

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные СОСТОЯНИЯ

2015 Том 7 №2



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2015 Vol. 7 №2

www.epilepsia.ru

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ГИПОГЛИКЕМИЕЙ НА ФОНЕ ВРОЖДЕННОГО ГИПЕРИНСУЛИНИЗМА: ПОЛИМОРФИЗМ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ

Щедеркина И.О.^{1,3}, Меликян М.А.², Заваденко А.Н.^{1,3}, Козлова Е.В.⁴,
Заваденко Н.Н.^{1,3}

¹ Морозовская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы

² ФГУ Российский эндокринологический научный Центр Минздрава России, Москва

³ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

⁴ ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Резюме

Гипогликемия при врожденном гиперинсулизме (ВГИ) у детей увеличивает риск повреждения мозга, развития судорог и появления задержки психоречевого развития. Целью нашего исследования была оценка клинических проявлений у детей с ВГИ. Гипогликемия часто манифестирует с судорог, которые иногда в будущем могут приводить к развитию эпилепсии. Судорожные приступы при ВГИ не всегда требуют постановки диагноза эпилепсии и назначения антиконвульсантов. Изменения на ЭЭГ у этих детей могут наблюдаться и при отсутствии эпилептических приступов. Задержка развития чаще отмечалась у детей с отклонениями в неврологическом статусе и МРТ-изменениями. Дети с мутациями в гене *ABCC8* имели более тяжелое течение ВГИ и более выраженную задержку развития.

Ключевые слова

Судороги, врожденный гиперинсулизм, задержка развития, генные мутации, ЭЭГ.

Статья поступила: 23.01.2015 г.; в доработанном виде: 07.02.2015 г.; принята к печати: 24.06.2015 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Щедеркина И.О., Меликян М.А., Заваденко А.Н., Заваденко Н.Н., Козлова Е.В. Неврологические пароксизмальные нарушения у детей с гипогликемией на фоне врожденного гиперинсулизма: полиморфизм клинических проявлений. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015; 2: 49-58.

NEUROLOGICAL PAROXYSMAL DISORDERS IN CHILDREN WITH HYPOGLYCEMIA IN CONGENITAL HYPERINSULINISM: POLYMORPHISM OF CLINICAL IMPLICATIONSShchederkina I.O.^{1,3}, Melikyan M.A.², Zavadenko A.N.^{1,3}, Kozlova E.V.⁴, Zavadenko N.N.^{1,3}¹ Morozovsky children hospital, Moscow² Russian Endocrinology Research Center, Moscow³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow⁴ Federal scientific clinical center of children hematology, oncology and immunology of D. Rogachov, Moscow**Summary**

Hypoglycemia in congenital hyperinsulinism (WGI) in children increases the risk of brain damage, seizures and development delay. The aim of our study was to evaluate the clinical manifestations in children with CHI. Hypoglycemia is often manifests with seizures, which are sometimes in the future may lead to the development of epilepsy. Seizures in CHI do not always require a diagnosis of epilepsy and prescription of anticonvulsants. EEG changes in these children may be observed in the absence of epileptic seizures. Developmental delay was more common in children with neurological abnormalities and MRI changes. Children with ABCC8 gene mutations have more complicated for CHI and more prominent developmental delay.

Key words

Seizures, congenital hyperinsulinism, development delay, gene mutations, EEG.

Received: 23.01.2015; **in the revised form:** 07.02.2015; **accepted:** 24.06.2015.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Shchederkina I.O., Melikyan M.A., Zavadenko A.N., Zavadenko N.N., Kozlova E.V. Neurological paroxysmal disorders in children with hypoglycemia in congenital hyperinsulinism: polymorphism of clinical implications. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya/Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2015; 2: 49-58 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997.

E-mail address: schederkina@mail.ru (Shchederkina I.O.).

Изменения уровня глюкозы – одно из наиболее распространенных метаболических нарушений в неонатальном периоде, иногда приводящее к выраженным изменениям со стороны центральной нервной системы (ЦНС) в отдаленном периоде. Снижение концентрации глюкозы в плазме крови ниже критического уровня приводит к развитию углеводного голодания головного мозга. Глюкоза является основным энергетическим и пластическим субстратом нервной ткани, поэтому нарушение функциональной активности ЦНС развивается немедленно, протекает драматично и сопровождается полиморфными клиническими проявлениями [2,3].

В легких случаях гипогликемии для ее самокупирования бывает достаточным воздействия эндогенных контринсулярных факторов, при этом приступ заканчивается самостоятельно, протекая как вегета-

тивный пароксизм. В более тяжелых случаях требуется введение легко усвояемых углеводов перорально или парентерально в достаточном количестве, при этом индивидуальная доза определяется по развитию клинического эффекта [8,10].

Важно отметить, что в случае врожденного гиперинсулинизма (ВГИ) персистирующая гиперсекреция инсулина приводит к блоку кетогенеза и подавлению активации гликогенолиза и глюконеогенеза, лишая клетки ЦНС альтернативных источников энергии, усиливая негативный эффект нейрогликопении. У детей гипогликемический синдром наиболее часто встречается в период новорожденности, особенно у недоношенных и маловесных детей – в 5-6% случаев. В неонатальном периоде у детей отмечается физиологически низкий уровень глюкозы крови, поэтому о гипогликемии у новорожденных можно думать лишь при снижении глюкозы в крови ниже

2,6 ммоль/л, а у маловесных детей (вес менее 2500 г) – ниже 2,0 ммоль/л [9,11,15,21].

На базе Морозовской ДГКБ, кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Эндокринологического Научного центра Минздрава РФ проводится обследование детей с врожденным гиперинсулинизмом и судорожным синдромом с целью оценки состояния ЦНС вариант (неврологического статуса, развития психомоторных функций, формирования коры головного мозга по данным нейрофизиологического исследования (ЭЭГ).

