокальциемия. Клинические проявления гипокальциемии могут широко варьировать – от асимптомных форм, выявленных при лабораторной диагностике, до угрожающих жизни метаболических нарушений.

Гипокальциемия встречается при ряде заболеваний, которые можно разделить на нарушения секреции или действия паратгормона (ПТГ); нарушения, связанные с обменом витамина D; патологию кальций-чувствительного рецептора. Более практичная классификация разделяет этиологию гипокальциемии по уровню ПТГ в сыворотке: низкий или не определяющийся; нормальный; повышенный (см. рис. 1).

Гипокальциемия с низким или не определяющимся уровнем ПТГ наблюдается при врожденном гипопаратиреозе, который может быть

как изолированным, так и ассоциированным с другими дефектами развития. Наиболее известный синдром, ассоциированный с врожденным гипопаратиреозом, — синдром Ди Джорджи (синдром дизэмбриогенеза 3–4-й жаберной дуги, врожденная аплазия тимуса и парашитовидных желез, синдром 22q11.2). Клинические проявления синдрома Ди Джорджи значительно варьируют, при этом наиболее постоянными являются гипопаратиреоз, кандидоз, гипокальциемические судороги в неонатальном периоде, иммунологическая недостаточность, черепно-лицевые дизморфии. Также низкий уровень ПТГ наблюдается при аутоиммунном полигландулярном синдроме 1-го типа (АПС-1) в сочетании с хроническим кожно-слизистым кандидозом, надпочечниковой недостаточностью, алопецией.

К более редким нозологиям, приводящим к гипокальциемическим судорогам, относятся:

- синдром Бараката, или HDR-синдром (hypoparathyroidism, deafness, renal anomalies — гипопаратиреоз, глухота, аномалии почек);
- HRD-синдром, включающий синдром Кенни–Каффи и синдром Саньяд–Сакати (hypoparathyroidism, growth and mental retardation, dysmorphic features — гипопаратиреоз, задержка роста и умственного развития, дизморфии);
- митохондриальная энцефалопатия, или MELAS-синдром (лактатацидоз, инсультоподобные состояния);
- синдром Кернса–Сейра (наружная офтальмоплегия, кардиомиопатия);
- гипомагниемия (нефрокальциноз с гиперкальциурией и гипермагнизурией, патология органа зрения).

Также к группе гипокальциемии с низким уровнем ПТГ относится приобретенный послеоперационный гипопаратиреоз — после операций на щитовидных железах и ПЩЖ. Значительно реже гипопаратиреоз может возникать у детей с талассемией вследствие частых гемотрансфузий и отложения железа в ПЩЖ и при болезни Вильсона–Коновалова из-за отложения в этих железах меди.

Гипокальциемия с нормальным уровнем ПТГ наблюдается при аутосомно-доминантной гипокальциемии, возникающей при мутации в гене кальций-чувствительного рецептора, клинической особенностью которой является гиперкальциурия.

Гипокальциемия с высоким уровнем ПТГ выявляется при псевдогипопаратиреозе (ПГП), который делится на: тип I (подтипы Ia, Ib, Ic) с нарушением как выработки цАМФ, так и экскреции фосфора; тип II — с нарушением только экскреции фосфора.

Пациенты с ПГП Ia имеют черты, присущие наследственной остеоидистрофии Олбрайта: ожирение, круглое лунообразное лицо, низкорослость, задержка психического развития, брахидактилия, подкожные кальцификаты, мутация в гене *GNAS*, также могут встречаться симптомы гипотиреоза, гипогонадизма и дефицита гормона роста. ПГП Ib характеризуется резистентностью к ПТГ без специфических черт остеоидистрофии Олбрайта. Тип Ic схож с типом Ia, однако у пациента не определяется мутация в гене *GNAS*.

Высокий уровень ПТГ отмечается при дефиците витамина D, в том числе при такой редкой причине гипокальциемии в неонатальном периоде, как инфантильный остеопетроз.

Симптомы гипокальциемии: парестезии (периоральной области, пальцев рук и ног), мышечные спазмы (которые могут прогрессировать до тетании), тремор и хорея (которые могут быть приняты за судороги), судороги (фокальные и генерализованные), ларингоспазм, стридор, апноэ, нарушения сердечного ритма — отражают, прежде всего, роль кальция в процессах нервно-мышечной проводимости.

Клинические проявления зависят от степени гипокальциемии и скорости ее развития. Характерными симптомами со стороны ЦНС являются изменение психического статуса и судороги [7, 19], а также гастроинтестинальные нарушения (колики) как проявление гипервозбудимости вагальной системы.

