

## ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

© 2010 В.А.Калинин

Самарский государственный медицинский университет

Поступила в редакцию 28.09.2010

Пароксизмальные состояния у детей весьма распространены. Проанализированы 174 ребенка с эпилепсией. В раннем детском возрасте преобладают генерализованные формы эпилепсии над парциальными. Решающим фактором развития и течения эпилепсии в раннем детском возрасте является морфо-функциональная незрелость головного мозга. Использование функции желательности в диагностике эпилепсии позволит оптимизировать лечение и прогноз.

Ключевые слова: эпилепсия, ранний детский возраст, диагностика, лечение

Пароксизмальные состояния у детей раннего возраста весьма распространены. В последнее время их частота в структуре детской заболеваемости возрастает. Особенностью пароксизмальных расстройств у детей является множественность этиологических факторов и возможность их трансформации, клиническая недифференцированность пароксизмальных состояний, а также динамизм и гетерохронность развития функций мозга. Все это определяет необходимость изучения клинко-патогенетических закономерностей развития эпилептического синдрома в раннем детском возрасте, аспектов его диагностики, лечения и профилактики. Несмотря на то, что многие дискуссионные вопросы проблемы так называемых пароксизмальных неэпилептических состояний у детей были решены принятием в 1989 г. Международной лигой борьбы с эпилепсией, классификации эпилепсии и эпилептических синдромов, выделение возрастозависимых симптоматических и идиопатических форм не снижает актуальности дальнейшего изучения этиологических и патогенетических основ развития припадков.

Результаты обследования 174 детей раннего возраста с пароксизмальными расстройствами практически во всех наблюдениях показали от 1 до 3-4 неблагоприятных факторов течения беременности и родов у матери, а также наследственную отягощенность по эпилепсии. Наряду с наследственной отягощенностью и экзогенными воздействиями, большой удельный вес в происхождении приступов имеют антенатальные факторы [4, 9, 11, 12]. Показано, что повреждение и задержка развития мозга происходит уже внутриутробно и зависит не только от гипоксии, но и от срока гестации, в котором она возникла.

Поскольку любой вид патологии у детей отражает онтогенетические особенности развития организма [6], для раскрытия причины и

механизмов возрастозависимых эпилептических расстройств у детей первых трех лет жизни необходимо исследование их возрастных морфо-нейрофизиологических особенностей и динамики нервно-психического развития. Эти данные существенны не только для понимания возрастных черт организации системной деятельности мозга, но и для определения физиологических феноменов компенсации, защиты и повреждения, определяющих риск и течение эпилепсии [9].

Эпилептические проявления являются весьма свойственными раннему детскому возрасту. По данным S. Ishida (1985), 78% случаев детской эпилепсии начинается в течение первых трех лет жизни. Эти формы могут развиваться и переходить во взрослую эпилепсию с различными эволюционными изменениями и в клинических проявлениях, и в особенностях электроэнцефалограммы [20]. В исследованиях W. Hauser (1994) максимальная подверженность эпилепсии приходится на возраст до 1 года. В нашем исследовании у 112 (64,4%) детей приступы манифестировали до 1 года, у 32 (18,4%) – от 1 года до 2 лет и у 30 (17,2%) – от 2 до 3 лет. Наиболее многочисленную группу в настоящем исследовании составили дети с инфантильными спазмами – 56 (32%). Синдром Веста занимает около 2% от всех детских форм эпилепсии, синдром Леннокса-Гасто – 1-2%. У новорожденных судороги представлены молниеносными очаговыми миоклоническими, клоническими, тоническими приступами. В грудном возрасте в структуре пароксизмов преобладают инфантильные спазмы. Наиболее частая форма – это пропульсивные припадки (кивки, «складывания»). Ретропульсивные и смешанные приступы наблюдаются реже и характерны для более старшего возраста [2, 4, 8]. В исследованной группе пациентов до 3 лет инфантильные спазмы и другие «эволюционно» связанные с ними формы симптоматических эпилепсий (синдромы Отахара, Веста, Леннокса-Гасто) составили 32%, а в случае манифестации приступов до 1 года – 41%. Связь этих специфичных

Калинин Владимир Анатольевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии.  
E-mail: vlankalinin@samaradom.ru

для раннего детского возраста пароксизмальных состояний, доказанная в большом количестве работ [2, 20], позволила рассматривать эти формы вместе. В клинике приступов, наблюдаемых у пациентов, в ряде случаев отмечалась трансформация одной формы и другую.

