

Структурная эпилепсия у детей: факторы риска, клинико-электроэнцефалографические проявления и терапия



Ф. А. Мурачуева



А. Г. Гейбатова

Ф. А. Мурачуева, аспирант
А. Г. Гейбатова, к.м.н., доцент

Кафедра неврологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет», г. Махачкала

Structural epilepsy in children: risk factors, clinical and electroencephalographic manifestations and therapy

F. A. Murachueva, L. G. Geybatova

Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

Резюме

В статье изложены результаты ретроспективного исследования 150 детей в возрасте от года до 6 лет, разбитых на три группы: 50 детей со структурной эпилепсией на фоне детского церебрального паралича (ДЦП), 50 детей с ДЦП без эпилепсии, но с эпилептиформными изменениями на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), и 50 неврологически здоровых детей с эпилептиформными разрядами в ЭЭГ. Всем пациентам были проведены сбор анамнеза, общеклинический и неврологический осмотр, ЭЭГ, нейровизуализационное исследование (компьютерная или магнитно-резонансная томография). В результате анализа полученных данных установлены факторы риска развития эпилепсии: отягощенный акушерский анамнез; угроза прерывания беременности; гестоз; недоношенность; аппаратная реанимация; низкая оценка по шкале Апгар; наличие неонатальных судорог; диффузная эпилептиформная активность на ЭЭГ; генерализованная эпилептиформная активность; задержка формирования спонтанного электрогенеза; специфические эпилептиформные паттерны, а также подтвержденная структурная патология. Эффективного терапевтического контроля над приступами удалось достичь в 18% случаев.

Ключевые слова: структурная эпилепсия, ДЦП, факторы риска, прогноз, терапия.

Summary

The article presents the results of a retrospective study of 150 children aged 1 to 6 years old, divided into three groups: 50 children with structural epilepsy with cerebral palsy, 50 children with cerebral palsy without epilepsy, but with epileptiform changes in the electroencephalogram (EEG) and 50 neurologically healthy children with epileptiform discharges in the EEG. All patients performed analyze of medical history, general clinical and neurological examination, EEG, neuroimaging study (CT-scan or magnetic resonance imaging). As a result of the analysis of the obtained data, the risk factors for the development of epilepsy were established: a burdened obstetric history, the threat of abortion, gestosis, prematurity, hardware resuscitation, low Apgar rating, neonatal seizures, diffuse epileptiform activity on the EEG, generalized epileptiform activity, delayed formation of spontaneous electrogen, specific epileptiform patterns, as well as confirmed structural pathology. Effective therapeutic control of seizures was achieved in 18% of cases.

Key words: structural epilepsy, cerebral palsy, risk factors, prognosis, therapy.

Частота возникновения эпилепсии у детей составляет от 41 до 187 случаев на 100 тыс. человек в зависимости от региона. Заболеваемость наиболее высока на первом году жизни, а к концу первого десятилетия снижается до уровня, характерного у взрослых [9]. Распространенность эпилепсии у детей выше, чем заболеваемость, и колеблется в пределах от 3,2–5,5 на 1 тыс. человек в развитых странах и 3,6–4,4 – в развивающихся [7]. Распространенность эпилепсии среди детей и подростков в России составляет около 800 тыс. [3]. Процент структурных форм эпилепсии в детском возрасте с доказанным или предполагаемым органическим субстратом увеличивается с каждым годом в связи с бурным развитием различных методов визуализации, и благодаря

современным подходам к терапии стойкой ремиссии удается достичь в 70–80% случаев [13]. Прогнозирование лекарственно-устойчивых тяжелых генерализованных форм структурной эпилепсии повышает шансы избежать фармакорезистентности и создать оптимальный уровень качества жизни.

Данное ретроспективное исследование по типу «случай – контроль» выполнено для установления статистически значимых факторов риска развития структурной эпилепсии у детей с ДЦП в возрасте от 1 года до 6 лет и прогнозирования структурной эпилепсии у детей со статистически значимыми факторами риска.