Судороги возникают у 20–25% пациентов с гипокальциемией и у 30–70% пациентов с гипопаратиреозом, часто в сочетании с тетанией, психическими нарушениями и снижением уровня кальция в крови [20, 21]. Типы гипокальциемических судорожных приступов различны: генерализованные тонико-клонические, фокальные моторные, реже — атипичные абсансы и гипомоторные приступы [7, 22]. Также описаны случаи бессудорожного эпилептического статуса при гипокальциемии [23].

К ранним изменениям на ЭЭГ, ассоциированным с гипокальциемией, относятся замедление фоновой биоэлектрической активности коры, увеличение индекса диффузной медленноволновой активности тета-дельта-диапазона, могут выявляться генерализованные эпилептиформные разряды комплексов острая — медленная волна [16], также могут регистрироваться билатеральные разряды комплексов пик — медленная волна частотой 3–4 Гц [24, 25].

При клинических наблюдениях было отмечено изменение длительности интервала  $Q-T$  на электрокардиограмме (ЭКГ) при длительно существующей гипокальциемии. Проведен сравнительный анализ величины интервала  $Q-T$ , уровня общего и ионизированного кальция в крови, уровня альбумина в трех группах детей с гипокальциемией (Pediatrics Imam Khomeini Hospital): 1-я группа — с однократными судорогами, 2-я — с повторными судорогами, 3-я — без судорог. Удлинение интервала  $Q-T$  было отмечено у 72% детей с повторными судорогами и только у 19% у детей без судорог. Кроме того, не было выявлено корреляции между длительностью интервала  $Q-T$  и уровнем общего кальция, но отмечена связь длительности интервала  $Q-T$  с уровнем ионизированного кальция [26].

Среди других причин, вызывающих гипокальциемические судороги, необходимо иметь в виду и семейную гипомагниемия в вторичной гипокальциемией. Магний является вторым по количеству внутриклеточным катионом, играющим существенную роль в функциях нервной, мышечной и сердечной тканей. Гипомагниемия может быть причиной гипокальциемии из-за ингибирования функции ПТГ и индукции резистентности его рецепторов. Нелеченая гипомагниемия может приводить к тетании, повторным судорогам, эпилептическому статусу

и жизнеугрожающей аритмии. Первичная гипомагниемия с вторичной гипокальциемией — редкое метаболическое заболевание с нарушением всасывания магния. Типична манифестация в неонатальный период с нервно-мышечного возбуждения и судорог, рефрактерных к антиконвульсантам.

Обсуждая проблему гипокальциемии, необходимо учитывать и ятрогенный фактор. Доказано, что отдельные ПЭП при длительном применении могут снижать уровень кальция в крови, что усложняет дифференциальную диагностику эпилептических и гипокальциемических судорог, особенно если терапия уже назначена.

Барбитураты (фенобарбитал, бензонал) являются активаторами ГАМК-ергической системы (усиливают эффект ГАМК), индукторами цитохрома P450 (2C19, 3A4,5,7), что при длительном применении может приводить к гипокальциемии и остеомалации. При лабораторных исследованиях выявляются снижение уровней кальция и фосфатов и повышение уровня щелочной фосфатазы, служащей маркером повреждения кости. Барбитураты усиливают метаболизм лекарственных средств, биотрансформирующихся в печени, снижая их эффект (непрямые антикоагулянты, глюкокортикоиды, препараты наперстянки, хлорамфеникол, метронидазол, доксициклин, трициклические антидепрессанты, эстрогены, салицилаты, парацетамол).

Препараты вальпроевой кислоты (ВК; конвулекс, депакин) являются ингибиторами ферментов системы цитохрома P450; ингибируя ГАМК-трансаминазу, они тормозят биотрансформацию ГАМК; блокируют натриевые и, в меньшей степени, кальциевые каналы Т-типа. Длительный (>1 года) прием препаратов такого типа может приводить к уменьшению минеральной плотности костей ( $\geq 0,1$  и  $< 1\%$ ), снижению уровня кальция, уменьшению активности остеобластов, повышению костной резорбции.

В исследовании В.В. Гузевой [27] показано снижение уровня ПТГ как у мальчиков, так и у девочек, получающих противоэпилептическую терапию (ПЭТ).

В литературе есть данные о дефиците витамина D у пациентов с эпилепсией [28]. Некоторые ПЭП связывали с негативным влиянием на состояние костей из-за

снижения концентрации витамина D в сыворотке. Позже были проведены исследования, которые изучали эффект добавления витамина D в терапию пациентам с эпилепсией, длительно получающих ПЭП. После курса витамина D фиксировались положительные изменения в маркерах обновления костной ткани; в 3 из 8 исследований было обнаружено значительное повышение уровня кальция в сыворотке; в 6 из 8 исследований отмечено снижение уровня щелочной фосфатазы; в 2 из 4 — обнаружилось значимое снижение уровня ПТГ. На основании этих наблюдений сделан вывод, что витамин D оказывает положительное влияние на состояние костей у пациентов с эпилепсией и его дополнительное назначение может потребоваться при назначении отдельных групп ПЭП. Одновременно была подчеркнута необходимость проведения дальнейших длительных исследований с назначением высоких доз витамина D с измерением плотности костной ткани.

