# Эпилептический статус у детей. Клиническая лекция

**В.М. Фролова, к.м.н. А.С. Котов, к.п.н. К.В. Фирсов**

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

**РЕЗЮМЕ**

*Эпилептический статус (ЭС) характеризуется продолжительными или неоднократными приступами/эпизодами без возврата к состоянию нормы для данного пациента. Приступ/припадок должен длиться не менее 30 мин, либо в этот период времени должно быть несколько припадков без восстановления функций между ними в течение более чем 30 мин. Наиболее высока частота ЭС в неонатальном периоде, затем она снижается в течение приблизительно 5 лет. У лиц в возрасте от 5 до 40 лет эпизоды ЭС относительно редки. ЭС требует проведения экстренных лечебно-диагностических мероприятий, направленных на стабилизацию жизненно важных функций, диагностику первопричины ЭС и скорейшую разработку тактики купирования как клинических, так и видимых на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) проявлений приступа. Первой линией терапии ЭС являются бензодиазепины. Многие пациенты нуждаются в дальнейшем применении фентанила, вальпроевой кислоты, фенобарбитала или леветирацетама. Если использование бензодиазепинов и дополнительных препаратов не позволяет прервать приступ, у пациента диагностируют рефрактерный ЭС. В этом случае необходимо введение пациента в медикаментозную кому, чтобы прервать ЭС. Период пребывания в коме дает возможность ввести дополнительные препараты и определить причины приступа, что потребует специального лечения.*

**Ключевые слова:** *эпилепсия, эпилептический статус, дети, экстренное вмешательство, неотложное вмешательство, рефрактерный, медикаментозная кома.*

**Для цитирования:** *Фролова В.М., Котов А.С., Фирсов К.В. Эпилептический статус у детей. Клиническая лекция. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;5:37–40.*

**ABSTRACT**

**Status epilepticus in children. Clinical lecture**

**V.M. Frolova, A.S. Kotov, K.V. Firsov**

*Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky*

*Status epilepticus (SE) is characterized by prolonged or repeated seizures\episodes without returning to the normal patient state. Seizure/episode can last at least 30 minutes, otherwise, there can be several seizures without restoring functions between them for more than 30 minutes. The highest SE frequency is in the neonatal period, then it decreases for about five years. In persons aged 5 to 40 years, SE episodes are relatively rare. SE requires emergency treatment and diagnostic measures aimed at stabilizing vital functions, root cause diagnosis and early determination of a treatment tactics for both clinical and electroencephalogram (EEG) episode manifestations. The SE therapy first-line drugs are benzodiazepines. Many patients need further prescription with fentanyl, valproic acid, phenobarbital or levetiracetam. If benzodiazepines and additional drugs administration do not let interrupting the episode, the patient is diagnosed with refractory SE. In this case, it is necessary to put the patient into the medically induced coma in order to interrupt SE. The period in a coma makes it possible to add additional drugs and determine the episode causes, requiring special treatment.*

**Keywords:** *epilepsy, epileptic, status, children, emergency intervention, urgent intervention, refractory, medically induced coma.*

**For citation:** *Frolova V.M., Kotov A.S., Firsov K.V. Status epilepticus in children. Clinical lecture. RMJ. Medical Review. 2019;5:37–40.*

## Введение

Эпилептический статус (ЭС) характеризуется продолжительными или неоднократными приступами/эпизодами без возврата к состоянию нормы для данного пациента. ЭС часто встречается в педиатрической практике, им страдают 18–23 из 100 тыс. детей в год, смертность достигает 2–7% [1]. Лечебные мероприятия включают введение противосудорожных препаратов, определение и устранение факторов, провоцирующих ЭС, а также предотвращение возможных осложнений.

