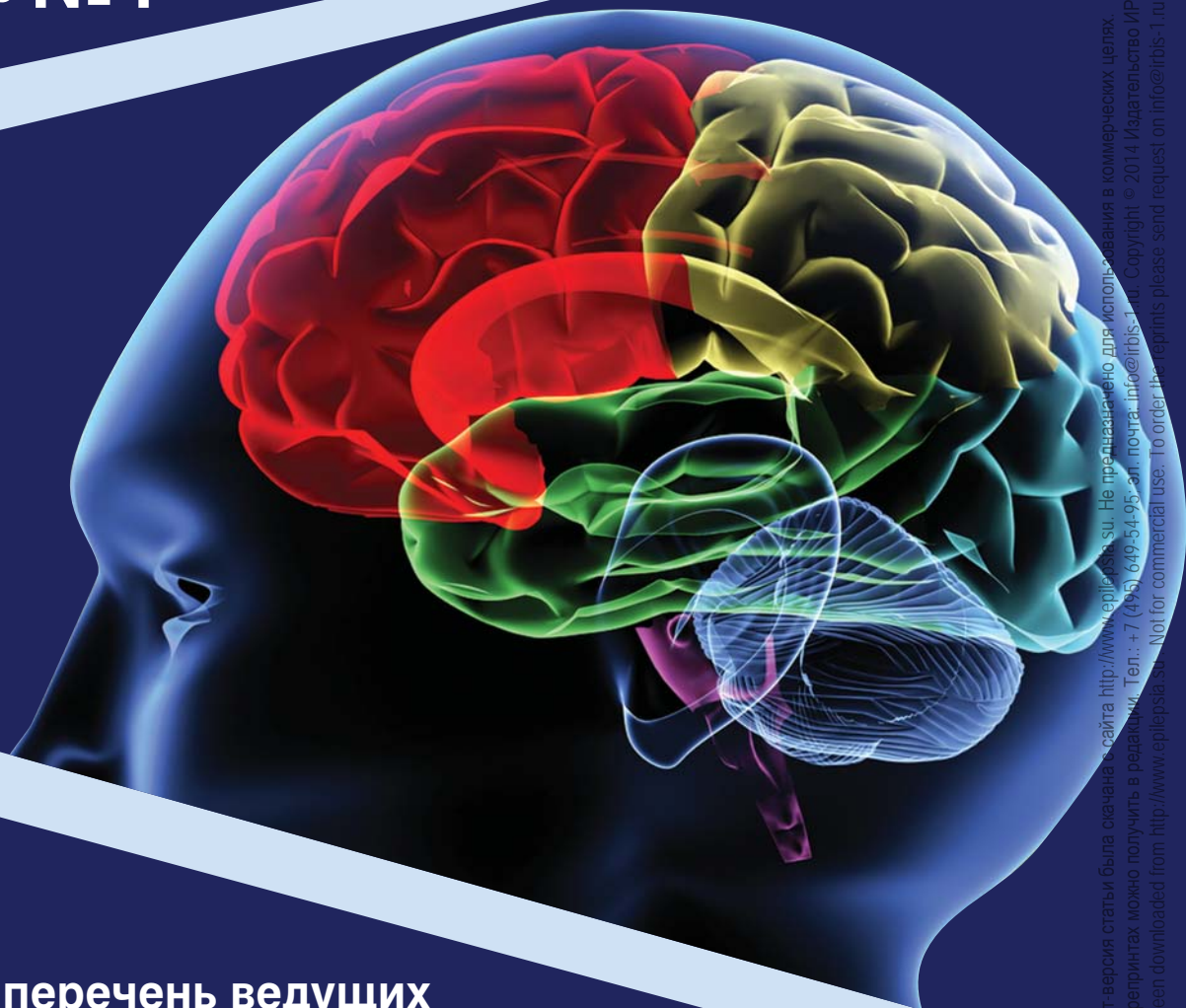


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН  
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

# ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2014 Том 6 №4



Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов  
и изданий ВАК

Импакт-фактор РИНЦ – 0,506

# ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ МОЗГА И ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ

Морозова Е.А., Морозов Д.В.

ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия»

*Резюме: авторы статьи рассматривают варианты формирования фармакорезистентности эпилепсии у детей, уделяя особое внимание перинатальной патологии мозга, основным патогенетическим звеном которой является фокальная и глобальная церебральная ишемия. Неонатальные судороги рассматриваются авторами как преимущественно симптоматические, приводящие в дальнейшем к некурабельной эпилепсии.*

*Ключевые слова: перинатальная патология, неонатальные судороги, фармакорезистентность.*

Одной из проблем, неподвластной современной неврологии, остается фармакорезистентность у больных с эпилепсией. Именно эта когорта пациентов впоследствии формирует группу инвалидов по психиатрии, создает множество нерешаемых вопросов социуму, включая, в частности, рост правонарушений. Научные исследования, проводимые в России и за рубежом, отражают единодушие в подходах к терапии и наблюдению пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, но статистика последних десятилетий, несмотря на это, остается прежней [12,13].

Известно, что в малообеспеченных странах эпилепсию практически не лечат, а процент больных с продолжающимися приступами коррелирует с таковым в странах с высокоразвитым здравоохранением [5].

Эпилепсия – полиэтиологическое заболевание, в возникновении и развитии которого важная роль отводится наследственному фактору, экзогенным причинам, сочетанному воздействию экзогенных причин и врожденной или приобретенной предрасположенности. Эпилепсия – заболевание детского возраста, поскольку известно, что 75% приступов дебютируют в возрасте до 15 лет [6]. Таким образом, взрослые не-

врологи имеют дело с эволюцией эпилепсии. Несмотря на совершенствование методов нейровизуализации и фармакотерапии, прогноз эпилепсии остается негативным у 30% пациентов [10]. И данная статистика не меняется уже в течение нескольких десятилетий. Пациенты с фармакорезистентными формами эпилепсии формируют группу инвалидности, что сопровождается прямыми и косвенными затратами государства на их лечение.

При анализе двух составляющих дефиниции эпилепсии становится очевидным, что воздействовать на генетический фактор в ближайшие десятилетия не представится возможным. В то же время имеет смысл подвергнуть анализу те экзогенные причины, которые могут служить триггером эпилептогенеза в развивающемся мозге. И это, прежде всего, антенатальная и перинатальная патологии. Известно, что многие априори резистентные формы эпилепсии, а по сути, эпилептические энцефалопатии, являются следствием перинатальной патологии мозга [1,3]. На основании исследования популяции больных с синдромом Веста 63,4% расценены как симптоматические (42,8% вызваны пренатальными факторами, 13,9% – перинатальной патологией, 6,7% – постнатальными факторами) [8]. По данным А.С. Петрухина [9], органическая патология головного мозга отмечается в 75% всех случаев СЛГ, а методы нейровизуализации выявляют неспецифические атрофические изменения как последствия перинатальных инсультов и порэнцефалических кист, а также гидроцефалию у подавляющего числа пациентов.

Гиппократ в трактате «De morbo sacro» писал, что «болезнь эта начинает зарождаться еще тогда, когда плод находится в утробе. Такой плод, когда вырастет, будет иметь голову, подверженную болезням и полную шума..., и дети будут слюнявыми и сопливыми... Таким образом, понятно, как зарождается эта болезнь и насколько она не более божественна, чем все остальные» [8].

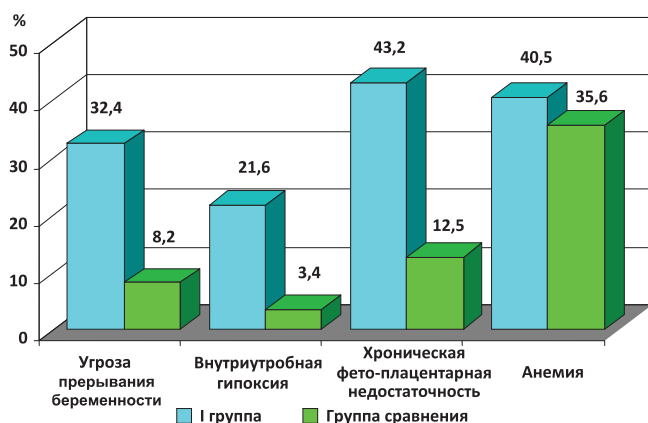


Рисунок 1. Антенатальные предикторы НС и эпилепсии.