Наиболее характерные клинические проявления гипогликемических приступов у новорожденных неспецифичны: тремор, цианоз, мышечная гипотония, потливость, периодическое беспокойство, судорожный синдром, апноэ или тахипноэ, миоклонические подергивания, отказ от еды, сонливость. Часто данные симптомы пропускаются клиницистами. Гипогликемический синдром раннего детства проявляется при многих тяжелых заболеваниях обмена веществ.

У взрослых и старших детей клиническая картина гипогликемии отличается от таковой у новорожденных и младенцев. Гипогликемические симптомы разделяются на два класса: адренергические (потливость, озноб, дрожание, тахикардия, тревога, нервозность) и симптомы со стороны ЦНС (нейрогликопения): головная боль, нарушение зрения, утомляемость, раздражительность, нарушение концентрации, трудности в речи и мышлении, спутанность, судороги.

Значительный полиморфизм клинических проявлений гипогликемических пароксизмов – основная причина ошибочной диагностики. Абсолютное большинство пациентов длительно наблюдаются и получают лечение по поводу ошибочно диагностированных неврологических заболеваний, для которых развитие пароксизмальных расстройств является характерным: сосудистых поражений, травм и опухолей головного мозга, вегетативных синдромов, психических расстройств. Чаще всего ошибочно диагностируется эпилепсия и назначается продолжительная терапия антиконвульсантами [6,7,17,20,23].

У детей гипогликемия может быть обусловлена врожденным гиперинсулинизмом (ВГИ). У них может наблюдаться гипогликемия различной степени, а риск развития судорог и повреждений ЦНС вследствие гипогликемии при ВГИ увеличивает риск нарушений нервно-психического развития [6,8,15,16,27].

ВГИ – наследственное заболевание, характеризующееся неадекватной гиперсекрецией инсулина бета-клетками поджелудочной железы, что приводит к развитию гипогликемии. ВГИ является редким заболеванием. Частота встречаемости ВГИ, по данным Европейских авторов, составляет 1:30000-1:50000 живых новорожденных, а в популяциях с высоким уровнем близкородственных браков – 1:2500 живых новорожденных [12].

Несмотря на то что гипогликемия у детей изучается более 50 лет, до сих пор ведутся споры о том, какой же уровень глюкозы в крови является безопасным для ребенка. Обычно гипогликемию диагностируют при уровне глюкозы в крови ниже 2,8 ммоль/л.

ВГИ – гетерогенное заболевание как по этиологии, так и по особенностям течения и разнообразию клинических форм. К настоящему времени в литературе описано девять генов, мутации которых могут приводить к развитию ВГИ. Помимо этого, существуют синдромальные формы патологии, в симптомокомплекс которых могут входить гиперинсулинемические гипогликемии. Отдельную группу составляют транзиторные гиперинсулинемические гипогликемии новорожденных, развивающиеся как осложнение перинатального периода или как следствие задержки внутриутробного развития [11]. Наиболее частой причиной ВГИ являются инактивирующие мутации генов *KCNJ11* и *ABCC8*, кодирующих белки, структурирующие K^+ -каналы бета-клеток, реже встречаются активирующие мутации генов *GLUD1* и *GCK*.

Классически ВГИ манифестирует в первые дни или недели жизни и проявляется тяжелыми, персистирующими гипогликемиями, для купирования которых требуются крайне высокие дозы глюкозы, вводимой путем в/в инфузий. Однако существуют и более легкие формы с поздним дебютом (вплоть до трехлетнего возраста) и мягким течением. Как правило, при ВГИ гипогликемии возникают натошак, хотя при некоторых формах гиперсекреция инсулина может быть индуцирована приемом пищи. Новорожденные с ВГИ часто рождаются крупными для своего гестационного возраста и при отсутствии адекватной терапии избыточно набирают вес [13,14,18,22,24].

Диагностика ВГИ подразумевает биохимическое подтверждение гиперинсулинизма, а именно выявление недостаточного подавления инсулина в крови на фоне гипогликемии. Целью лечения ВГИ является достижение безопасного уровня глюкозы – выше 3,5 ммоль/л, что предотвращает поражение ЦНС. Гипогликемия, повреждая мозговую ткань, может приводить к задержке психического развития, церебральному параличу, эпилепсии, микроцефалии, спастичности и атаксии [2,6,7,19,32].

У детей с тяжелой гипогликемией описывается диффузное повреждение мозга с вовлечением церебральной коры, подкорковых ядер и белого вещества. В конце 1990-х годов при анализе серии МРТ был описан паттерн гипогликемически индуцированного повреждения затылочной доли и теменно-височной области мозга [11,21]. Младенцы с гипогликемией должны находиться под постоянным наблюдением с целью оценки динамической зрительной и психической функций для выявления поздно проявляющихся повреждений зрительного анализатора, когнитивных нарушений и эпилепсии.

| Исследователи | Количество пациентов с ВГИ | Процент пациентов с ВГИ и задержкой развития |
|--------------------------------------|----------------------------|--|
| Stanley и Baker, 1976 [26] | 22 | 36 |
| Landau и др., 1982 [17] | 6 | 33 |
| Thomas и др., 1988 [32] | 165 | 7 |
| Horev и др., 1991 [11] | 4 | 25 |
| Spitz и др., 1992 [29] | 21 | 15 |
| Dacou-Voutetakis и др., 1998 [7] | 13 | 0 |
| Mahachoklertwattana и др., 2000 [20] | 10 | 70 |
| Menni и др., 2001 [21] | 90 | 26 |
| Jack и др., 2003 [12] | 55 | 44 |

Таблица 1. Опубликованные за 25 лет сообщения о задержке психического развития у детей с врожденным гиперинсулинизмом (ВГИ).