## Определение и классификация ЭС

Исторически ЭС определялся как «состояние, характеризуемое эпилептическим припадком/приступом, достаточно продолжительным или повторяющимся с достаточно короткими интервалами, чтобы вызвать неизменяемое и устойчивое эпилептическое состояние» [2]. Данное определение было дополнено Международной лигой борьбы с эпилепсией, которая постановила, что приступ/припадок должен длиться не менее 30 мин, либо в этот период времени должно быть несколько припадков без восстановления функций между ними в течение более чем 30 мин [3].

Первые 5 мин приступа называют предварительным/продромальным (prodromal) периодом, или начальным (incipient) ЭС [4]. Дальнейшая активность в период приступа подразделяется на ранний ЭС (5–30 мин), установившийся ЭС (больше 30 мин) и рефрактерный ЭС. Экстренное вмешательство соответствует временным определениям раннего ЭС, а неотложное — установившемуся ЭС. При ЭС развиваются патофизиологические изменения,

обусловливающие резистентность к противосудорожным препаратам. У детей с первичным приступом длительностью более 5–10 мин очень мала вероятность прекращения приступа без медикаментозного вмешательства [5].

## Эпидемиология

У детей наиболее высока частота ЭС в неонатальном периоде, затем она снижается в течение приблизительно 5 лет. Заболеваемость ЭС составляет от 10,3 до 61 на 100 тыс. человек. Она максимальна у детей первого года жизни и составляет 135–165 на 100 тыс. населения [6]. Несмотря на то, что эпизоды ЭС у детей случаются чаще, чем у взрослых, смертность вследствие ЭС у детей ниже, чем у взрослых, и составляет 3% [1, 7]. Наиболее часто ЭС развивается у детей с острыми или хроническими неврологическими заболеваниями. У лиц в возрасте от 5 до 40 лет эпизоды ЭС относительно редки [8].

## Экстренные лечебно-диагностические мероприятия при ЭС

При ЭС проводятся экстренные мероприятия, направленные на стабилизацию жизненно важных функций пациента при одновременном определении причин приступа и возможных осложнений. Шаги, которые должны быть предприняты в первые 5 мин, включают обеспечение проходимости дыхательных путей, оценку адекватности вентиляции легких и перфузии/кровоснабжения (оценку жизненно важных функций), установку внутривенного порта (катетера) в периферическую вену, определение уровня глюкозы крови глюкометром, отбор образцов крови для общего и биохимического анализов, определения кислотно-щелочного статуса, концентраций электролитов и противосудорожных препаратов. Как только установлен внутривенный порт/катетер, начинают введение препаратов экстренной помощи — бензодиазепинов. Если не удается ввести препарат внутривенно, следует использовать другие пути введения: внутримышечный, ректальный, буккальный или назальный.

## Диагностика причин ЭС

Следует как можно быстрее выявить поддающиеся коррекции причины ЭС, такие как гипогликемия, гипокальциемия, гипонатриемия или гипомагниемия. Гипертермия и гипергликемия также требуют пристального внимания, т. к. часто ассоциируются с неблагоприятным исходом при некоторых типах неврологических заболеваний, которые могут вызвать ЭС. Некоторым пациентам могут потребоваться дополнительные инструментальные и лабораторные исследования: люмбальная пункция, нейровизуализация, определение показателей функции печени, коагулограмма, скрининг сыворотки крови или мочи на наличие лекарственных препаратов, скрининг на врожденные нарушения обмена веществ. Все эти исследования рекомендуется выполнить в течение первого часа. Некоторым пациентам может также потребоваться выполнение анализов для выявления редких причин ЭС (определение специфических антител, выявление РНК вируса методом ПЦР для диагностики вирусного энцефалита, анализ крови на аутоантитела).