Абсолютно резистентными считают случаи эпилепсии, когда применение любых комбинаций препаратов в максимально переносимых дозах, подтвержденных исследованием плазменной концентрации, является неэффективным [4]. Существует мнение о том, что множественная лекарственная резистентность является заболеванием с двойной природой:

1) аспект нечувствительности рецепторов и лекарственных транспортеров (сниженная концентрация и эффективность лекарственных средств);

2) аспект влияния патологических нейрональных разрядов и патологии нейронального субстрата.

Известно, что идиопатические эпилепсии менее склонны к рефрактерному течению, чем симптоматические и криптогенные (вероятно, симптоматические) формы эпилепсии [14].

Частота приступов в дебюте является важным предиктором рефрактерности эпилепсии [14]. Возможно, наиболее достоверным прогностическим фактором является начальный ответ приступов на терапию. Отсутствие эффекта от двух АЭП обрекает пациента на большую вероятность неэффективности остальных препаратов, даже при условии использования препаратов с разным механизмом действия [12].

Представляется важным для практического врача, что около 20% пациентов с рефрактерными приступами не болеют эпилепсией [11]. В связи с этим формируется группа пациентов с псевдофармакорезистентностью, что является еще одним необходимым фактором «преодоления», а точнее, расширения врачебного кругозора, повышения внимания к необходимости тонкой дифференциальной диагностики пароксизмальных состояний.

| Признак                     | I группа |      | Группа сравнения |      | P     |
|-----------------------------|----------|------|------------------|------|-------|
|                             | абс.     | %    | абс.             | %    |       |
| Родостимуляция              | 23       | 62,2 | 8                | 25,0 | 0,028 |
| Акушерское пособие          | 16       | 43,2 | 6                | 18,8 | 0,035 |
| «Выдавливание» плода        | 14       | 37,8 | 5                | 15,6 | 0,042 |
| Обезболивание при родах     | 14       | 37,8 | 4                | 12,5 | 0,020 |
| Сон/бодрствование           | 11       | 29,8 | 1                | 3,1  | 0,047 |
| Обвитие пуповиной шеи плода | 20       | 54,1 | 3                | 9,4  | 0,002 |

Таблица 1. Интранатальные предикторы НС и эпилепсии.

Анализ литературы последних десятилетий не позволяет обнаружить антен- и перинатальные предикторы эпилепсии. Исследование неонатальных судорог (НС), не относящихся ни к генерализованным, ни к локально обусловленным формам (по классификации ILAE, 2001), позволило сделать вывод о том, что они чаще всего являются симптоматическими (83,7%) и, эволюционируя, приводят к формированию мультифокальных фармакорезистентных эпилепсий у детей [2,7]. Кроме того, проведенное исследование показало, что неонатальные судороги в большинстве случаев являются следствием фокальной или глобальной ишемии головного мозга. Антенатальными предикторами НС достоверно оказались угроза прерывания беременности, внутриутробные инфекции, хроническая фето-плацентарная недостаточность и анемия (см. рис. 1).

Таким образом, одним из важных аспектов преодоления фармакорезистентности эпилепсии являются разумные обследование и терапия расстройств беременности.

Интранатальные повреждения головного и спинного мозга сегодня не имеют верифицированной статистики по многим причинам, среди которых недостаточная квалификация неонатологов, отсутствие достаточного инструментального оборудования в родильных домах и другие. Кроме этого, интранатальная патология в высоком проценте случаев достоверно показала себя как ятрогенная, обусловленная неадекватным вмешательством акушера в течение физиологического родового акта и агрессивными методами ведения родов. К интранатальными предикторам НС и труднокурабельной эпилепсии у детей, по данным проведенного исследования, относятся: родостимуляция, медикаментозный сон роженицы, обезболивание родового акта, «выдавливание» плода, особенно крупновесного или при других причинах, способствовавших дистонии головки и плечиков (см. табл. 1).