При наблюдении за детьми с гипогликемией различного генеза отмечено, что при сочетании симптомов гипогликемии с судорогами увеличивался риск развития задержки психического развития и повреждения головного мозга [15,16]. Ассоциацию ВГИ и задержки психического развития изучали многие авторы [27], результаты проведенных исследований представлены в таблице 1.

Результаты значительно отличались, что может быть связано с размером и особенностями обследованных групп. Но большинство авторов отметили связь длительности гипогликемии до начала лечения с задержкой психического развития. Кроме того, тяжесть гипогликемии влияла на отдаленные последствия в развитии ребенка, хотя понятие «тяжесть» было определено нечетко. Как правило, в группу «тяжелых» включались дети с судорогами, гипотонией, цианозом и/или тремором.

На основании проведенных исследований авторы делают вывод о необходимости раннего выявления гипогликемии и ее коррекции во избежание повреждения мозга.

Многообразие клинических проявлений гипогликемии у детей, возможность развития эпилептических приступов в динамике показаны в приведенных ниже клинических примерах.

Пациентка Ш.А. 5 лет 8 мес. Девочка родилась от беременности, протекавшей на фоне компенсированного гипотиреоза. Роды на 36 нед., самостоятельные. При рождении вес 4070 г, рост 55 см. Оценка по Апгар 8/8 баллов. Семейный анамнез: мама страдает гипотиреозом, гепатитом С.

Через 13 ч после рождения отмечались тонико-клонические судороги, апноэ, нарушение сознания на фоне гипогликемии 0,7 ммоль/л. Проводилось лечение: глюкоза в/в, диазепам в/м. За время пребывания в отделении патологии новорожденных регистрировались повторные эпизоды генерализованных тонико-клонических судорог на фоне гипогликемии 0,6 ммоль/л. Во время первого приступа судорог (в возрасте 13 дней) было начато в/в введение гидрокортизона с постепенной отменой на 30-й день жизни. Выписана из стационара с ди-

агнозом: «Неонатальная гипогликемия, неонатальные судороги». Наблюдалась неврологом с диагнозом: «Симптоматическая фокальная эпилепсия, статусное течение; резидуально-органическое поражение головного мозга в форме гипертензионного синдрома, задержки психоречевого развития, с формированием атрофических изменений головного мозга».

В возрасте 1 мес. впервые была обследована эндокринологом в Детской республиканской клинической больнице г. Казани, где был выставлен диагноз: «Гипогликемические кризы на фоне гиперинсулинизма. Ишемически-гипоксическое поражение головного мозга в виде гипертензионно-гидроцефального и судорожного синдрома. Гликогеноз?». По результатам обследования, гликемический профиль: 1,7-5,8 ммоль/л; 2,0-3,4 ммоль/л; 1,7-1,8 ммоль/л.

В возрасте 6 мес. отмечался эпизод судорог на фоне ОРВИ с гипертермией, купированный в/в введением глюкозы. В терапию была добавлена вальпроевая кислота. В 7 мес. повторная госпитализация в эндокринологическое отделение (диагноз: «Гипогликемическое состояние неясного генеза, врожденный гиперинсулинизм»). В анализах: гипогликемия – до 1,7 ммоль/л, показатели ИРИ, С-пептида, С-пептида на фоне гликемии 3,1 ммоль/л – в пределах нормы. Проведена ТМС в МГНЦ г. Москвы – данных за наследственные аминокислотопатии, органические ацидурии и дефекты митохондриального бета-окисления не выявлено.

До 2,5 лет эндокринологом не наблюдалась. Развивалась с задержкой психомоторного развития – ходит с 1 г. 3 мес., речь (произносит слова) – с 3 лет. Противосудорожная терапия была отменена (хотя, со слов бабушки, отмечались «редкие приступы» – сглатывание, гиперсаливация, спутанность сознания, иногда подергивание угла рта). Для купирования приступов вводился внутримышечно диазепам, диазепам и углеводы (рафинированные углеводы *per os*, 40% глюкоза парентерально). По месту жительства выставлялся диагноз: «Синдром Беквита-Видемана» (в дальнейшем исключен в ЭНЦ).

| Шкалы развития | Соответствие возрасту | Отставание |
|-------------------------------|-----------------------|-------------|
| Двигательная шкала | 2 г 4 мес. | 3 г 2 мес. |
| Шкала адаптивного поведения | 2 г 8 мес. | 2 г 10 мес. |
| Социально-эмоциональная шкала | 3 г 3 мес. | 2 г 3 мес. |
| Когнитивная шкала | 2 г 5 мес. | 3 г 1 мес. |
| Шкала речи/коммуникации | 3 г 4 мес. | 2 г 2 мес. |

Таблица 2. Оценка показателей развития по шкале DP III [4] в возрасте 5 лет 6 мес.

Впервые госпитализирована в Эндокринологический научный центр (ЭНЦ) в возрасте 5 лет 2 мес., где был установлен диагноз: «Врожденный гиперинсулинизм, протейнчувствительные гипогликемии, задержка психомоторного развития». Начата терапия прогликемом. В 5 лет 3 мес. переведена в неврологическое отделение Морозовской ДГКБ в связи с развившимся затяжным вторично-генерализованным тонико-клоническим приступом. Начата противосудорожная терапия топираматом в дозе 150 мг/сут. На фоне данной терапии отмечалось учащение приступов (не всегда на фоне приступов регистрировались низкие значения гликемии): расширение зрачков, гиперсаливация, сглатывание, подергивание щеки и угла рта справа, отключение сознания, клонии в правых конечностях.

Видео-ЭЭГ-мониторинг ночного сна (5 лет 2 мес.): периодическое и продолженное замедление в левой лобной области с распространением на соседние отделы унилатерального полушария. В бодрствовании на фоне регионального замедления эпилептиформная активность в левой лобно-центральной области с распространением на соседние отделы своего полушария с тенденцией к диффузному распространению. Во сне на фоне тета-замедления региональная эпилептиформная активность в левой лобно-

центральной области с распространением на все левое полушарие.