Приводим несколько клинических наблюдений пациентов с гипокальциемией и эпилепсией, проходивших лечение на базе неврологического и эндокринологического отделений ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».

## Клиническое наблюдение №1

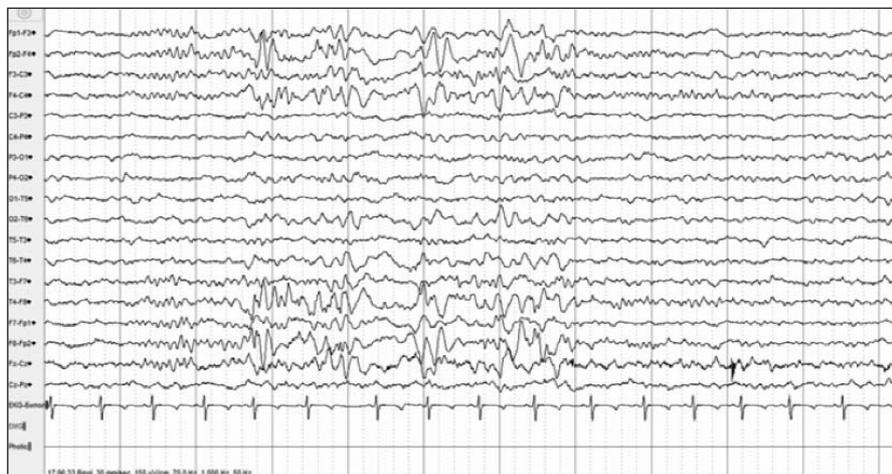
**Пациент Н.А., 5 лет (17.11.2011 г.р.).** От четвертой беременности, при рождении масса тела — 2500 г, рост — 47 см, перинатальный анамнез неизвестен (ребенок усыновлен).

Первоначально обратились к неврологу по поводу нарушений сна в виде ночных страхов. Было проведено видео-ЭЭГ-мониторирование сна (октябрь 2015 г.): зарегистрированы «повторные разряды диффузной генерализованной эпилептиформной активности». С учетом стрессовой ситуации в семье данные пароксизмы были расценены в рамках парасомний, ПЭТ не назначалась. В феврале 2016 г. впервые появились приступы в виде остановки произвольной деятельности, замедления речи, нарушения походки и координации движений, от 1 до 18 раз в сутки. В то же время мама стала отмечать папулезную сыпь на лице и туловище ребенка, исчезающую без использования антигистаминных препаратов.

ЭЭГ от 29.02.2016 г.: при проведении гипервентиляционной пробы зарегистрировано два тонических аутомоторных приступа длительностью 10–15 с, с регионарным началом в правой лобно-височной области.

Было рекомендовано начать противосудорожную терапию топираматом. Родителями пациентки принято решение воздержаться от ПЭТ. В марте 2016 г. возникли генерализованные тонико-клонические судорожные приступы.

Видео-ЭЭГ-мониторинг дневного сна от 24.03.2016 г.: во сне зарегистрировано два фокальных асимметричных тонических приступа с автоматизмами (длительностью 20 и 26 с соответственно) и один фокальный тонический приступ (длительностью до 1 мин) с переходом в фокальный клонический приступ с иктогенной зоной в правой лобной области (рис. 2, 3).



**Рис. 2.** Интериктальная ЭЭГ: периодическое регионарное тета-замедление в правой лобно-височной области в 1-й стадии сна

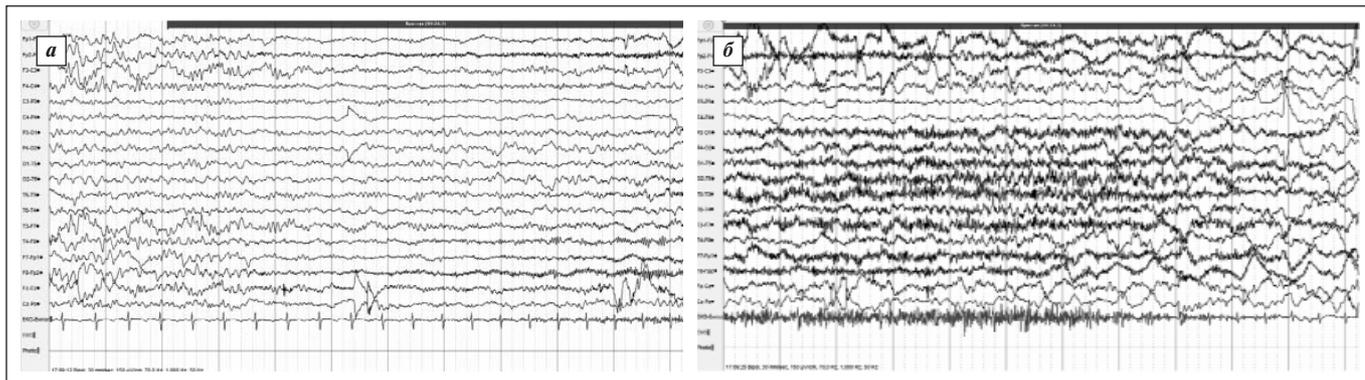


Рис. 3. а, б. Иctalная зона — правая лобная область: тета-замедление → ритмичная высокочастотная активность с быстрым диффузным распространением → диффузная ритмичная тета-активность