Материалы и методы

В исследование было включено 150 детей: 55 девочек и 95 мальчиков

в возрасте от года до 6 лет (средний возраст – 25 месяцев), находившихся под наблюдением на кафедре неврологии ФПК и ППС Дагестанского государственного медицинского университета и проходивших обследование и лечение в медицинском центре «Нейромед». Пациенты были распределены на три группы по 50 человек в зависимости от диагноза: первую группу составили пациенты с диагнозом «структурная эпилепсия» на фоне детского церебрального паралича (ДЦП), во вторую были включены больные с диагнозом «ДЦП» при отсутствии установленной эпилепсии, но имеющие эпилептиформные изменения на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), третья группа состояла из неврологически здоровых детей, имеющих эпилептиформные изменения на ЭЭГ.

Период динамического наблюдения за каждым пациентом составил от 3 до 5 лет.

Критериями включения в исследование являлись: добровольное информированное согласие обоих родителей ребенка на участие в исследовании; возраст пациентов от года до 6 лет; спастические формы ДЦП; отсутствие прогрессирования заболевания; структурная эпилепсия на фоне ДЦП; ДЦП при отсутствии установленной эпилепсии; неврологически здоровые дети, имеющие эпилептиформные изменения на ЭЭГ.

Критерии исключения: отказ одного из родителей или официального представителя ребенка от участия в исследовании; возраст пациента старше 6 лет; неспастические (атоническая, атаксическая, дискинетическая и смешанные (спастико-гиперкинетическое) формы ДЦП; наличие генетической природы заболевания; неуточненные формы эпилепсии.

Анализ данных производился посредством статистической обработки с использованием прикладной программы Statistica 8.0 методами параметрической и непараметрической статистики. Для каждого предполагаемого фактора риска рассчитывалось отношение шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (95 % ДИ), статистическая значимость показателя считалась достоверной при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В первую группу вошли 20 девочек (40 %) и 30 мальчиков (60 %), средний возраст – $24,9 \pm 2,5$ месяца. Вторую группу составили 18 девочек (36 %) и 32 мальчика (64 %), средний возраст – $23,8 \pm 2,0$ месяца. В группу здоровых детей с эпилептиформными изменениями на ЭЭГ были включены 17 девочек (34 %) и 33 мальчика (66 %), средний возраст – $34,6 \pm 1,9$ месяца.

В целом ряде исследований подчеркивается важность для заболеваемости наследственных, но не находит подтверждения значимость перинатальных факторов [4, 10, 12, 15]. У наблюдаемых детей независимо от группы были выявлены

патологические факторы пре- и перинатального периодов. Однако угроза прерывания беременности, отягощенный акушерский анамнез и гестоз чаще встречались у матерей в первой группе и явились статистически значимыми факторами риска возникновения эпилепсии ($p < 0,05$). Отношение шансов риска развития эпилепсии при наличии отягощенного акушерского анамнеза у матери, основанный на сравнении данных обследования детей из первой и второй групп, показал, что риск развития у них эпилепсии в 3,8 раза выше (95 % ДИ: 1,657–8,747), чем при отсутствии данного фактора ($p < 0,05$). Риск возникновения эпилепсии у ребенка при наличии в анамнезе у матери угрозы прерывания беременности и гестоза в 4,4 раза выше (95 % ДИ: 1,854–10,316) и в 2,8 раза выше (95 % ДИ: 1,224–6,597) соответственно, чем при отсутствии данных факторов ($p < 0,05$).

Кроме того, частота неонатальных судорог в первой группе по сравнению со второй и третьей была значительно выше ($p < 0,05$). Наследственная отягощенность по эпилепсии в семье преобладала у детей первой и третьей групп, что указывает на наличие предрасположенности развития эпилепсии по данному фактору, но эта взаимосвязь статистически незначима ($p > 0,05$). В некоторых исследованиях обнаруживается влияние преэклампсии у матери на развитие эпилепсии у детей, но достоверных результатов при проведении исследования нам получить не удалось ($p > 0,05$) [4, 8]. Интересным наблюдением стало наличие относительно большого числа (22 %) родственных браков у родителей здоровых детей с эпилептиформной активностью на ЭЭГ в третьей группе.

Отдельно следует выделить результаты оценки по шкале Апгар при рождении. В группе детей с ДЦП без эпилепсии чаще были средние значения этого показателя (48 %) по сравнению с группой детей с ДЦП и эпилепсией, имевших в большинстве случаев низкий балл при рождении (66 %): у детей в первой группе чаще отмечались проблемы с дыханием и тонусом,

требовавшие аппаратных методов реанимации ($p < 0,05$), а дети из второй группы реже нуждались в реанимационных мероприятиях ($p < 0,05$). Здоровые дети, как и ожидалось, при рождении в большинстве наблюдений имели высокие (82 %) либо средние (18 %) баллы по шкале Апгар ($p < 0,05$).