Мониторинг электроэнцефалограммы (ЭЭГ) должен быть начат на 15–60 мин от начала приступа, чтобы оценить состояние неконвульсивного ЭС у пациентов, которые не возвращаются к нормальным показателям в течение 10 мин после прекращения конвульсий или в течение 60 мин у пациентов, когда можно подозревать наличие продолжающегося приступа. В дальнейшем следует продолжать мониторинг в течение 48 ч у пациентов с серьезной энцефалопатией, чтобы определить неконвульсивный ЭС; а также у пациентов в коме, пациентов с кровоизлиянием в мозг любого типа, с эпилептиформными изменениями на рутинной ЭЭГ или у пациентов, чье измененное психическое состояние может быть вызвано неконвульсивным приступом. Продолжительный ЭЭГ-мониторинг показан всем детям после конвульсивного ЭС с устойчивыми изменениями психического состояния [9].

Пациентам с первичным ЭС необходима нейровизуализация, которая должна проводиться после того, как состояние пациента стабилизировано и ЭС взят под контроль [10]. Необходимость и время проведения нейровизуализации определяются лечащим врачом. При травме, наличии онкологического заболевания или невыясненной этиологии ЭС процедура должна рассматриваться как срочная. Как правило, вначале выполняют КТ, т. к. исследование более доступно и не всегда требует седации даже самых маленьких пациентов. Если после проведения КТ этиологию ЭС определить не удается, то необходимо рассмотреть возможность выполнения МРТ. Первичная оценка состояния всех пациентов с ЭС инфекционной этиологии включает проведение люмбальной пункции с клиническим и биохимическим анализом ликвора, определением наличия вируса герпеса методом ПЦР. Визуализацию необходимо проводить прежде, чем выполнять спинномозговую пункцию, особенно если у пациентов ослаблен иммунитет, установлен шунт, диагностированы отек зрительного нерва или очаговая неврологическая симптоматика [11].

Наличие аутоиммунного энцефалита следует заподозрить при необъяснимом плеоцитозе спинномозговой жидкости или повышении уровня белка, наличии воспаления, недавно проявившихся симптомах, на основании которых можно заподозрить онкологическое заболевание, или в том случае, когда ЭС возникает как часть подострого неврологического дегенеративного расстройства. В таких случаях дальнейшее обследование должно включать исследование спинномозговой жидкости на содержание олигоклональных IgG, скорость синтеза и индекс IgG для оценки интратекального синтеза антител. Исследование спинномозговой жидкости на наличие аутоантител дает более точные результаты, чем анализ сыворотки [12]. В случаях, когда этиология эпилепсии или ЭС не идентифицирована, необходимо рассмотреть возможность проведения генетического анализа, несмотря на то, что его выполнение требует довольно много времени, а лечение следует начинать еще до получения результатов.

## Лечение ЭС

Бензодиазепины остаются терапией экстренной ситуации, или терапией 1-й линии. Предпочтительно их внутривенное введение. Также существуют детальные инструкции по буккальному, интраназальному, внутримышечному

и ректальному введению бензодиазепинов, если внутривенное вливание невозможно. Внутривенное введение лоразепама или диазепама эффективно купирует приступы, длящиеся минимум 5 мин **(уровень доказательности А).** Введение диазепама ректально, мидазолама внутримышечно, интраназально или буккально также эффективно для купирования приступов, длящихся минимум 5 мин **(уровень доказательности В)** [13].

Существуют 3 эквивалентные опции для терапии первой линии: лоразепам в дозе 0,1 мг/кг внутривенно (при необходимости возможно разовое повторное введение); диазепам в дозе 0,15–0,2 мг/кг внутривенно (при необходимости возможно разовое повторное введение); мидазолам в дозе 10 мг (для пациентов с массой тела более 40 кг) или 5 мг (для пациентов с массой тела 13–40 кг) внутримышечно однократно.

Угнетение дыхания является самым частым осложнением при медикаментозной терапии приступа. Оно не связано со способом введения и проявляется одинаково при введении мидазолама, лоразепама и диазепама. Если приступ не прекращается в течение 5–10 мин после введения бензодиазепинов, нужно ввести вторую дозу препарата. Однако следует проявить осторожность и выяснить, не вводились ли бензодиазепины на догоспитальном этапе, поскольку превышение дозы увеличивает риск угнетения дыхания.