Соотношение генерализованных и парциальных припадков существенно отличалось в младенческом и старшем возрасте и составляло 3:1 и 1:1,5 соответственно. Подавляющее большинство первых судорожных припадков (46%) приходилось на младенческий возраст. В наших наблюдениях соотношение генерализованных и парциальных форм эпилепсии составило в группе детей раннего возраста 3:1, что согласуется с литературными данными.

Заслуживает внимания изучение соотношения степени «зрелости» новорожденных и типа припадков. Так, у доношенных детей преобладают генерализованные клонические и «минимальные» припадки [7]. По сравнению с родившимися в срок, у незрелых детей в 2 раза чаще встречаются «минимальные», генерализованные тонические и их комбинации. Для маловесных детей не характерны клонические судороги [16, 22]. В нашем исследовании в группе генерализованных судорожных припадков клонических судорог не отмечалось, в подавляющем большинстве наблюдались тонические судороги (71%). В целом же генерализованные судорожные припадки составили 42%, малые приступы наблюдались лишь у 8% детей. Таким образом, с нашей точки зрения генерализованные тонические припадки являются наиболее характерными для незрелого головного мозга наряду с инфантильными спазмами.

В раннем возрасте головной мозг ребенка наиболее чувствителен к проконвульсивным факторам. Этому способствует как морфофункциональная незрелость, так и широчайший спектр патологических воздействий на головной мозг в перинатальном периоде. Таким образом, обобщив результаты наблюдений, можно утверждать, что наиболее тяжелые формы эпилептических припадков (инфантильные спазмы, генерализованные судорожные припадки, некоторые виды парциальных приступов) сопровождаются максимальными структурными нарушениями по данным КТ и МРТ головного мозга и задержкой формирования моторных и психических функций. Инфантильные спазмы с большой частотой сопровождаются умеренно выраженными и тяжелыми нарушениями психомоторного развития (у 28% детей с этой формой приступов) на фоне выраженных морфологических изменений головного мозга (у 98,2%) и явным отставанием формирования моторных функций и (или) наличием органических двигательных нарушений (у 85,3%). По данным литературы, до 85% детей с инфантильными спазмами имеют грубую задержку психомоторного развития [2, 4, 9, 13].

Доброкачественный вариант синдрома Веста отличается ограниченными миоклониями, в основном мышц лица и рук. Движения не группируются в серии. Дети не теряют темпа психического развития. У них отсутствует органическая симптоматика и изменения на КТ [4, 14]. Напротив, малые эпилептические припадки, а также фебрильные судороги не сопровождаются значимыми структурными нарушениями в 100% наблюдений. При этих формах эпилептических припадков, как правило, отсутствуют патологические изменения в неврологическом статусе в 84,5% наблюдений и задержка или регресс психических функций у 71,4% больных детей.

Постоянное совершенствование имеющихся методик нейровизуализации и создание новых не изменило главенствующей роли электроэнцефалографии в диагностике эпилептических припадков. ЭЭГ остается единственным неинвазивным методом объективизации корковых нейрональных разрядов [8]. Достоинство ЭЭГ – высокая информативность и в межприступный период. Регистрация ЭЭГ у детей раннего возраста сложна как с технической точки зрения, так и с точки зрения интерпретации полученных результатов. Процесс регистрации осложняется функциональным состоянием ребенка (бодрствование или сон), количеством и типом накладываемых электродов, множеством двигательных артефактов. Частота  $\alpha$ -ритма крайне вариабельна у детей в зависимости от возраста, в связи с чем интерпретация нормы и патологии значительно затруднена [5]. Замедление основной активности фоновой записи ниже возрастной нормы констатируется для детей 3-4 лет при менее 5 Гц [15]. Анализ ЭЭГ у больных раннего детского возраста с эпилепсией проводился на базе классификации нарушений ЭЭГ, принятой Американской ассоциацией нейрофизиологов (по Daly & Pedley, 1990 г.).