Другим подтвержденным фактором риска развития эпилепсии при ДЦП является степень доношенности. По некоторым данным, частота эпилепсии при ДЦП у недоношенных детей практически в два раза превышает таковую у доношенных [4]. Аналогичные сведения были подтверждены и в нашем исследовании с статистически значимым результатом ($p < 0,05$).

В первой группе проанализированы клинические особенности течения эпилепсии. Возраст дебюта приступов составил 12 ± 10 месяцев, что совпадает с выводами схожих исследований о преобладающей дате дебюта эпилепсии на фоне ДЦП в грудном и раннем возрасте [4, 10]. В клинической картине эпилептических припадков на фоне ДЦП преобладали полиморфные приступы: эпилептические спазмы у 30 (60 % случаев) детей, моторные тонические приступы с генерализованным началом у 17 (34 %), миоклонические приступы у 15 (30 %), моторные тонико-клонические приступы с генерализованным началом отмечались у 8 (16 %), моторные клонические с фокальным началом у 7 (14 %), в 5 (10 %) случаях приступы проявлялись в виде атипичных абсансов, еще в 3 (6 %) – моторные атонические приступы с генерализованным началом, и у 1 ребенка наблюдалась клиника моторных тонических приступов с фокальным началом (2 %).

В группе детей с ДЦП и эпилепсией на ЭЭГ преобладала регионарная эпилептиформная активность (ЭА) (62 % случаев) в сочетании с задержкой спонтанного формирования электрогенеза (90 %), замедлением основного коркового ритма (76 %) и специфическими эпилептиформными паттернами (СЭП) (46 %). Также встречались (в порядке убывания): диффузная ЭА (36 %), генерализованная ЭА

Таблица 1
Данные акушерского и семейного анамнеза в группах

Факторы	I группа, человек		II группа, человек		III группа, человек		p (по критерию χ^2)
	Абс. количество	Процент	Абс. количество	Процент	Абс. количество	Процент	
Родственный брак	6	12	3	6	11	22	> 0,05
Отягощенная наследственность по эпилепсии	17	34	8	12	16	32	> 0,05
Отягощенный акушерский анамнез	31	62	15	30	8	16	< 0,05
Угроза прерывания беременности	38	76	21	42	9	18	< 0,05
Гестоз	25	50	13	36	6	12	< 0,05
Острая респираторная вирусная инфекция в первом триместре	15	30	9	18	6	12	> 0,05
Преэклампсия	12	24	5	10	7	14	> 0,05
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	12	24	4	8	13	26	> 0,05
Преждевременные роды (ранее 37 недель)	20	40	19	38	11	22	> 0,05
Недоношенность 1-й степени	6	12	2	4	6	12	> 0,05
Недоношенность 2-й степени	5	10	13	26	5	10	< 0,05
Недоношенность 3-й степени	9	18	5	10	0	0	< 0,05
Оперативные роды	20	40	16	32	12	24	> 0,05
Аппаратная реанимация в родильном зале	31	62	30	60	11	22	< 0,05
Оценка по шкале Апгар 7–8 баллов	14	28	15	30	41	82	< 0,05
Оценка по шкале Апгар 5–6 баллов	3	6	24	48	9	18	< 0,05
Оценка по шкале Апгар 2–4 балла	33	66	11	22	0	0	< 0,05
Неонатальные судороги	29	58	7	14	0	0	< 0,05

(30%), типичная (32%) и модифицированная (28%) гипсаритмия, периодическое замедление (22%). Паттерн «вспышка – подавление» наблюдался у 4 (8%) пациентов, межполушарная асимметрия – в 2 (4%) случаях, доброкачественные

эпилептиформные разряды детского возраста (ДЭРД) – у 1 (2%) ребенка.