МРТ головного мозга (5 лет 3 мес.) – картина структурных (вероятно, постишемических) изменений темных и затылочных долей головного мозга. Киста прозрачной перегородки.

В 5 лет 6 мес. развился затяжной приступ, купированный в реанимации Морозовской ДГКБ повторным введением диазепама. На фоне увеличения дозы топирамата до 200 мг/сут. отмечалось ухудшение поведения. В 5 лет 4 мес. повторный затяжной вторично-генерализованный приступ на фоне гипертермии (отделение реанимации, повторное введение диазепама). С 5 лет 4 мес. к топирамату добавлен леветирацетам 250 мг/сут., и доза топирамата снижена до 125 мг/сут. На этом фоне сохраняются приступы (вегетативные, гемифациальные, аутомоторные), чаще при засыпании и пробуждении.

В неврологическом статусе на момент обследования: расторможена, некритична, дурашлива, речь дизартрична. Стигматизирована. Оро-буккальная диспраксия. Сходящееся содружественное косоглазие. Сухожильные рефлексy высокие, D>S. Симптом Маринеско-Радовичи с двух сторон. Моторно неловкая. Дисдиадохокинез.

Окулист: частичная атрофия диска зрительных нервов, сходящееся косоглазие.



Рисунок 1. Видео-ЭЭГ-мониторинг дневного сна (5 лет 7 мес.).



Рисунок 2. Видео-ЭЭГ-мониторинг бодрствования (5 лет 7 мес.).

Видео-ЭЭГ-мониторирование дневного сна (5 лет 7 мес.): периодическое замедление в левой лобно-центральной области с распространением на соседние отделы унилатерального полушария. В бодрствовании на фоне регионального замедления эпилептиформная активность в левой лобно-центральной области в виде комплексов острая-медленная волна с распространением на соседние отделы своего полушария с тенденцией к диффузному распространению. Повторные диффузные разряды эпилептиформной активности с акцентом в передних отделах коры головного мозга. Во сне на фоне сохраняющегося тета-замедления региональная эпилептиформная активность в левой лобно-центральной области

с редким распространением на гомологичное полушарие.

МРТ головного мозга (5 лет 7 мес.): атрофические изменения головного мозга, негрубая внутренняя гидроцефалия. Последствия перивентрикулярной лейкомаляции.

На фоне терапии прогликемом тяжелых гипогликемий и кетоацидотических состояний не отмечалось.

С учетом данных ЭЭГ и развившихся побочных эффектов топирамата (нарушения поведения) проведена коррекция противосудорожной терапии: увеличена доза левитирацетама до 1000 мг/сут. со снижением дозы топирамата до 100 мг/сут.

Заключительный диагноз: «Симптоматическая фокальная эпилепсия. Врожденный гиперинсули-



Рисунок 3. Электроэнцефалография (4 г 6 мес.).

| Шкалы развития | Соответствие возрасту | Отставание |
|-------------------------------|-----------------------|------------|
| Двигательная шкала | 5 г 8 мес. | нет |
| Шкала адаптивного поведения | 5 г 4 мес. | нет |
| Социально-эмоциональная шкала | 5 г 1 мес. | нет |
| Когнитивная шкала | 5 г 4 мес. | нет |
| Шкала речи/коммуникации | 5 г 1 мес. | нет |

Таблица 3. Оценка показателей развития по шкале DP III [4] в возрасте 4 г. 7 мес.

низм. Вариант протеин-индуцированной гипогликемии. Органическое поражение ЦНС, задержка психического развития, нарушение поведения».

Пациентка Р.И., 4 года 7 мес. Родилась от беременной, протекавшей с угрозой прерывания, отеками, ОРВИ в первом триместре. Роды – кесарево сечение (клинически узкий таз). При рождении вес 3700 г, длина тела 53 см. Оценка по Апгар – 8/9 баллов. Раннее психомоторное развитие соответствовало возрасту. В возрасте 1 года впервые возникли миоклонические подергивания в конечностях во сне и бодрствовании, без отключения сознания. В 1 г. 3 мес. возник генерализованный тонико-клонический приступ с отключением сознания, была обследована в Детской областной больнице г. Мурманска. На ЭЭГ была зарегистрирована фокальная эпилептиформная активность в лобной доле с акцентом слева. Проведен анализ крови на спектр аминокислот (методом ТМС): данных за наследственные аминокислотопатии, органические ацидоурии, дефекты митохондриального окисления не выявлено. Назначены фенобарбитал и ацетазоламид. В 1 г 3 мес была выявлена гипогликемия (1,6 ммоль/л, бессимптомно). При оценке гликемического профиля в динамике отмечались колебания гликемии от 2,7 до 5,7 ммоль/л. Связи с приемом пищи не отмечалось.

Семейный анамнез: у мамы девочки до 7 лет отмечались «судороги», получала лечение по поводу эпилепсии (но, с ее слов, «диагноз не подтвердили»). Получала вальпроевую кислоту, фенобарбитал – без эффекта. В настоящее время у мамы отмечаются эпизоды гипогликемии, субклинические. Со слов бабушки: «мамы судороги были похожи на внучкины».

Девочка была направлена на консультацию в ЭНЦ с диагнозом: «Гипогликемия неуточненного генеза», где впервые была обследована в возрасте 1 г. 8 мес. Гликемический профиль: персистирующие гипогликемии (в профиле 1,7-2,6-4,1-2,2-11,2-7,7 ммоль/л); проба с голоданием: при гликемии 1,7 ммоль/л уровень ИРИ 4,4 мкЕ/мл при отсутствии кетонурии.

УЗИ брюшной полости: данных за очаговую патологию поджелудочной железы не выявлено.

На основании характерных лабораторных данных был установлен диагноз: «Врожденный гиперинсулинизм, средне-легкое течение. Рекомендована терапия сандостатином с последующим переводом на диазоксид».