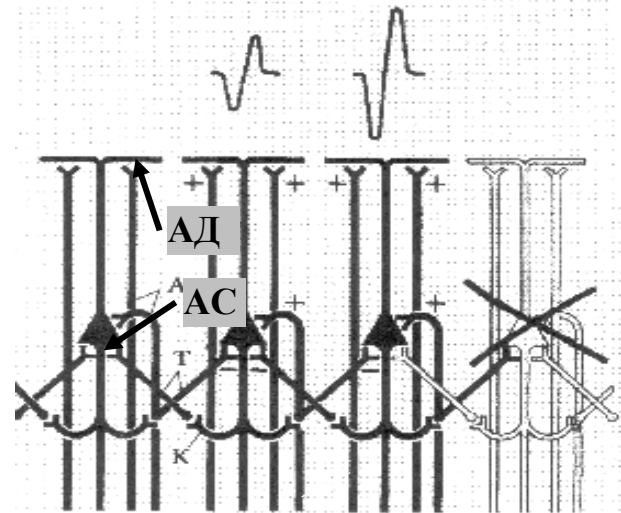
Полученные результаты весьма вариабельны. Это практически нормальная ЭЭГ при фебрильных пароксизмах, доминирующая пиковолновая 3 Гц активность при абсансных формах эпилепсии, полиморфная, включающая в себя практически весь спектр эпилептиформной активности неспецифичная кривая при генерализованных судорожных и парциальных (особенно с наличием вторичной генерализации) припадках. Очаговая эпилептиформная активность при эпилептических припадках в раннем детском возрасте регистрируется редко, либо «маскируется» диффузными нарушениями биоэлектрической активности. Специфические ЭЭГ-паттерны регистрируются при инфантильных спазмах (синдром Веста). Это паттерн «вспышка-подавление» (более специфичный для ранней эпилептической энцефалопатии – синдрома Отахары), типичная и модифицированная гипсаритмия. В подавляющем большинстве наблюдений (66%) формирование биоэлектрической активности головного мозга детей раннего

возраста с эпилептическими припадками отстает от описываемой возрастной нормы. На электроэнцефалограмме преобладают синхронизирующие влияния (тонический ЭЭГ-паттерн) с вспышками эпилептиформной активности как проявления «гиперинтеграции» внутри незрелой нейродинамической системы. Незрелость взаимосвязей между корковыми нейронами и различными корковыми регионами является основой для формирования более медленных электроэнцефалографических графоэлементов эпилептической активности и несовершенной синхронизации [19, 21].

Другим важным аспектом проблемы является возрастное созревание головного мозга ребенка, страдающего эпилепсией, что неизбежно находит свое отражение на ЭЭГ. В то же время, замедление основного ритма на ЭЭГ характеризует эволюцию заболевания [8, 9]. Доброкачественно текущая эпилепсия, адекватно подобранная терапия с достижением ремиссии обеспечивают практически физиологическое созревание биоэлектрической активности головного мозга с усложнением структуры ЭЭГ, усилением десинхронизирующих влияний, упрощением и уменьшением выраженности эпилептиформной активности и, в конечном итоге, хороший прогноз. Тяжелые (как правило, симптоматические) формы эпилепсии, трудности с подбором адекватной терапии для достижения ремиссии способствуют формированию головного мозга как эпилептического с отсутствием усиления десинхронизирующих влияний, усложнением и нарастанием эпилептиформной активности. Таким образом, ЭЭГ больного ребенка раннего возраста с эпилепсией отражает не только наличие эпилептиформной активности и специфических ЭЭГ-паттернов, но и позволяет проследить динамику формирования биоэлектрической активности головного мозга, что можно расценивать как проявление созревания головного мозга в целом.