В отличие от первой группы, в группе детей с ДЦП без эпилепсии на ЭЭГ статистически реже выявлялись диффузная ЭА ($p < 0,05$) и гипсаритмии ($p < 0,05$), а также СЭП

($p < 0,05$). Среди пациентов второй группы преобладали регионарная ЭА (72%), задержка формирования спонтанного электрогенеза (56%), замедление основного коркового ритма (74%) и ДЭРД (32%) ($p < 0,05$). Периодическое замедление встречалось

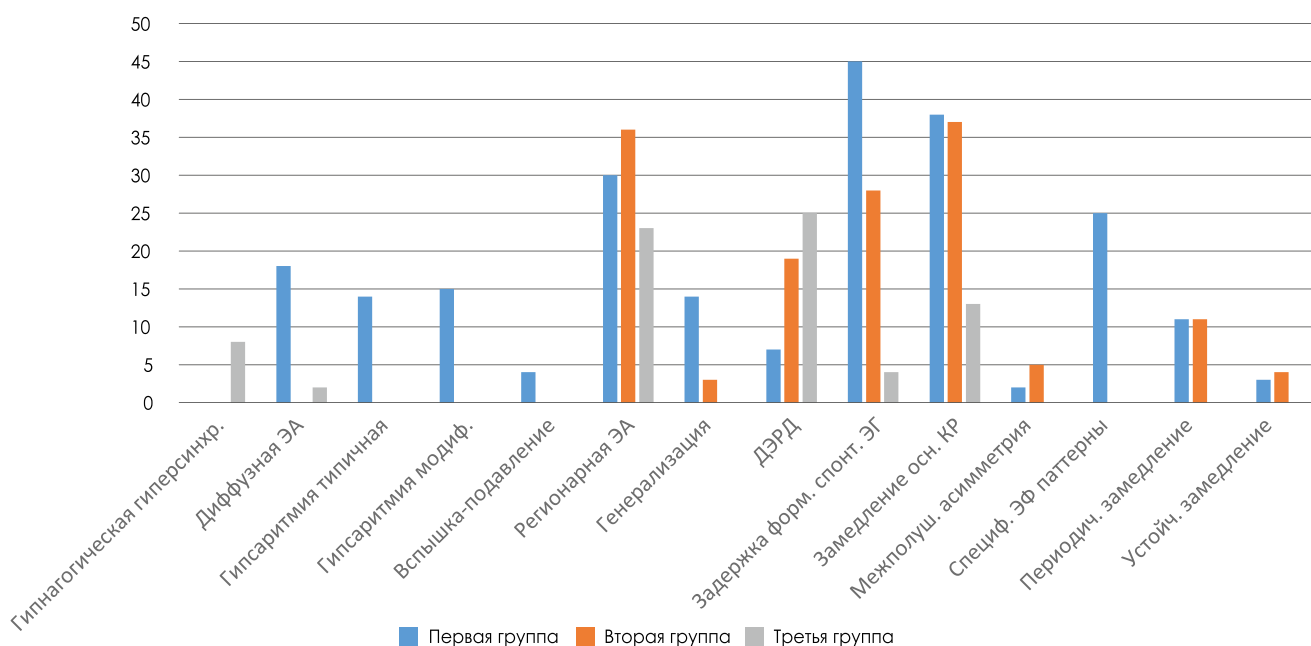


Рисунок 1. Преобладающие ЭЭГ-ритмы.

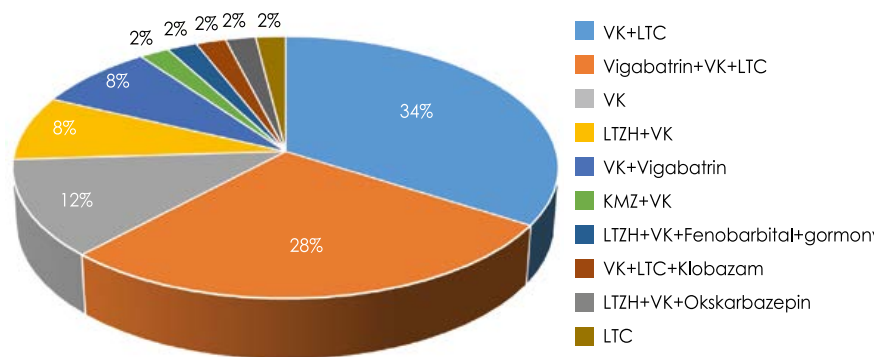


Рисунок 2. Характер лекарственной терапии в группе детей с ДЦП и эпилепсией.