С момента назначения специфической терапии эпилептические приступы не повторялись. Позже диагноз был подтвержден молекулярно-генетическими методами: выявлена гетерозиготная мутация в гене *GLUD1*.

Эпизоды гипогликемии проявляются изменением настроения (становится плаксивой, раздражительной либо начинает просить сладкое), судорог и эпизодов нарушений сознания родители отмечают.

Соматический статус – без патологии. Неврологический статус – очаговой симптоматики не выявлено.

МРТ головного мозга (4 г 6 мес.): данных за очаговые изменения в веществе головного мозга, за структурные изменения хиазмально-селлярной области не получено.

ЭЭГ (4 г 6 мес.): эпилептиформной активности не выявлено. Биоритмы коры сформированы в соответствии с возрастом. Альфа-ритм достаточно выражен, но нерегулярен, зональные различия неустойчивы. Отмечается неустойчивое преобладание медленноволновой дизритмии слева в лобно-центральной области.

Приступы не повторялись с 1 г. 3 мес., то есть ремиссия продолжается 3 г. 4 мес., без приема антиконвульсантов.

Заключительный диагноз: «Врожденный гиперинсулинизм, средне-легкое течение».

Обсуждение

В приведенных клинических примерах оба ребенка имели диагноз «врожденный гиперинсулинизм», но течение основного эндокринологического заболевания и эпилептического синдрома у них существенно отличались.

Безусловно, более ранние клинические проявления гипогликемии и ее тяжесть (выраженность гипогликемии и длительность ее существования) определяют негативное влияние низкого уровня глюкозы в крови на функционирование ЦНС. Это отмечалось различными авторами, изучавшими данную проблему [25,27]. На примере наших пациенток это также нашло свое подтверждение. Но нельзя забывать и об исходном состоянии ЦНС, степени выраженности ишемически-гипоксического поражения ЦНС, которая может снижать адаптивные возможности и усугублять метаболические нарушения в мозге.

При оценке роли наследственности в приведенных клинических примерах следует обратить внимание на наличие у матери второго ребенка «судорожного

синдрома» до 7 лет, не отвечавшего на терапию антиконвульсантами. Кроме того, у мамы этой девочки и в настоящее время отмечаются эпизоды гипогликемии (субклинические). У матери и дочери при генетическом обследовании подтвержден генетический дефект *GLUD1*, что объясняет достаточно легкое течение ВГИ (хороший ответ на специфическую терапию, нерезкое снижение уровня глюкозы в крови, купирование приступов без антиконвульсантов, нормальное психоречевое развитие).

У первой девочки при генетическом обследовании подтвержден дефект гена *AVCS8*, который сопровождался более тяжелым течением ВГИ. Кроме этого, важным является исходное функциональное состояние ЦНС. Впервые гипогликемическое состояние было зафиксировано уже на 1-е сутки жизни с проведением соответствующих лечебных мероприятий, но, тем не менее, уже в возрасте 1 мес. отмечались проявления «гипертензионно-гидроцефального синдрома» и задержки моторного развития (по данным амбулаторной карты).

Заслуживает отдельной оценки характер приступов, фиксировавшихся у обследованных детей. Если во втором случае у девочки возникали достаточно типичные для гипогликемических состояний вегетативные и миоклонические приступы [16], то в первом имели место вторично-генерализованные и сложные фокальные приступы, которые первоначально трактовались как проявление метаболических нарушений (гипогликемии) и лечились глюкозой и диазепамом (не всегда эффективным). При этом необходимо отметить, что первый ребенок с 7 мес. до 5 лет не получал противосудорожной терапии (при наличии текущих эпилептических приступов) и наблюдался в районной поликлинике по поводу синдрома Беквита-Видемана. Диагноз «врожденный гиперинсулинизм» был установлен только в 5 лет в ЭНЦ, тогда же появились затяжные сложные фокальные и вторично-генерализованные приступы, была начата противосудорожная терапия. На данный момент имеющаяся выраженная задержка психического развития, вероятно, носит многофакторный характер: перинатальное поражение ЦНС, раннее начало повторных гипогликемий (тяжелых), сохраняющиеся длительное время эпилептические приступы без адекватной терапии.

В литературе неоднократно указывалось на неспецифичность патологических изменений на электроэнцефалограмме детей с гипогликемией [6,7,10,16]. Замедление биоэлектрической активности разными авторами фиксировалось в различных регионах мозга. При этом было отмечено, что дети с гипогликемией и задержкой психического развития чаще имели отклонения на ЭЭГ лобной локализации. В наших наблюдениях у обеих пациенток зарегистрированы изменения в передних отделах головного мозга (лобно-центральных-передневисочных): в пер-

вом случае в виде эпилептиформной активности, во втором – в виде регионального замедления. Интересным является тот факт, что вторая девочка, у которой на ЭЭГ фиксировалось периодическое замедление в лобно-центральных отделах, не имела задержки психоречевого развития.

Хорошо известно, что при выборе противосудорожной терапии нужно учитывать много факторов, в т.ч. влияние антиконвульсантов на функцию эндокринной системы.

Данными примерами мы хотели подчеркнуть необходимость наблюдения пациентов с ВГИ как эндокринологом, так и неврологом. Если гипогликемические состояния являются жизнеугрожающими и купируются в эндокринологическом отделении, то риски развития эпилепсии и задержки психоречевого развития могут возникать в различные возрастные периоды и нередко недооцениваются эндокринологами и неврологами, хотя и существенно отличаются у разных пациентов. Следовательно дети с ВГИ нуждаются в динамическом психологическом тестировании, проведении полноценного дифференциального диагноза при возникновении различных пароксизмальных состояний (вегетативных, эпилептических, психогенных) и применением повторных ЭЭГ. Кроме того, решение о выборе антиконвульсантов должно приниматься на основании комплексной оценки всех результатов обследования (как эндокринологических, так и неврологических).