Анализ нейрофизиологических исследований для оценки морфофункциональной незрелости и гетерохронного созревания синаптических и нейрональных структур коры головного мозга проводится уже много лет [3]. В результате можно утверждать, что кроме гетерохронной миграции нейробластов к коре головного мозга существует и гетерохронное созревание синаптических связей коркового нейрона (рис. 1). В ряде нейрофизиологических исследований было показано, что аксодендритические синапсы созревают еще до рождения, тогда как аксосоматические синапсы – уже постнатально. Кроме того, большое значение имеет процесс созревания нейронов, осуществляющих коллатеральное торможение «соседних» нейронов [8]. В норме между соседними нейронами коры существует взаимное коллатеральное торможение, которое, помимо ряда важных информационных функций, поддерживает стабильный фон возбуждения коры.

Замедление созревания или гибель части корковых нейронов приводит к дисбалансу между афферентными возбуждающими влияниями и недостаточным коллатеральным торможением с увеличением возбудительного деполяризационного ответа, а развитие таких ответов синхронно в популяции нейронов проявляется нарастанием амплитуды вызванных потенциалов вокруг зоны деструкции с частым преобразованием их в эпилептиформные комплексы.



**Рис. 1.** Схема растормаживания коркового ответа вследствие деструкции части нейронов [8]: АС – аксосоматические возбуждающие волокна, АД – аксодендритические возбуждающие волокна, Г – тормозные вставочные нейроны, осуществляющие коллатеральное торможение, К – коллатерали.

Повышенный уровень возбудительных деполяризационных процессов в пораженной зоне приводит к повышению уровня ионов калия в экстраклеточном пространстве, что в свою очередь в результате электролитно-ионного дисбаланса токов через каналы мембран нейронов ведет к их дополнительной стойкой деполяризации, замыкая тем самым механизм патологической положительной обратной связи, влекущий самоподдерживающийся и нарастающий процесс эпилептизации нейронов, находящихся в эпилептическом очаге и по его периферии.

В нормальных условиях избыток ионов калия поглощается глией. Однако избыточная концентрация калия в эпилептическом очаге стимулирует пролиферацию глии. Развивающийся глиоз приводит к деформации дендритного дерева, нарушает нормальную организацию синаптических контактов на теле и дендритах, что ведет к замедлению, а в ряде случаев к невозможности полноценного созревания головного мозга. Головной мозг развивается как эпилептическая система, что наиболее ярко прослеживается в трансформации симптоматических форм эпилепсии раннего детского возраста.

По данным большинства исследований, причиной деструктивных нарушений, лежащих в основе образования эпилептических фокусов,

являются, чаще всего, пренатальные и перинатальные неблагополучия. Пренатальные факторы связаны с нарушениями нормального течения беременности (эндо- или экзогенной инфекцией или интоксикацией, сердечно-сосудистыми нарушениями у матери, приемом препаратов и продуктов с известными тератогенными свойствами, гипоксемией, кровотечением и др.). Эти нарушения проявляются задержкой и дефектами дифференциации нейронов, большими лезонтогенными в виде агенеза мозолистого тела, гипоплазии или дисплазии мозжечка. Нарушения миграции приводят к эктопии корковых образований с возникновением многослойной коры, к слиянию отдельных извилин в более массивные образования (макрогирия), эктопическим островкам серого вещества в глубине белого, макроасимметриям с дополнительными атипичными мостиками между извилинами. Среди эпилептогенных факторов следует указать нарушения сроков вынашивания. Ультразвуковые исследования последних лет показали наличие у недоношенных детей в большинстве случаев интракраниальных кровоизлияний. Следует помнить, что большинство эпилепсий, обусловленных резидуально-органическими нарушениями, относятся к височнодолевым [10] и в меньшей части – к лобнодолевым с медиобазальной локализацией поражения, тесно примыкающей к ростральным медиобазальным отделам височной доли. Как известно, наиболее характерной находкой при хронических эпилепсиях является так называемый мезиальный или медиальный склероз височной доли мозга, а более точно – гиппокампальной извилины. Очевидно такая патологическая гиперактивность нейронов гиппокампа имеет место не только при эпилепсии, но и при неэпилептических приступах. О том, что в обоих случаях важной причиной является деструктивное поражение мозга, говорит ряд работ, показавших, что признаки органического поражения мозга почти столь же характерны для неэпилептических приступов и панических атак, сколь и для эпилепсии [8].