В неврологическом и психическом статусе отклонений выявлено не было. Психоречевое развитие соответствовало возрасту.

Было рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (рис. 4). По заключению — «фокальная корковая дисплазия (ФКД) полюса левой височной доли (?)». Рекомендовано повторное исследование в динамике.

Начато введение ВК пролонгированного действия в таблетках в дозе 25 мг/кг в сутки. В течение 1 мес отмечалась клиничко-терапевтическая ремиссия. Во время планового посещения невролога был зафиксирован приступ в виде нарушения сознания, снижения двигательной активности и аутомоторных аутоматизмов. Из-за возникновения побочных эффектов на фоне приема ВК (выраженная сонливость, тошнота, высокая концентрация ВК в крови) был назначен второй антиконвульсант — окскарбазепин — с одновременным снижением дозы ВК.

При плановом контрольном биохимическом исследовании крови выявлено:

19.04.2016 г.: ВК — 147 [50; 100] мкг/мл; калий — 5,3 [3,4; 4,7] ммоль/л; фосфор — 4,20 [1,45; 1,78] ммоль/л; кальций — 1,11 [2,20; 2,70] ммоль/л;

07.09.2016 г.: кальций ионизированный — 0,44 [1,03; 1,23] ммоль/л; кальций общий — 1,10 [2,20; 2,70] ммоль/л; фосфор — 4,02 [1,45; 1,78] ммоль/л; ПТГ — 0,60 [1,6; 6,9] пг/мл;

04.10.2016 г.: кальций ионизированный — 0,63 [1,03; 1,23] ммоль/л;

14.10.2016 г.: кальций ионизированный — 1,14 [1,03; 1,23] ммоль/л;

26.10.2016 г.: кальций ионизированный — 1,16 [1,03; 1,23] ммоль/л.

В связи с выявленными отклонениями в анализе крови пациентка консультирована эндокринологом (26.09.2016 г.), поставлен диагноз — гипопаратиреоз. В терапию были добавлены препараты кальция и витамин D<sub>3</sub>. С началом приема данных препаратов отмечена ремиссия по судорожным приступам. Приступы расценены как гипокальциемические

и постепенно под контролем видео-ЭЭГ-мониторирования полностью отменена противоэпилептическая терапия.

После установления диагноза гипопаратиреоза, на фоне еще продолжавшейся ПЭТ (начата отмена ПЭП), у пациентки однократно вновь возникло затяжное (15 мин) пароксизмальное состояние в виде нарушения сознания, аутоматизмов, тонического напряжения конечностей. Бригадой скорой медицинской помощи пациентка была госпитализирована с диагнозом «эпилептический приступ». После контакта лечащего невролога, постоянного наблюдающего девочку, с врачом приемного отделения (по телефону) были даны рекомендации по контролю уровня кальция в крови (0,6 [1,03; 1,23] ммоль/л). Пароксизм купировался внутривенным введением кальция.

Эндокринологом в Эндокринологическом научном центре (ЭНЦ) было рекомендовано генетическое исследование. Выявлена мутация гена AIRE на хромосоме 21q22.3, приводящая к развитию АПС-1.

АПС-1 является моногенным аутосомно-рецессивным заболеванием. Ген, различные мутации в котором приводят к развитию АПС-1, расположен на хромосоме 21 (21q22.3). Этот ген, получивший название AIRE (autoimmune regulator — аутоиммунный регулятор), кодирует белок AIRE, который, наиболее вероятно, является регулятором транскрипции. В основе патогенеза лежит аутоиммунная деструкция эндокринных желез. При АПС-1 с высокой частотой определяются антитела к ферментам надпочечникового стероидогенеза P450csc (20,22-десмолаза), P450c17 (17α-гидроксилаза) и P450c21 (21α-гидроксилаза), антитела против панкреатических β-клеток (к глутаматациддекарбоксилазе и L-аминоациддекарбоксилазе) и других тканей. АПС-1, являясь казуистически редкой патологией, чаще встречается в финской популяции, среди иранских евреев и сардинцев, что, вероятно, связано с длительной генетической изоляцией