Имеющиеся литературные данные, посвященные особенностям психического развития детей с ВГИ, достаточно ограничены и противоречивы. Целью проводимого нами исследования детей с ВГИ является оценка функционального состояния ЦНС, уровня психоречевого развития, особенностей течения эпилепсии (при ее наличии), выявления факторов риска поражений ЦНС и их значимости. Среди эпилептологов все чаще обсуждается вопрос о превентивной терапии пароксизмальных состояний антиконвульсантами при различных неврологических заболеваниях. С учетом возможного развития дисметаболической энцефалопатии у пациентов с ВГИ, появления эпилептиформных изменений на ЭЭГ (без эпилептических приступов), задержки психоречевого развития с нарушением поведения, требуется специальное изучение вопроса о целесообразности использования антиконвульсантов в комплексной превентивной терапии.

Таким образом, дети с повторными гипогликемическими состояниями на фоне ВГИ нуждаются в наблюдении врачами нескольких специальностей (эндокринолог, невролог, педиатр, психиатр). Необходимо динамическое обследование данной группы пациентов для раннего выявления задержки психоречевого развития, оценки особенностей созревания ЦНС и проведения своевременной и обоснованной лекарственной терапии.

Литература:

1. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии). М. 2002; 416 с.
2. Калинин А.П., Котов С.В., Рудакова Т.Г. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М. 2009; 488 с.
3. Мухин К.Ю., Рудакова И.Г., Быстрова Э.К. Электроэнцефалографические изменения при органическом гиперинсулинизме. Вестник практич. неврол. 1997; 3: 188-192.
4. Alpern G.D. Developmental Profile 3, DP-3 Manual. Western Psychological Services. Los Angeles. 2009; 195 p.
5. Asvold B.O., Sand T., Hestad K.A. et al. Quantitative EEG in type 1 diabetic adults with childhood exposure to severe hypoglycaemia: a 16 years follow-up study. *Diabetologia*. 2011; 54 (9): 2404-2408.
6. Bahi-Buisson N., Rose E., Escande F. Neurological aspects of hyperinsulinism-hyperammonaemia syndrome. *Developmental medicine & child neurology*. 2008; 50: 945-949.
7. Caraballo R.H., Sakr D., Mozzi M. et al. Symptomatic occipital lobe epilepsy following neonatal hypoglycemia. *Pediatr Neurol*. 2004; 31: 24-29.
8. Dacou-Voutetakis C., Psychou F., Maniati-Christidis M.M. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: Long-term results. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 1998; 11: 131-141.
9. Eeg-Olofsson O. Hypoglycemia and neurological disturbances in children with diabetes mellitus. *Acta Paediatrica*. 1977; 66 (270): 91-96.
10. Filan P.M., Inder E.I., Cameron F.J. et al. Neonatal hypoglycemia and occipital cerebral injury. *J Pediatr*. 2006; 148: 552-555.
11. Glaser B., Thornton P.S., Otonkoski T., Junien C. The genetics of neonatal hyperinsulinism. *Arch Dis Child*. 2000; 82: 79-86.
12. Horev Z., Ipp M., Levey P., Daneman D. Familial hyperinsulinism: successful conservative management. *Journal of Pediatrics*. 1991; 119: 717-720.
13. Jack M.M., Greer R.M., Thronsett M.J., Walker R.M. Bell J.R., Choong C. et al. The outcome in Australian children with hyperinsulinism of infancy: early extensive surgery in severe cases lowers risk of diabetes. *Clinical Endocrinology*. 2003; 58: 355-364.
14. Kapoor R.R., Flanagan S.E., James C., Shield J., Ellard S. Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Arch. Dis. Child*. 2009; 94: 450-457.
15. Kapoor R.R., James C., Hussain K. Advances in the diagnosis and management of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2009; 5 (2): 101-112.
16. Koivisto M., Blanco-Sequeiros M., Krause U. Neonatal symptomatic and asymptomatic hypoglycaemia: a follow-up study of 151 children. *Developmental medicine and child neurology*. 1972; 14: 603-614.
17. Kumaran A., Kar S., Kapoor R.R. The clinical problem of hyperinsulinemic hypoglycemia and resultant infantile spasms. *Pediatrics*. 2010; 126: 1231-1236.
18. Landau H., Perlman M., Meyer S., Isacsohn M., Kraus M., Mayan H. et al. Persistent neonatal hypoglycemia due to hyperinsulinism: medical aspects. *Pediatrics*. 1982; 70: 440-446.
19. Liimatainen S., Peltola M., Fallah M. et al. Clinical significance of glutamic acid decarboxylase antibodies in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2010; 51 (5): 760-767.
20. de Lonlay P., Fournet J.C., Touati G. et al. Heterogeneity of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia. A series of 175 cases. *Eur J Pediatr*. 2002; 161: 37-48.
21. Mahachklertwattana P., Suprasongsin C., Teeraratkul S., Preyasombat C. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: Long-term outcome following subtotal pancreatectomy. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2000; 13: 37-44.
22. Menni R., de Lonlay P., Sevin C., Touati G., Peigne C. barbier V. et al. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics*. 2001; 107: 476-479.
23. Moien-Afshari F., Tellez-Zenteno J.F. Occipital seizures induced by hyperglycemia: a case report and review of literature. *Seizure*. 2009; 18 (5): 382-385.
24. Murakami Y., Yamashita Y., Matsuishi T. et al. Cranial MRI of neurologically impaired children suffering from neonatal hypoglycaemia. *Pediatr Radiol*. 1999; 29: 23-27.
25. Palladino A.A., Bennett M.J., Stanley C.A. Hyperinsulinism in infancy and childhood: when an insulin level is not always enough. *Ann Biol Clin. (Paris)*. 2009; 67 (3): 245-254.
26. Rahier J., Guiot Y., Sempoux C. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy: a heterogeneous syndrome unrelated to nesidioblastosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000; 82: 108-112.
27. Stanley C.A., Thornton P.S., Finegold D.N., Sperling M.A. Hypoglycemia in neonates and infants. In M.A. Sperling (Ed.). *Pediatric endocrinology* (2nd ed.). W.B. Saunders: Philadelphia. 2002; 135-159.
28. Shehaden N., Kassem J., Tchaban I. et al. High incidence of hypoglycemic episodes with neurologic manifestations in children with insulin dependent diabetes mellitus. *Pediatr Endocrinol Metab*. 1998; 11 (1): 183-187.
29. Soltész G., Acsadi G. Association between diabetes, severe hypoglycaemia, and electroencephalographic abnormalities. *Arch Dis Child*. 1989; 64: 992-996.
30. Spitz L., Bhargava R.K., Grant D.B., Leonard J.V. Surgical treatment of hyperglycaemia in infancy and childhood. *Archives of diseases in children*. 1992; 67: 201-205.
31. Steinkrauss L., Lipman T.H., Hendell C.D. et al. Effects of hypoglycemia on developmental outcome in children with congenital hyperinsulinism. *J of Pediatric nursing*. 2005; 20 (2): 109-118.
32. Tam E.W.Y., Haeusslein L.A., Ferriero D.M. Hypoglycemia is associated with increased risk for brain injury and adverse neurodevelopmental outcome in neonates at risk for encephalopathy. *J Pediatr*. 2012; 161 (1): 88-93.
33. Thomas C.G., Cuenca R.E., Azizkhan R.G. Underwood, L.E., Carney C.N. Changing concept of islet cell dysplasia in neonatal and infantile hyperinsulinism. *World Journal of surgery*. 1988; 12: 598-609.
34. Wonga D.S.T., Poskitt K.J., Chau V. et al. Brain injury in hypoglycemia in neonatal encephalopathy. *J Pediatr*. 2013; 34: 1456-1461.