Таким образом, степень морфофункциональной незрелости мозга ребенка должна определяться как можно раньше для назначения своевременного лечения адекватными дозами препаратов и предотвращения развития описанных выше патогенетических механизмов, которые в большинстве случаев приводят к необратимым изменениям в структурах головного мозга в раннем детском возрасте.

Предложенная функция желательности [1] может служить комплексным показателем в определении состояния морфофункциональной зрелости головного мозга ребенка раннего возраста, страдающего эпилептическими припадками. В результате математического моделирования был получен достаточно чувствительный показатель, отражающий степень морфофункциональной зрелости, как по данным анамнеза,

так и по клиническим данным на момент обследования ребенка. Таким образом, можно считать, что обобщенная функция желательности D может служить критерием морфо-функциональной незрелости (качественным показателем развития) головного мозга ребенка раннего возраста, больного эпилепсией. На основании результатов исследования следует считать показатели D:

- 0,8-0,6 – легкими проявлениями морфо-функциональной незрелости;
- 0,6-0,37 – умеренными проявлениями;
- менее 0,37 – выраженными проявлениями.

Функция желательности более чувствительна к изменению отдельных признаков, что обусловлено математическими расчетами; обладает высокой информативностью; характеризует состояние пациента в целом; позволяет быстро оценивать динамику развития болезни и эффективность лечения.

Безусловно, эффективность лечения может зависеть от доказанной степени выраженности морфо-функциональной незрелости. Именно этот аспект разрабатывался Pei-Xiong et al. (2001). Обработывались вальпроевой кислотой клетки нейробластомы человека SH-SY5Y, представляющие собой лишенные отростков нейробласты, аналогичные эмбриональным. В результате обнаружили активный рост дендритов и аксонов и образование из них хорошо организованной нейронной сети. Нейробласты в контрольных культурах оставались разьединенными или теряли зачаточные отростки и погибали не позднее двенадцатого дня. Эти данные хорошо согласуются с эмпирически определенным использованием вальпроатов в качестве препаратов первого выбора при детских эпилептических энцефалопатиях и детских фокальных идиопатических эпилепсиях. Как известно, возникновение этих расстройств объясняется отставанием созревания нейрональных структур коры головного мозга, следствием чего являются дисфункциональные очаги эпилептогенеза и задержка психического и неврологического развития. Устранение этих факторов возможно при созревании мозга, чему, очевидно, способствует лечение вальпроатами.

Эпилептическими энцефалопатиями называются эпилепсии и эпилептические синдромы, при которых эпилептиформные нарушения приводят к прогрессирующей мозговой дисфункции [8]. Эта дисфункция проявляется перманентными расстройствами в виде поведенческих, психических, нейропсихологических нарушений. Вид нарушений соответствует функциональным зонам, в которых происходят эпилептические разряды. Патогенез их включает изначальную незрелость мозга, нарушение нормального функционирования мозга из-за вовлеченности в эпилептические разряды, пластические нарушения в нейронах, приводящие к преобразованию их в эпилептические нейроны, эксайтоксическая