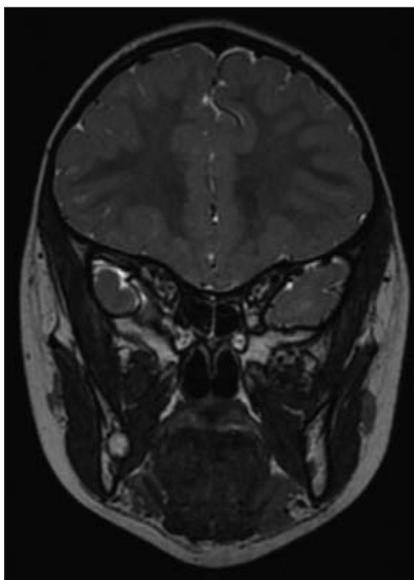


Рис. 4. ФКД полюса левой височной доли (?)

ванностью этих народов. Частота новых случаев в Финляндии составляет 1 на 25 тыс. населения. АПС-1 дебютирует в детском возрасте, несколько чаще встречается у мужчин. В большинстве случаев в качестве его первого проявления выступает слизисто-кожный кандидоз, развивающийся в первые 10 лет жизни, при этом наблюдается поражение слизистых оболочек полости рта, гениталий, а также кожи, ногтей, ногтевых валиков, ногтей. На фоне слизисто-кожного кандидоза у большинства пациентов развивается гипопаратиреоз. В среднем через 2 года после появления гипопаратиреоза развивается первичная хроническая надпочечниковая недостаточность, которая обычно протекает в латентной форме, без выраженной гиперпигментации кожи и слизистых оболочек. У 10–20% женщин с АПС-1 встречается первичный гипогонадизм, развивающийся в результате аутоиммунной деструкции яичников (аутоиммунный оофорит), клинически он проявляется первичной или вторичной аменореей. Нередко на первый план в клинической картине выходят аутоиммунные эндокринные заболевания (аутоиммунный гепатит с исходом в цирроз печени).

Повторное МРТ-исследование у пациентки не подтвердило наличие патологических изменений в веществе головного мозга.

Видео-ЭЭГ-мониторинг дневного сна (март и октябрь 2017 г.) – эпилептиформной активности не регистрируется. ПЭТ отменена полностью.

Таким образом, данной пациентке поставлен диагноз – аутоиммунный полигландулярный синдром, мутация гена *AIRE* на хромосоме 21q22.3, гипопаратиреоз, гипокальциемические судороги.

### Клиническое наблюдение №2

**Пациент М.А., 10 лет (01.07.2007 г.р.).** От первой беременности, протекавшей без особенностей, самостоятельных срочных родов. Двукратное обвитие пуповиной вокруг шеи. Масса тела – 3500 г, оценка по шкале Апгар – 2/2. Наблюдался неврологом по месту жительства с диагнозом: эпилепсия симптоматическая, фармакорезистентное течение. Детский церебральный паралич, спастический тетрапарез. Псевдобульбарный синдром. Грубая задержка психомоторного развития.

Дебют приступов – с 2 мес жизни.

Поступил в отделение педиатрии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» по поводу развившегося остро бронхита, затем переведен в отделение неврологии для коррекции ПЭТ. При поступлении получал карбамазепин 200 мг/сут и фенобарбитал 100 мг/сут. Со слов матери, на данной комбинации антиконвульсантов находится уже несколько лет. В неврологическом статусе выявлен спастический тетрапарез, при осмотре – «дистонические» атаки (эпизоды тонического напряжения в конечностях без нарушения сознания, иногда провоцируемые исследованием сухожильных рефлексов; рис. 5).

Фармакологический анамнез (со слов матери): паглюферал – агграва-

ция, топирамат – без эффекта, ВК – аггравация, леветир-ацетам, фенитоин – без эффекта.

МРТ головного мозга от 24.12.2013 г.: МР-картина выраженной внутренней гидроцефалии. Вентрикуломегалия. Мультикистозная энцефаломалия головного мозга.

ЭЭГ от 07.04.2017 г.: диффузные изменения биоэлектрической активности коры головного мозга. Замедление основного ритма до 4–6 Гц. В ходе исследования зарегистрирована эпилептиформная активность в виде заднепроекционных разрядов пиков, острых волн, комплексов пик – медленная волна, комплексов острая – медленная волна, а также регионарные разряды в правой и левой затылочной областях независимо.

По данным биохимического анализа крови: от 07.03.2017 г.: калий – 3,4 [3,5; 5,5] ммоль/л, натрий – 138 [135; 150] ммоль/л, кальций ионизированный – 0,78 [1,10; 1,25] ммоль/л, кальций общий – 1,68 [2,20; 2,70] ммоль/л, фосфор неорганический – 0,82 [1,29; 2,26] ммоль/л, щелочная фосфатаза – 705 [51; 332] Ед/л.