References:

1. Zenkov L.R. Clinical epileptology (with elements of Neurophysiology) [*Klinicheskaya epileptologiya (s elementami neurofizologii)*]. (In Russian). Moscow. 2002; 416.
2. Kalinin A.P., Kotov S.V., Rudakova T.G. Neurological disorders in endocrine diseases: guidance for doctors. 2nd ed., Rev. and add. [*Nevrologicheskie rasstroistva pri endokrinnykh zabolevaniyakh: rukovodstvo dlya vrachei. 2-e izd., pererab. i dop.*]. (In Russian). Moscow. 2009; 488.
3. Mukhin K.Y., Rudakov I.G., Bystrov E.K. *Journal of Practical. Nevrol*. 1997; 3: 188-192. (In Russian).
4. Alpern G.D. Developmental Profile 3, DP-3 Manual. Western Psychological Services. Los Angeles. 2009; 195 p.
5. Asvold B.O., Sand T., Hestad K.A. et al. Quantitative EEG in type 1 diabetic adults with childhood exposure to severe hypoglycaemia: a 16 years follow-up study. *Diabetologia*. 2011; 54 (9): 2404-2408.
6. Bahi-Buisson N., Rose E., Escande F. Neurological aspects of hyperinsulinism-hyperammonaemia syndrome. *Developmental medicine & child neurology*. 2008; 50: 945-949.
7. Caraballo R.H., Sakr D., Mozzi M. et al. Symptomatic occipital lobe epilepsy following neonatal hypoglycemia. *Pediatr Neurol*. 2004; 31: 24-29.
8. Dacou-Voutetakis C., Psychou F., Maniati-Christidis M.M. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: Long-term results. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 1998; 11: 131-141.
9. Eeg-Olofsson O. Hypoglycemia and neurological disturbances in children with diabetes mellitus. *Acta Paediatrica*. 1977; 66 (270): 91-96.
10. Filan P.M., Inder E.I., Cameron F.J. et al. Neonatal hypoglycemia and occipital cerebral injury. *J Pediatr*. 2006; 148: 552-555.
11. Glaser B., Thornton P.S., Otonkoski T., Junien C. The genetics of neonatal hyperinsulinism. *Arch Dis Child*. 2000; 82: 79-86.
12. Horev Z., Ipp M., Levey P., Daneman D. Familial hyperinsulinism: successful conservative management. *Journal of Pediatrics*. 1991; 119: 717-720.
13. Jack M.M., Greer R.M., Thronsett M.J., Walker R.M. Bell J.R., Choong C. et al. The