Вторая линия медикаментозной терапии называется «срочной», «терапией второй фазы». По данным опросов неврологов [14], фенитоин или фосфенитоин остаются наиболее часто используемыми препаратами, если ЭС не купируется после введения бензодиазепина. Вальпроевая кислота является препаратом для экстренной, срочной терапии, а также применяется при рефрактерном ЭС. Вальпроевую кислоту вводят внутривенно в дозе 20–40 мг/кг. При внутривенном введении побочные эффекты развиваются нечасто. К ним относятся гипотензия, тромбоцитопения, панцитопения, нарушение функции тромбоцитов, реакция повышенной чувствительности, панкреатит и повышенное содержание свободных ионов аммония в плазме крови. Вальпроевая кислота является индуктором микросомальных ферментов печени, поэтому ее назначение может привести к снижению уровня других препаратов в крови.

Фенобарбитал является препаратом экстренной, срочной и рефрактерной терапии ЭС. Стандартная доза для внутривенного введения составляет 20 мг/кг. При необходимости можно ввести дополнительно 5–10 мг/кг. Препарат обладает седативным эффектом и может вызвать угнетение дыхания или гипотензию. Фенобарбитал также является индуктором микросомальных ферментов печени, следовательно его использование может вызывать снижение плазменных уровней других лекарственных препаратов.

Леветирацетам — еще один препарат противосудорожного действия, который рассматривается как препарат срочной терапии. В последнее время он более широко используется для раннего лечения ЭС, т. к. его легко дозировать, и он мало взаимодействует с другими препаратами. У некоторых пациентов приступы прекращаются при внутривенном введении нагрузочной дозы 20–60 мг/кг [15]. Общество американских эпилептологов рекомендует 6 мг/кг как первоначальную нагрузочную дозу [13]. Детям с нарушением функции почек нужно подбирать дозировку препарата более тщательно.

## Рефрактерный ЭС

ЭС считается рефрактерным, если не купируется введением противосудорожных препаратов 1-й и 2-й линии (вне зависимости от времени, которое прошло от начала приступа). Рефрактерный ЭС определяется у приблизительно 10–40% детей с ЭС [16].

У некоторых пациентов рефрактерный ЭС может продолжаться в течение многих недель или месяцев, несмотря на лечение различными препаратами. Такое состояние называется «злокачественный рефрактерный ЭС» [17], или «суперрефрактерный ЭС» [18]. Суперрефрактерный ЭС имеет в литературе разные названия: «*de novo* криптогенный рефрактерный мультифокальный ЭС» [19], «первичный рефрактерный ЭС» [20], «фебрильный инфекционный эписиндром» [21]. Зачастую разные диагнозы ставят в идентичных клинических случаях, когда рефрактерный ЭС появляется у прежде здорового человека без явных причин. Такая экстремально рефрактерная форма ЭС часто ассоциируется с инфекциями, воспалением, молодым возрастом, отсутствием проблем со здоровьем в прошлом и высокой смертностью.

Лечение рефрактерного ЭС включает назначение дополнительных противосудорожных препаратов [22], таких как фенитоин, фосфенитоин, фенобарбитал, вальпроевая кислота или леветирацетам; введение пациента в медикаментозную кому. Дополнительные методы медикаментозного контроля (фенитоин, фенобарбитал, вальпроат натрия или леветирацетам) имеет смысл применять, если они не применялись ранее, если приступ прерывается и показывает тенденцию к урежению, а также требуется транспортировка пациента или стабилизация перед проведением длительной инфузионной терапии. Пациенты, которым длительно внутривенно вводят противосудорожные препараты или анестетики, нуждаются в тщательном наблюдении и мониторинге жизненно важных функций, поскольку возможно развитие дыхательной недостаточности, гипотензии, лактат-ацидоза, анемии, тромбоцитопении, нарушения терморегуляции, функций внутренних органов (почек, печени). Пациентам, находящимся в медикаментозной коме, проводится искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Необходим надежный сосудистый доступ (катетеризация периферической и/или центральной вены), поскольку при развитии гипотензии требуется немедленное проведение инфузионной терапии и введение вазопрессоров и инотропных препаратов для коррекции системной гемодинамики. Важно помнить о риске развития вторичных инфекций из-за наличия у пациентов венозных, уретральных катетеров, эндотрахеальной трубки.