Неврологическими исходами неонатальных судорог к 12 мес. оказались следующие:

- двигательные нарушения – 64,8% (спастический тетрапарез – 24,3%, гемипарез – 13,5%, спастический дипарез – 18,9%, верхний вялый парапарез – 8,1%);
- гидроцефалия – 24,3% (p=0,022);
- микроцефалия – 5,4%;
- эпилептические приступы повторились у 43,2% пациентов, у 69,5% пациентов они оказались фармакорезистентными;



**Рисунок 2.** Процентное соотношение детей с той или иной формой эпилепсии среди детей, имевших неонатальные судороги в анамнезе.

- задержка психического и речевого развития – 45,9% ( $p=0,06$ ).

Церебрально-васкулярные нарушения, по данным УЗДГ, выявлены у 68,3% с НС. Симптомы натальной нестабильности шейного отдела позвоночника определены у 61,9% пациентов с эпилепсией и НС в анамнезе.

У детей с НС в дальнейшем формируются фармакорезистентные эпилепсии, наиболее часто встречающимися формами из них оказались мультифокальная, лобная и височная эпилепсия.

У 13,0% пациентов с перинатальной патологией мозга и эпилепсией приступы в дебюте были фебрильными (см. рис. 2).

Нейровизуализационные методики показали высокий процент больных с НС, перенесших существенную ишемию (53,9%), с исходом в гидроцефалию и атрофию мозга. На рисунке 3 представлена МРТ больного Р., 11 лет, с фармакорезистентной мультифокальной эпилепсией, церебральной ишемией и НС в анамнезе.

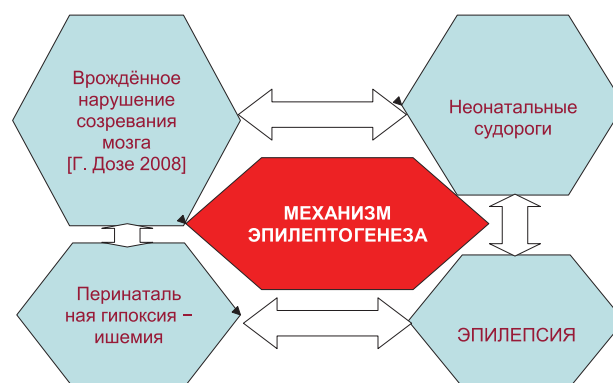
Анализ полученных результатов исследования привел к выводу об особенном развитии эпилептогенеза у детей с перинатальной патологией мозга, которая у большинства новорожденных является следствием церебральной ишемии (см. рис. 4).

### Заключение

Таким образом, одним из современных подходов к предупреждению развития и терапии фармакорезистентных эпилепсий, кроме общеизвестных, является тщательный анализ перинатальных факторов риска, более щадящая тактика ведения родового акта с акцентом на его физиологическое течение и ранняя адекватная терапия нарушений мозгового кровотока, которое в высоком проценте случаев развивается в течение родов.



**Рисунок 3.** Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга больного Р., 11 лет.



**Рисунок 4.** Механизм эпилептогенеза при перинатальной патологии мозга.

Перспективами преодоления фармакорезистентности, вероятно, необходимо считать увеличение группы пациентов для хирургического лечения эпилепсии, учитывая все имеющиеся «за» и «против», расширение использования кетогенной диеты, особенно эффективной для детей, применение у большего числа пациентов современных противовоспа-

лительных препаратов, показавших свою эффективность при лечении ряда форм эпилепсии. К более долгосрочным перспективам терапии фармакорезистентности относятся: инактивация гена, ответственного за резистентность (MDR1) и разработка АЭП с новым механизмом действия.

## Литература:

1. Айвазян С.О., Лукьянова Е.Г., Ширяев Ю.С. Современные возможности лечения фармакорезистентной эпилепсии у детей. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 1: 34-43.
2. Батышева Т.Т., Платонова А.Н., Быкова О.В. Эпилептические синдромы при детском церебральном параличе. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 2: 10-14.
3. Блинов Д.В. Объективные методы определения тяжести и прогноза перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС. Акушерство, гинекология и репродукция. 2011; 2: 5-12.
4. Дзяк Л.А., Зенков Л.Р., Кириченко А.Г. Эпилепсия. К. 2001; 168 с.