- outcome in Australian children with hyperinsulinism of infancy: early extensive surgery in severe cases lowers risk of diabetes. *Clinical Endocrinology*. 2003; 58: 355-364.
14. Kapoor R.R., Flanagan S.E., James C., Shield J., Ellard S., Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Arch. Dis. Child*. 2009; 94: 450-457.
 15. Kapoor R.R., James C., Hussain K. Advances in the diagnosis and management of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2009; 5 (2): 101-112.
 16. Koivisto M., Blanco-Sequeiros M., Krause U. Neonatal symptomatic and asymptomatic hypoglycaemia: a follow-up study of 151 children. *Developmental medicine and child neurology*. 1972; 14: 603-614.
 17. Kumaran A., Kar S., Kapoor R.R. The clinical problem of hyperinsulinemic hypoglycemia and resultant infantile spasms. *Pediatrics*. 2010; 126: 1231-1236.
 18. Landau H., Perlman M., Meyer S., Isacsohn M., Krausz M., Mayan H. et al. Persistent neonatal hypoglycemia due to hyperinsulinism: medical aspects. *Pediatrics*. 1982; 70: 440-446.
 19. Liimatainen S., Peltola M., Fallah M. et al. Clinical significance of glutamic acid decarboxylase antibodies in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2010; 51 (5): 760-767.
 20. de Lonlay P., Fournet J.C., Touati G. et al. Heterogeneity of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia. A series of 175 cases. *Eur J Pediatr*. 2002; 161: 37-48.
 21. Mahachklertwattana P., Suprasongsin C., Teerarattul S., Preeyasombat C. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: Long-term outcome following subtotal pancreatectomy. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2000; 13: 37-44.
 22. Menni R., de Lonlay P., Sevin C., Touati G., Peigne C., Barbier V. et al. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics*. 2001; 107: 476-479.
 23. Moien-Afshari F., Tellez-Zenteno J.F. Occipital seizures induced by hyperglycemia: a case report and review of literature. *Seizure*. 2009; 18 (5): 382-385.
 24. Murakami Y., Yamashita Y., Matsuihara T. et al. Cranial MRI of neurologically impaired children suffering from neonatal hypoglycaemia. *Pediatr Radiol*. 1999; 29: 23-27.
 25. Palladino A.A., Bennett M.J., Stanley C.A. Hyperinsulinism in infancy and childhood: when an insulin level is not always enough. *Ann Biol Clin*. (Paris). 2009; 67 (3): 245-254.
 26. Rahier J., Guiot Y., Sempoux C. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy: a heterogeneous syndrome unrelated to nesidioblastosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000; 82: 108-112.
 27. Stanley C.A., Thornton P.S., Finegold D.N., Sperling M.A. Hypoglycemia in neonates and infants. In M.A. Sperling (Ed.). *Pediatric endocrinology* (2nd ed.). W.B. Saunders: Philadelphia. 2002; 135-159.
 28. Shehaden N., Kassem J., Tchaban I. et al. High incidence of hypoglycemic episodes with neurologic manifestations in children with insulin dependent diabetes mellitus. *Pediatr Endocrinol Metab*. 1998; 11 (1): 183-187.
 29. Soltesz G., Acsadi G. Association between diabetes, severe hypoglycaemia, and electroencephalographic abnormalities. *Arch Dis Child*. 1989; 64: 992-996.
 30. Spitz L., Bhargava R.K., Grant D.B., Leonard J.V. Surgical treatment of hyperglycaemia in infancy and childhood. *Archives of diseases in children*. 1992; 67: 201-205.
 31. Steinkrauss L., Lipman T.H., Hendell C.D. et al. Effects of hypoglycemia on developmental outcome in children with congenital hyperinsulinism. *J of Pediatric nursing*. 2005; 20 (2): 109-118.
 32. Tam E.W.Y., Haeusslein L.A., Ferriero D.M. Hypoglycemia is associated with increased risk for brain injury and adverse neurodevelopmental outcome in neonates at risk for encephalopathy. *J Pediatr*. 2012; 161 (1): 88-93.
 33. Thomas C.G., Cuenca R.E., Azizkhan R.G., Underwood, L.E., Carney C.N. Changing concept of islet cell dysplasia in neonatal and infantile hyperinsulinism. *World Journal of surgery*. 1988; 12: 598-609.
 34. Wonga D.S.T., Poskitt K.J., Chau V. et al. Brain injury in hypoglycemia in neonatal encephalopathy. *J Pediatr*. 2013; 34: 1456-1461.

Сведения об авторах:

Щедеркина Инна Олеговна – к.м.н., невролог, заведующая неврологическим кабинетом для детей с органическим поражением ЦНС и нарушением психики консультативного центра Морозовской детской городской клинической больницы, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета Российского Научного исследовательского Университета им. Пирогова. Адрес: 4-й Добрынинский пер., 1/9, Москва, Россия, 119037. Тел.: +74959598801. E-mail: schederkina@mail.ru.

Меликян Мария Арменаковна – к.м.н., эндокринолог, старший научный сотрудник Российского эндокринологического научного центра. Адрес: ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, Москва, Россия, 117036. Тел.: +74952150907. E-mail: melikian.maria@gmail.com.

Заваденко Александра Николаевна – к.м.н., невролог, ассистент кафедры неонатологии Российского Научного исследовательского Университета им. Пирогова. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. Тел.: +74956950229. E-mail: aleks.zavadenko@gmail.com.

Козлова Елизавета Викторовна – к.м.н., невролог, Морозовская детская городская клиническая больница. Адрес: ул. С. Машела, д. 1, ГСП-7, Москва, Россия, 117997. Тел.: +74959598801. E-mail: neurologe@rambler.ru.

Заваденко Николай Николаевич – д.м.н., невролог, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета Российского Научного исследовательского Университета им. Пирогова. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. Тел.: +74956950229. E-mail: zavadenko@mail.ru.

About the authors:

Shchederkina Inna Olegovna – PhD, neurologist, head of neurological Cabinet for children with organic CNS and Mental Disorders Advisory Center Morozov Children's Clinical Hospital, docent, Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics Department, Pirogov Russian National Research Medical University. Address: 4 Dobrininsky per., 1/9, Moscow, Russia, 119037. Tel.: +74959598801. E-mail: schederkina@mail.ru.

Melikyan Maria Armenakovna – PhD, endocrinologist, senior researcher at the Russian Scientific Center of Endocrinology. Address: Dmitry Ulyanov, 11, Moscow, Russia, 117036. Tel.: +74952150907. E-mail: melikian.maria@gmail.com.

Zavadenko Aleksandra Nikolaevna – PhD, neurologist, assistant of the Neonatology Department, Pirogov Russian National Research Medical University. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. Tel.: +74956950229. E-mail: aleks.zavadenko@gmail.com.

Kozlova Elizaveta Viktorovna – PhD, neurologist, Morozov Children's Clinical Hospital. Address: ul. S. Machel, 1, GSP-7, Moscow, Russia, 117997. Tel.: +74959598801. E-mail: neurologe@rambler.ru.

Zavadenko Nikolaj Nikolaevich – MD, neurologist, Professor, Head of Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. Tel.: +74956950229. E-mail: zavadenko@mail.ru.