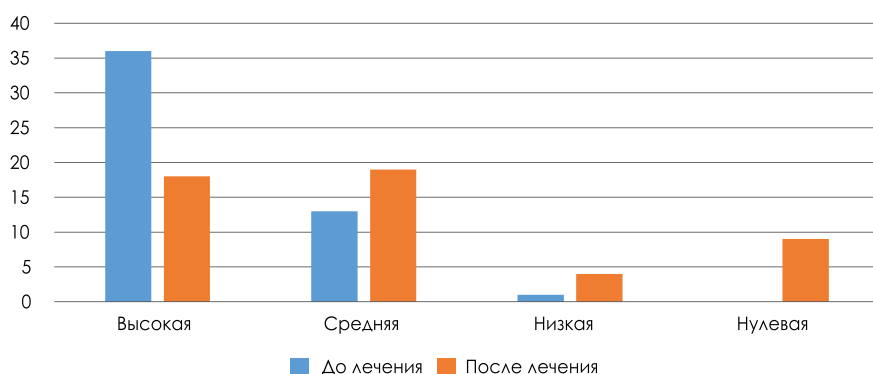


Рисунок 3. Частота эпилептических приступов у пациентов с ДЦП и эпилепсией до и после проведения терапии.

в равном числе случаев в первой и второй группах (по 22 %), устойчивое замедление – незначительно чаще во второй группе, чем в первой (8 и 6 % соответственно). Среди неврологически здоровых детей на ЭЭГ практически в половине случаев регистрировались ДЭРД (48 %) и регионарная эпилептиформная активность (46 %). При сравнении результатов ЭЭГ в первой и второй группах выявлены статистически значимые изменения, приводящие к развитию эпилепсии: диффузная эпилептиформная активность (36 %), специфические эпилептиформные паттерны (50 %), генерализованная эпилептиформная активность (28 %), задержка формирования спонтанного электрогенеза (90 %). Результаты наблюдений сопоставимы с данными других исследователей о персистенции эпилептиформной активности как прогностически неблагоприятном ЭЭГ-признаке эпилепсии при ДЦП [2].

При анализе клинических проявлений ДЦП в первой и второй группах выявлено, что уровень по-

ражения статистически достоверно влияет на прогноз заболеваемости эпилепсией ($p < 0,05$). Задержка психо-речевого развития встречалась в обеих группах практически в 90 % случаев. Среди клинических признаков большого значения для прогноза эпилепсии имела форма ДЦП. Среди обследованных детей эпилепсия чаще встречалась при тетраплегической (46 %) и гемипаретической (32 %) формах. Ряд исследователей считают, что спастический тетрапарез может быть коморбиден судорожной активности [2].

Структурная патология головного мозга при ДЦП, в особенности корковая атрофия, может являться субстратом для возникновения эпилептиформной активности [2, 15]. Проведенный анализ данных магнитно-резонансной томографии выявил следующие статистически достоверные поражения структур головного мозга, увеличивающие риск развития эпилепсии ($p < 0,05$): незавершенная миелинизация, диффузная корково-подкорковая атрофия, мульти-

кистозная энцефаломалиция, шизэнцефалия, пахигирия, фокальные кортикальные дисплазии. Патология мозолистого тела и мозжечка достоверно преобладали в первой группе по сравнению со второй ($p < 0,05$).

При оценке эффективности противосудорожной терапии в группе пациентов с ДЦП и эпилепсией было установлено, что наиболее часто применяемой комбинацией препаратов являются вальпроаты в сочетании с левитирацетамом (34 %), а также вальпроаты в сочетании с левитирацетамом и вигабатрином (28 %). Монотерапия препаратами вальпрооевой кислоты встречалась у 12 % пациентов. По 8 % приходилось на комбинации вальпроат и вигабатрин, вальпроат и ламотриджин. Остальные комбинации встречались в единичных случаях. Таким образом, препараты вальпрооевой кислоты входили в терапию эпилепсии у 98 % пациентов. Терапия была подобрана индивидуально в соответствии с существующими рекомендациями [5, 11, 14].

Применение терапии у 9 (18 % случаев) детей привело к полному контролю над приступами, количество случаев с высокой частотой приступов при проведении соответствующей терапии удалось уменьшить в два раза. В 2 (4 %) случаях зафиксирована лекарственно-устойчивая форма эпилепсии с отсутствием эффекта от комбинированной терапии, в 21 (42 %) случае удалось снизить частоту приступов.