## References:

1. Aivazyan S.O., Luk'yanova E.G., Shiryayev Yu.S. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2014; 1: 34-43.
2. Batysheva T.T., Platonova A.N., Bykova O.V. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2011; 2: 10-14.
3. Blinov D.V. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2011; 2: 5-12.
4. Dzyak L.A., Zenkov L.R., Kirichenko A.G. *Epilepsy [Epilepsiya]*. Kiev. 2001; 168 s.
5. Zenkov L.R., Prityko A.G. *Pharmacoresistant epilepsy. Guide for physicians [Farmakorezistentnye epilepsii. Rukovodstvo dlya vrachei]*. Moscow. 2003; 208 s.
6. Kraeva L.S., Alifirova V.M. *Byuleten' sibirskoi meditsiny*. 2010.; 9 (4): 73-76.

5. Зенков Л.Р., Притыко А.Г. Фармакорезистентные эпилепсии. Руководство для врачей. М. 2003; 208 с.
6. Краева Л.С., Алифирова В.М. Клинико-эпидемиологическая характеристика эпилепсии у детей и подростков Томской области. Бюллетень сибирской медицины. 2010.; 9 (4): 73-76.
7. Морозова Е.А. Клиническая эволюция перинатальной патологии мозга: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. К. 2012; 37 с.
8. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М. 2011; 680 с.
9. Петрухин А.С. Эпилептология детского возраста. Руководство для врачей. М. 2000; 624 с.
10. Arzimanoglou A., Ryvlin P. Toward a clinically meaningful definition of drug

7. Morozova E.A. The clinical evolution of perinatal pathology of the brain. Dr. diss. [*Klinicheskaya evolyutsiya perinatal'noi patologii mozga. Doct. diss.*]. Kiev. 2012; 37 s.
8. Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Kholin A.A. *Epileptic encephalopathy and similar syndromes in children [Epilepticheskie entsefalopatii i skhozhe sindromy u detei]*. Moscow. 2011; 680 s.
9. Petrukhin A.S. *Epileptology childhood. Guide for physicians [Epileptologiya detskogo vozrasta. Rukovodstvo dlya vrachei]*. Moscow. 2000; 624 s.
10. Arzimanoglou A., Ryvlin P. Toward a clinically meaningful definition of drug

resistance. In: Kahane P., Berg A., Loscher W. et al., editors. *Drug Resistant Epilepsy*. Montrouge. 2008; 1.

11. Binnie C.D., Rowan A.J., Overweg J. et al. Telemetric EEG and video monitoring in epilepsy. *Neurology*. 1981; 31: 298-303.
12. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000; 342: 314-9.
13. Picot M.C., Baldy-Moulinier M., Daures J.P., Dujols P., Crespel A. The prevalence of epilepsy and pharmacoresistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. *Epilepsia*. 2008; 49 (7): 1230-1238.
14. Schmidt D., Löscher W. Drug resistance in epilepsy: putative neurobiological and clinical mechanisms. *Epilepsia*. 2005; 46: 858-77.

W. et al., editors. *Drug Resistant Epilepsy*. Montrouge. 2008; 1.

11. Binnie C.D., Rowan A.J., Overweg J. et al. Telemetric EEG and video monitoring in epilepsy. *Neurology*. 1981; 31: 298-303.
12. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000; 342: 314-9.
13. Picot M.C., Baldy-Moulinier M., Daures J.P., Dujols P., Crespel A. The prevalence of epilepsy and pharmacoresistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. *Epilepsia*. 2008; 49 (7): 1230-1238.
14. Schmidt D., Löscher W. Drug resistance in epilepsy: putative neurobiological and clinical mechanisms. *Epilepsia*. 2005; 46: 858-77.

## PERINATAL PATHOLOGY OF THE BRAIN AND DRUG-RESISTANCE OF EPILEPSY IN CHILDREN

Morozova E.A., Morozov D.V.

Kazan State Medical Academy. Department of Pediatric Neurology

**Abstract:** this article reveals the variants of epilepsy drug-resistance formation in children. Particular attention is paid to perinatal brain pathology, which is often a consequence of focal and global ischemia. Neonatal seizures considered by the authors as predominantly symptomatic, leading eventually to the intractable epilepsy.

**Key words:** perinatal pathology, neonatal seizures, drug resistance.