их гибель вследствие  $Ca^{++}$  и  $Na^{+}$  зависимого апоптоза и некроза, нарушение нормальной нейрональной сети. Как видно, именно эти звенья нормализует прием вальпроатов, которые в случаях эпилептических энцефалопатий являются препаратами первого выбора.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Адлер, Ю.П. Планирование эксперимента при поиске оптимальных условий / Ю.П. Адлер, Е.В. Маркова, Ю.В. Грановский. – М.: Наука, 1976. 276 с.
2. Айвазян, С.О. Эволюция припадков и ЭЭГ-характеристик при ранних детских формах эпилепсии. Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2000. 118 с.
3. Ата-Мурадова, Ф.А. Развивающийся мозг. Системный анализ. – М., 1980. 275 с.
4. Бадалян, Л.О. Фебрильные судороги: диагностика, лечение, диспансерное наблюдение / Л.О. Бадалян, П.А. Темин, К.Ю. Мухин // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1990. №9. С. 97-102.
5. Благосклонова, Н.К. Детская клиническая электроэнцефалография (руководство для врачей) / Н.К. Благосклонова, Л.А. Новикова. – М.: Медицина, 1994. 202 с.
6. Вельтищев, Ю.Е. Состояние здоровья детей и общая стратегия профилактики болезней // Альманах «Исцеление» / Под ред. И.А. Скворцова. – М.: Тривола, 1995. Вып.2. С. 13-37.
7. Журба, Л.Т. Клинические особенности судорожного синдрома у новорожденных детей / Л.Т. Журба, О.В. Тимонина, Л.Ю. Неижко // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1989. №8. С. 3-6.
8. Зенков, Л.Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии). – М.: МИА, 2002. 416 с.: ил.
9. Карлов, В.А. Эпилепсия и структурно-функциональная организация головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003. №9. С. 4-8.
10. Нестеров, Л.Н. Клинико-электроэнцефалографическая характеристика височной эпилепсии в начальных стадиях заболевания / Л.Н. Нестеров, Н.Н. Соловьев, И.Е. Повереннова // Труды IV всероссийского съезда невропатологов и психиатров. М., 1980. Т. 2. С. 431-432.
11. Темин, П.А. Лечение и профилактика фебрильных судорог / П.А. Темин, М.Ю. Никанорова, Л.И. Семькина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1996. Т. 41, №2. С. 47-51.
12. Трошин, В.Д. Эпилепсия детей и подростков: 3-е изд., перераб. и доп. / В.Д. Трошин, А.В. Густов, Ю.И. Кравцов, А.Л. Максимова. – Нижний Новгород: «НГМА», 2002. 313 с.
13. Aicardi, J. Epilepsy in Children. The International Review of Child Neurology. – New York: Raven Press, 1986. P. 39-65.
14. Capovilla, G. Benign infantile spasm: nosography and treatment / G. Capovilla, F. Vegevano // Epilepsia. 2004. Vol. 45, suppl. 3. P. 26.
15. Daly, D.D. Current Practice of Clinical Electroencephalography / Second edition. Edited by D.D. Daly and T.A. Pedley. – Raven Press. Ltd., New York, 1990. P. 269-334.
16. Fischer, A.Q. Diagnosis of cerebral atrophy in infants by near-field cranial sonography / A.Q. Fischer, E. Arir // Amer. J. Dis. Child. 1986. Vol. 140, №8. P. 774-777.
17. Hauser, W.A. The prevalence and incidence of convulsive disorders in children // USA. Epilepsia. 1994. Vol. 35, suppl. 2. P. 1-6.
18. Ishida, N. EEG abnormalities in non-epileptic patients / N. Ishida, S. Okada, T. Tsuboi // Folia Psych. Neurol. Jap. 1985. Vol. 18. P. 43-58.
19. Mares, P. Epileptic phenomena in the immature brain // Physiol. Res. 1991. P. 577-584.
20. Ohtahara, Sh. Prenatal etiologies of West syndrome / Sh. Ohtahara, Y. Ohtsuka, Y. Yamatogi et al. // Epilepsia. 1993. P. 716-722.
21. Soukupova, S. New model of cortical epileptic foci in freely moving developing rats / S. Soukupova, R. Mikolasova, H. Kubova, P. Mares // Epilepsy Research. 1993. P. 27-33.
22. Volpe, J.J. Intraventricular hemorrhage in the premature infant-current concepts // Annals of neurology. 1989. Vol. 25, №2. P. 109-116.

## OPTIMIZATION OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF THE EPILEPSY AT CHILDREN OF EARLY AGE

© 2010 V.A. Kalinin

Samara State Medical University

Paroxysmal conditions at children are rather widespread. 174 children with an epilepsy are analysed. At early children's age prevail generalized forms of epilepsy above partial. Determinative factor of development and current of epilepsy at early children's age is the morpho-functional dismaturity of brain. Use of function of desirability in diagnostics of epilepsy will allow to optimize treatment and forecast.

Key words: *epilepsy, early children's age, diagnostics, treatment*