Считается, что пациент должен пребывать в медикаментозной коме 24 ч [22]. Медикаментозную кому можно рассматривать лишь как период времени, в течение которого нужно проводить терапию тяжелых осложнений ЭС и начинать лечение антиэпилептическими препаратами.

## Заключение

ЭС — распространенное неврологическое состояние у детей. Лечение требует одновременных реанимационных и стабилизирующих мероприятий, диагностирования первопричины и скорейшего определения плана лечения как клинических, так и видимых на ЭЭГ проявлений при-

ступа. Первой линией терапии ЭС является своевременное применение бензодиазепина, но многие пациенты нуждаются в дальнейшем лечении с использованием фентанила, вальпроевой кислоты, фенобарбитала или леветирацетама. Если бензодиазепины и применение дополнительных препаратов не позволяют прервать приступ, у пациента диагностируют рефрактерный ЭС. В этом случае необходимо срочное введение в медикаментозную кому, чтобы прервать ЭС. Период пребывания в коме дает возможность ввести дополнительные препараты и определить причины приступа, для устранения которого потребуется специальное лечение.

### *Литература*

1. Chin R.F., Neville B.G., Peckham C. et al. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: Prospective population-based study. Lancet. 2006;368:222–229.
2. Roger J., Lob H., Tassinari C.A. Status epilepticus. In Handbook of Clinical Neurology: The Epilepsies; Magnus, O., de Lorentz Haas, A.M., Eds.; North Holland Publishing Company: Amsterdam, The Netherlands. 1974;15:145–188.
3. Commission on epidemiology and prognosis, international league against epilepsy: Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Epilepsia. 1993;34:592–596.
4. Alford E.L., Wheless J.W., Phelps S.J. Treatment of generalized convulsive status epilepticus in pediatric patients. J. Pediatr. Pharmacol. Ther. 2015;20:260–289.
5. Chin R.F., Neville B.G., Peckham C. et al. Treatment of community-onset, childhood convulsive status epilepticus: A prospective, population-based study. Lancet Neurol. 2008;7:696–703.
6. Котов А.С. Генерализованный судорожный эпилептический статус. РМЖ. 2015;12: 651–655. [Kotov A.S. Generalized convulsive epileptic status. RMJ. 2015;12:651–655 (in Russ.)].
7. Dham B.S., Hunter K., Rincon F. The epidemiology of status epilepticus in the United States. Neurocrit. Care. 2014;20:476–483.
8. DeLorenzo R.J., Hauser W.A., Towne A.R. et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. Neurology. 1996;46: 1029–1035.
9. Herman S.T., Abend N.S., Bleck T.P. et al. Consensus statement on continuous EEG in critically ill adults and children, part I: Indications. J. Clin. Neurophysiol. 2015;32:87–95.
10. Riviello J.J., Ashwal S., Hirtz D. et al. Practice parameter: Diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review). Neurology. 2006;67:1542–1550.
11. Beckham J.D., Tyler K.L., IDSA. Initial management of acute bacterial meningitis in adults: Summary of IDSA guidelines. Rev. Neurol. Dis. 2006;3:57–60.
12. Davis R., Dalmau J. Autoimmunity, seizures, and status epilepticus. Epilepsia. 2013;54(Suppl. 6):46–49.
13. Glauser T., Shinnar S., Gloss D. et al. Evidence-based guideline: Treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: Report of the guideline committee of the American epilepsy society. Epilepsy Curr. 2016:16;48–61.
14. Babl F.E., Sheriff N., Borland M. et al. Emergency management of paediatric status epilepticus in Australia and New Zealand: Practice patterns in the context of clinical practice guidelines. J. Paediatr. Child Health. 2009;45:541–546.
15. Reiter P.D., Huff A.D., Knupp K.G., Valuck R.J. Intravenous levetiracetam in the management of acute seizures in children. Pediatr. Neurol. 2010;43:117–121.
16. Brevoord J.C., Joosten K.F., Arts W.F. et al. Status epilepticus: Clinical analysisof a treatment protocol based on midazolam and phenytoin. J. Child Neurol. 2005:20;476–481.
17. Holtkamp M., Othman J., Buchheim K. et al. A «malignant» variant of status epilepticus. Arch. Neurol. 2005;62:1428–1431.
18. Shorvon S., Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: A critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. Brain. 2011;134:2802–2818.
19. Van Lierde I., van Paesschen W., Dupont P. et al. De novo cryptogenic refractory multifocal febrile status epilepticus in the young adult: A review of six cases. Acta Neurol. Belg. 2003;103:88–94.
20. Wilder-Smith E.P., Lim E.C., Teoh H.L. et al. The NORSE (new-onset refractory status epilepticus) syndrome: Defining a disease entity. Ann. Acad. Med. Singap. 2005;34:417–420.
21. Kramer U., Chi C.S., Lin K.L. et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): Pathogenesis, treatment, and outcome: A multicenter study on 77 children. Epilepsia. 2011;52:1956–1965.
22. Riviello, J.J. Jr., Claassen J., LaRoche S.M. et al. Treatment of status epilepticus: An international survey of experts. Neurocrit. Care. 2013;18:193–200.