По данным биохимического анализа мочи: натрий в суточной моче – 79,2 [150,0; 250,0] ммоль/сут, хлориды в суточной моче – 99,00 [110,00; 250,00] ммоль/сут, кальций в моче – 1,14 ммоль/л, кальций в суточной моче – 1,25 [1,50; 4,00] ммоль/сут.

Консультация нефролога: рекомендованы коррекция дозы витамина D, при возможности – коррекция дозы фенобарбитала».

Консультация эндокринолога: диагноз – витамин D-зависимый рахит. Рекомендованы контроль кальция и фосфора, паратормона, прием витамина D и препаратов кальция.

Пациенту была постепенно снижена доза фенобарбитала с одновременным наращиванием дозы карбамазепина. На фоне приема витамина D и препаратов кальция уменьшилось количество дистонических атак.

Таким образом, у пациента с симптоматической эпилепсией, детским церебральным параличом, спастическим тетрапарезом, псевдобульбарным синдромом, грубой задержкой психомоторного развития также имел место и витамин D-зависимый рахит, который приводил к нарушению фосфорно-кальциевого обмена. Несмотря на то что карбамазепин влияет на обмен ионизированного кальция, перевод пациента на один ПЭП существенно улучшил клинический эффект проводимой терапии. В перспективе – замена карбамазепина на леветирацетам, учитывая отсутствие его фармакокинетического влияния на ионизированный кальций. Данное метаболическое состояние необходимо учитывать при выборе ПЭП, поскольку гипокальциемия может влиять на возбудимость мышц и приводить к усилению «тонических» приступов.



Рис. 5. Тоническое отведение глаз вправо во время приступа

### Клиническое наблюдение №3

**Пациент Н.Р., 13 лет (09.01.2004 г.р.).** От первой беременности, протекавшей с токсикозом в первой половине, срочных оперативных родов (первичная слабость родовой дея-

тельности). Масса тела — 3480 г, рост — 53 см. Оценка по шкале Ангар — 8/8 баллов. Психомоторное развитие до года соответствовало возрасту.

С февраля 2017 г. у ребенка появились жалобы на головную боль. 08.05.2017 г. впервые возникло пароксизмальное состояние: на фоне полного здоровья во время игры в футбол «иллюзорное состояние» («увидел человека?»), упал назад, тоническое напряжение нижних конечностей, фиксация взгляда, нарушение сознания. Длительность данного пароксизма — до 40 с, после этого наблюдалась повышенная потливость, самочувствие не нарушено, до дома дошел самостоятельно, приступ амнезировал. На следующий день повторно возникло пароксизмальное состояние в виде тонического напряжения нижних конечностей без нарушения сознания. Ребенок был экстренно госпитализирован.

При проведении биохимического анализа крови выявлено: кальций ионизированный — 0,75 ммоль/л (от 07.06.2017 г.); 0,69 ммоль/л (от 13.06.2017 г.), кальций общий (от 07.06.2017 г.) — 1,60 ммоль/л, фосфор — 3,50 ммоль/л.

Гормональный профиль (30.05.2017 г.): тиреотропный гормон — 2,11 мЕ/л, Т4св. — 15,31 нмоль/л, ПТГ — 492,50 [73; 407] пг/мл, фолликулостимулирующий гормон — 4,66 мЕд/л, лютеинизирующий гормон — 3,64 мЕд/мл, пролактин — 58,88 мЕд/л, антитела к тиреоглобулину — 0,93 Ед/мл, антитела к тиреопероксидазе — 0,24 Ед/мл.

На ЭЭГ зарегистрирована фотопароксизмальная реакция (Waltz IV). При проведении повторных ЭЭГ бодрствования эпилептиформная активность не фиксировалась.

По месту жительства рекомендован прием ВК пролонгированного действия.

По данным МРТ головного мозга (ЭНЦ) — «признаки синдрома Фара (кальцинаты)».

По данным КТ шеи (ЭНЦ) — «нельзя исключить наличие увеличенных паращитовидных желез справа на уровне щитовидной железы».

Учитывая данные инструментальных и лабораторных обследований, установлен диагноз: ПГТ. Назначены альфа-D<sub>3</sub>, карбонат кальция, а также ПЭП (депакин хроно).

В июле 2017 г. пациент поступил в ЭНЦ для уточнения диагноза и коррекции терапии. Для решения вопроса о необходимости продолжения ПЭТ консультирован в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», где была рекомендована постепенная отмена ПЭП с последующим контролем ЭЭГ.

В настоящее время, после коррекции уровня кальция и отмены ПЭП (в течение 7 мес), приступов не отмечалось, на электроэнцефалограмме патологических изменений биоэлектрической активности не зарегистрировано. Мальчик профессионально занимается плаванием.