Заключение

В результате анализа данных проведенного исследования установлены следующие факторы риска развития эпилепсии на фоне ДЦП у детей от 1 месяца до 6 лет, связанные с пре- и перинатальным периодом: отягощенный акушерский анамнез, угроза прерывания беременности, гестоз, недоношенность 2-й и 3-й степени, низкая оценка по шкале Апгар и последующая аппаратная реанимация, неонатальные судороги. Из ЭЭГ-изменений – диффузная эпилептиформная активность, генерализованная эпилептиформная активность, задержка формирования

При анализе терапии эпилепсии у детей с ДЦП подтверждены данные о том, что базовыми противосудорожными препаратами остаются вальпроаты как в рамках монотерапии, так и в комбинации с другими специфическими лекарственными средствами [1, 5]. Хотя полного контроля над приступами удалось достичь лишь в 18 % случаев, а снизить частоту приступов – гораздо чаще, проблема лекарственно-устойчивой эпилепсии остается одной из основных задач, особенно среди пациентов детского возраста.

1. Батышева Т.Т., Платнова А.Н., Быкова О.В. Эпилептические синдромы при детском церебральном параличе // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. — 2011. Т. 3. № 2. — С. 10–14.
2. Батышева Т.Т., Баалян О.С., Трепищев В.М. Основные предикторы эпилепсии у детей с детским церебральным параличом // Детская и подростковая реабилитация. — 2015. № 1. — С. 15–20.
3. Маруева Н.А., Шнайдер Н.А., Шульмин А.В. и др. Эпидемиология идиопатических форм эпилепсии в детской популяции Забайкальского края // Дальневосточный медицинский журнал. — 2016. № 3. — С. 75–79.
4. Омельченко Н.Н., Левитина Е.В. Перинатальные факторы риска формирования эпилепсии у детей с детским церебральным параличом // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2012. № 2. — С. 18–22.
5. Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Актуальные вопросы безопасности и переносимости антиэпилептической терапии: акцент на применение препаратов вальпроевой кислоты. (Обзор литературы) // Русский журнал детской неврологии. — 2019. Т. 14. № 3. — С. 37–60.
6. Aldenkamp A., Besag F., Gobbi G. et al. Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): Adverse cognitive and behavioural effects of antiepileptic drugs in children// *Epileptic Disorders*. — 2016. Vol. 18 (1). — P. 55–67. DOI: 10.1684/epd.2016.0817>
7. Camfield P., Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children // *Epileptic Disorders*. — 2015. Vol. 17 (2). — P. 117–123. DOI: 10.1684/epd.2015.0736.
8. Dassi Tchoupa Revegue M.H., Marin B., Ibinga E. et al. Meta-analysis of perinatal factors associated with epilepsy in tropical countries // *Epi-*

9. Durá Traveña T., Yoldi Petria M.E., Gallinas Victoria-noa F. Incidencia de la epilepsia infantil // *Anales de Pediatría*.— 2007. Vol. 67 (1).— P. 37–43.
10. Gürkan F., Serin M., Yılmaz S. et al. Risk factors for epilepsy in cases with cerebral palsy: A retrospective study // *European Journal of Paediatric Neurology*.— 2017. Vol. 21 (1).— P. 70–71. DOI: 10.1016/j.ejpn.2017.04.1171.
11. Kanner A.M., Ashman E., Gloss D. et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society // *Neurology*.— 2018. Vol. 91 (2).— P. 74–81. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000575.
12. Karatoprak E., Sözen G., Saltık S. Risk factors associated with epilepsy development in children with cerebral palsy // *Child's Nervous System*.— 2019. Vol. 35 (7).— P. 1181–1187. DOI: 10.1007/s00381-019-04152-w.
13. Symonds J.D., Zuberi S.M., Stewart K. et al. Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort // *Brain*.— 2019. Vol. 142 (8).— P. 2303–2318. DOI: 10.1093/brain/awz195.
14. Wheless J. W., Clarke D.F., Arzimanoglou A., Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion // *Epileptic Disorders*.— 2007. Vol. 9 (4).— P. 353–412.
15. Zelnik N., Konopnicki M., Bennett-Back O. et al. Risk factors for epilepsy in children with cerebral palsy // *European Journal of Paediatric Neurology*.— 2010. Vol. 14 (1).— P. 67–72. DOI: 10.1016/j.ejpn.2009.06.002.

For citation: Murachueva F.A., Geybatova L.G. Structural epilepsy in children: risk factors, clinical and electroencephalographic manifestations and therapy. Medical alphabet.2020; (1):31–35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-1-31-35>

35