Ноябрь

III Общероссийская конференция
с международным участием

29–30 ноября 2019 года
Москва

FLORES VITAE

Поликлиническая педиатрия

- Десятилетие детства в РФ: задачи, проблемы, перспективы.
- Амбулаторно-поликлиническая педиатрия — передний край борьбы за здоровье детей.
- Стратегия борьбы с распространением антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 года: между протоколами и здравым смыслом. Рациональное назначение антибиотиков как вопрос выживания человечества.
- Питание детей: спорное и бесспорное. Контраверсии естественного и искусственного вскармливания.
- Часто болеющие дети — подходы к ведению и оздоровлению в критериях доказательной медицины.
- Аллергические заболевания: что возможно с современных позиций? Антигенспецифическая иммунотерапия и перспективы преодоления иммунной нетолерантности.
- Латентный железодефицит и анемия: от своевременной диагностики к эффективной коррекции.
- «Синдром прорезывания зубов»: излюбленная маска острых заболеваний раннего возраста.
- «Подводные камни» практической иммунопрофилактики. Новое в национальном календаре прививок.
- Диспансеризация: как извлечь максимум пользы с минимумом сложностей?
- Паллиативная помощь в педиатрии: вылечить — нельзя, помочь — можно.
- Роль медицинских сестёр в оказании педиатрической помощи — прицел на будущее.
- Преемственность между неонатальной и амбулаторной педиатрической службой.

NEW! Школы дифдиагноза

Лихорадка • кашель • судороги • боль в животе • рвота • сыпи • ожирение • одышка

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:
Москва, гостиничный комплекс «Измайлово», корпус «Гамма-Дельта»
(Измайловское ш., д. 71, корп. 4 Г-Д)

НПРВ инициатива
StatusPraesens profmedia
МАРС
РУДН

+7 (499) 346 3902
ova@praesens.ru
praesens.ru
vk.com/praesens
facebook.com/stpraesens
instagram.com/statuspraesens