## Обсуждение

Диагностика различных пароксизмальных состояний является сложной задачей для неврологов, особенно в педиатрической практике. Часто у детей впервые возникшие судороги требуют проведения широкого диагностического поиска для исключения возможной соматической причины, особенно при острых симптоматических судорогах.

У детей и подростков клинические проявления судорог не позволяют однозначно исключить их метаболический характер. При метаболических судорогах в педиатрической практике на электроэнцефалограмме могут регистрироваться эпилептиформные изменения, что в некоторых

случаях может приводить к гипердиагностике эпилепсии и необоснованному назначению ПЭТ, без продолжения необходимого дообследования для установления возможной этиологии судорог.

Кроме того, при выборе ПЭП необходимо руководствоваться не только типом судорог, эпилептическим синдромом, но и учитывать сопутствующий соматический статус пациента и имеющиеся метаболические нарушения.

Нами предпринята попытка продемонстрировать на представленных примерах сложности ведения пациентов с эпилепсией в нейропедиатрии. В первом примере трудность заключалась в том, что клиническая картина приступов была «типично эпилептическая», при этом зафиксированные при видео-ЭЭГ-мониторировании приступы сопровождалась появлением эпилептиформной активности. Отсутствие же эффекта от проводимой ПЭТ связывалось со структурными изменениями на МРТ головного мозга (позже не подтвердившимися). Следует отметить, что гипокальциемия была выявлена случайно, при контрольном проведении биохимического анализа крови! Позднее гипокальциемический характер приступов был подтвержден купированием пароксизмального состояния внутривенным введением глюконата кальция, а не приемом диазепама.

В другом представленном клиническом примере важным является подход к терапии у пациента с тяжелым поражением головного мозга и эпилепсией. В этом случае коррекция ПЭТ с учетом ее влияния на уровень кальция в крови позволила несколько улучшить состояние пациента, уменьшив «гипокальциемический» компонент приступов.

Последний клинический пример наиболее показателен как случай необоснованного назначения ПЭП уже на первом этапе поступления в стационар. Гипокальциемия была выявлена при первичном обследовании по месту жительства, несмотря на это была начата ПЭТ. В данном примере видно, как некорректная трактовка ЭЭГ (фотопароксизмальная реакция была расценена как «эпилептическая») послужила причиной постановки диагноза «эпилепсия» и назначения противосудорожной терапии.

Таким образом, эпилепсия и пароксизмальные состояния у детей и подростков представляют собой сложную диагностическую задачу. При возникновении первого приступа необходимо включать в алгоритм обследования лабораторные показатели для исключения метаболических судорог. Полноценное исследование метаболического статуса поможет избежать неправильного диагноза «эпилепсия» или позволят оптимизировать выбор антиконвульсанта, оказывающего наименьшее влияние на уровень электролитов в крови.

Алгоритм ведения детей и подростков с эпилепсией, получающих ПЭТ, должен включать диспансерное наблюдение с исследованием клинико-биохимических лабораторных показателей (в том числе уровня кальция) не реже одного раза в 6 мес, ЭКГ. Рекомендуются также исследование гормонального профиля перед лечением и в динамике. Необходимо рассмотреть вопрос о назначении витамина D детям и подросткам, получающим ПЭП. Во всех случаях выявленной гипокальциемии необходим анализ ее причин, включая, помимо прочего, возможные генетические синдромы (полигландулярный синдром и др.).

1. Петрухин АС, редактор. Эпилептология детского возраста: Руководство для врачей. Москва: Медицина; 2000. 624 с. [Petrukhin AS, editor. *Epileptologiya detskogo vozrasta: Rukovodstvo dlya vrachey* [Epileptology of childhood: A guide for doctors]. Moscow: Meditsina; 2000. 624 p. (In Russ.).]
2. Мухин КЮ, Миронов МБ, Петрухин АС. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. Москва: Системные решения; 2014 [Mukhin KYu, Mironov MB, Petrukhin AS. *Epilepticheskie sindromy. Diagnostika i terapiya. Rukovodstvo dlya vrachey* [Epileptic syndromes. Diagnosis and therapy. A guide for doctors]. Moscow: Sistemnye resheniya; 2014 (In Russ.).]
3. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Москва: Медицина; 2010. 720 с. [Karlov VA. *Epilepsiya u detey i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin* [Epilepsy in children and adults, women and men]. Moscow: Meditsina; 2010. 720 p. (In Russ.).]
4. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010;51:671-5. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x
5. Власов ПН. Дифференциальная диагностика основных пароксизмальных состояний в практике невролога и терапевта. Фарматека. 2008;5(159):91-4 [Vlasov PN. Differential diagnosis of the main paroxysmal conditions in the practice of a neurologist and therapist. *Farmateka*. 2008;5(159):91-4 (In Russ.).]
6. Белоусова ЕД, Ермакова АЮ, редакторы. Дифференциальный диагноз эпилепсии. Москва: Пульс; 2007. 364 с. [Belousova ED, Ermakova AYu, editors. *Differentsial'nyy diagnoz epilepsii* [Differential diagnosis of epilepsy]. Moscow: Pul's; 2007. 364 p. (In Russ.).]
7. Venbadis SR. Errors in EEGs and the misdiagnosis of epilepsy: Importance, causes, consequences, and proposed remedies. *Epilepsy Behavior*. 2007;11(3):257-62. doi: 10.1016/j.yebeh.2007.05.013
8. Castilla-Guerra L, del Carmen Fernandez-Moreno M, Lopez-Chozas JM, Fernandez-Bolanos R. Electrolytes disturbances and seizures. *Epilepsia* 2006;47(12):1990-8.
9. Shorvon SD. Introduction to the concept of symptomatic epilepsy. In: Shorvon SD, Andermann F, Guerrini R, editors. *The Causes of Epilepsy: Common and Uncommon Causes in Adults and Children*. Cambridge: Cambridge University Press; 2011. P. 113-7.
10. Schwartzkroin PA, Baraban SC, Hochman DW. Osmolarity, ionic flux, and changes in brain excitability. *Epilepsy Res*. 1998;32:275-85. doi: 10.1016/S0920-1211(98)00058-8
11. Browne TR, Holmes GL. Epilepsy. *N Engl J Med*. 2001;344:1145-51. doi: 10.1056/NEJM200104123441507
12. Oguni H. Diagnosis and treatment of epilepsy. *Epilepsia*. 2004;45(Suppl 8):13-6. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.458003.x
13. LaRoche SM, Helmers SL. Epilepsy in the elderly. *Neurologist*. 2003;9:241-9. doi: 10.1097/01.nrl.0000087719.64343.be
14. Hirtz D, Ashwal S, Berg A, et al. Practice parameter: evaluating a first nonfebrile seizure in children: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology, The Child Neurology Society, and The American Epilepsy Society. *Neurology*. 2000;55:616-23. doi: 10.1212/WNL.55.5.616
15. Kunze K. Metabolic encephalopathies. *J Neurol*. 2002;249:1150-9. doi: 10.1007/s00415-002-0869-z
16. Kaplan PW. The EEG in metabolic encephalopathy and coma. *J Clin Neurophysiol*. 2004;21:307-18.
17. Smith SJ. EEG in neurological conditions other than epilepsy: when does it help, what does it add? *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2005;76(Suppl 2):ii8-ii12. doi: 10.1136/jnnp.2005.068486
18. Lin CC. EEG manifestations in metabolic encephalopathy. *Acta Neurol Taiwan*. 2005;14:151-61.
19. Victor M, Ropper AH. Adams and Victor's principles of neurology. 7<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
20. Messing RO, Simon RP. Seizures as manifestation of systemic disease. *Neurol Clin*. 1986;4:563-84.
21. Gupta MM. Medical emergencies associated with disorders of calcium homeostasis. *J Assoc Phys Ind*. 1989;37:629-31.
22. Mrowka M, Knabe S, Klinge H, et al. Hypocalcemic generalized seizures as manifestation of iatrogenic hypoparathyroidism months to years after thyroid surgery. *Epilept Disord*. 2004;6:85-7.
23. Kline CA, Esekogwu VI, Henderson SO, Newton KI. Nonconvulsive status epilepticus in a patient with hypocalcemia. *J Emerg Med*. 1998;16:715-8. doi: 10.1016/S0736-4679(98)00089-4
24. Kossoff EH, Silvia MT, Marel A, et al. Neonatal hypocalcemic seizures: case report and literature review. *J Child Neurol*. 2002;7:236-9. doi: 10.1177/088307380201700319
25. Bellazzini MA, Howes DS. Pediatric hypocalcemic seizures: a case of rickets. *J Emerg Med*. 2005;28:161-4.
26. Keihani Douste Z, Haghi Ashtiani MT, Shariat M, Tehrani F. Comparative Evaluation of Corrected QT and Ionized Calcium in Children. *Acta Med Iran*. 2015;53(9):579-81.
27. Гузева ВВ. Подростковая эпилепсия: клинко-электрофизиологические, гормональные и терапевтические особенности. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Санкт-Петербург; 2014 [Guzeva VV. *Podrostkovaya epilepsiya: kliniko-elektrofiziologicheskie, gormonal'nye i terapevticheskie osobennosti* [Teenage epilepsy: clinical and electrophysiological, hormonal and therapeutic features. Author's abstract. diss. ...Doct. Med. Sci.]. St. Petersburg; 2014 (In Russ.).]
28. Harijan P, Khan A, Hussain N. Vitamin D deficiency in children with epilepsy: Do we need to detect and treat it? *J Pediatr Neurosci*. 2013 Jan;8(1):5-10. doi: 10.4103/1817-1745.111413

Поступила 04.04.2018

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.