

Особенности клинического течения симптоматической фокальной эпилепсии у детей с гемипаретической формой ДЦП

В. М. Трепилец, Л. Г. Хачатрян, О. В. Быкова

Распространенность церебрального паралича в мире составляет, по данным различных авторов, от 1,5 до 3,9 на 1000 новорожденных. В последние 20 лет акушерская помощь активно использует введение сульфата магния роженицам как нейропротектора в отношении развития тяжелых форм церебрального паралича, тотальную гипотермию новорожденного при асфиксии в родах для уменьшения выраженности повреждений головного мозга. Антенатальное применение курсов стероидов (дексаметазона), кесарево сечение и преэклампсия снижают риск внутрижелудочковых кровоизлияний.

Широкое использование современных методов диагностики (высокоразрешающей МРТ и молекулярно-генетических исследований) подтверждает полиэтиологичность данного заболевания. На сегодняшний день церебральные парезы рассматриваются как гетерогенные, непрогрессирующие поражения головного мозга, возникающие в пренатальном, перинатальном и раннем постнатальном (до 20 дней жизни) периодах, в большинстве случаев приводящие к инвалидизации ребенка.

К основным факторам риска развития центрального гемипареза у доношенных детей относятся асфиксия в родах, хроническая внутриутробная гипоксия, внутриутробное инфицирование, преэклампсия, ожирение матери, применение вспомогательных средств родоразрешения. У недоношенных детей среди факторов риска наиболее характерны низкий гестационный возраст, низкая масса тела, хориоамнионит, многоплодная беременность, оценка по шкале Апгар < 5 баллов, дефицит сурфактанта, нарушение метаболизма и снижение парциального давления CO₂, респираторный дистресс-синдром и высокочастотная вентиляция легких [30].

В связи с улучшением помощи недоношенным детям и достижениями по выхаживанию глубоко недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела (обычно с выраженными проявлениями внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК) и перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ)) отмечается рост числа недоношенных детей с центральным парезом до 50% от всех случаев заболевания. За последние десять лет увеличилось количество гемиплегий за счет большей распространенности односторонних ВЖК 2–3 степени и асимметричных ПВЛ и снижения числа диплегий у недоношенных детей, что отличается от ранее принятых представлений о приоритете двустороннего поражения мозга [33].

Высокая коморбидность церебральных парезов и эпилепсии потенциально влияет на формирование когнитивных и двигательных функций ребенка, длительное персистирование приступов и/или эпилептиформной активности высокого индекса может усиливать двигательные, речевые, психические и интеллектуальные нарушения. Сочетание эпилепсии и детского церебрального паралича (ДЦП) ведет к утяжелению эпилептического процесса, часто обуславливая резистентность приступов к терапии.

Структурные фокальные эпилепсии являются наиболее частыми формами эпилепсии у детей с церебральным парезом (60–67%), преобладая при спастических формах заболевания и составляя более половины всех случаев болезни (по данным отдельных авторов достигая 82–92%), коррелируя с выраженностью двигательных нарушений [3]. Несмотря на то, что существует много классификаций центрального паралича, мало изучены особенности влияния его этиологических маркеров на семиологию и электрофизиологические проявления сопутствующих форм эпилепсии, определение подходов к лечению и прогноза эпилептических синдромов и реабилитации детей с различными формами двигательных нарушений.

По данным научных исследований детей с гемипаретической формой церебрального паралича и эпилепсией, перинатальный фактор риска развития эпилептических приступов составляет более 85% [3, 5], выявлено преобладание левостороннего гемипареза у недоношенных (56,6%) и правостороннего у доношенных детей (73,2%) [7]. У детей с левосторонним гемипарезом отмечено более тяжелое течение эпилепсии с частым проявлением выраженной региональной эпилептиформной активности на электроэнцефалографии (ЭЭГ). При отсутствии эпилептических приступов эпилептиформная активность на ЭЭГ зарегистрирована у 21,3% детей с гемипарезами [4].

Дебюты эпилептических приступов в раннем детском возрасте на фоне снижения когнитивных функций определены как неблагоприятные предикторы развития резистентной эпилепсии и эпилептической энцефалопатии, отсутствие кортикального типа поражения мозга по данным МРТ является более благоприятным фактором течения эпилепсии у детей с гемипаретической формой ДЦП [7].

Наиболее распространенная, гемипаретическая форма церебрального паралича характеризуется значительной гетерогенностью этиологических факторов, часто сопровождается эпилептическими приступами и требует не только эффективной антиэпилептической терапии, но и своевременного проведения интенсивных

реабилитационных мероприятий, обеспечивающих максимально благоприятный прогноз восстановления моторных функций и дальнейшую социализацию ребенка.

Анализ клинической картины заболевания, результатов МРТ и ЭЭГ, определение влияния полиморфизма генов гомеостаза и структурных генов соединительной ткани позволяют уточнить этиологию и определить тяжесть течения гемипаретических форм церебрального паралича, оценить вероятность присоединения приступов, характер их течения и прогноз, определить возможности антиэпилептической терапии (АЭТ) и проведения реабилитации.

Учитывая высокую нейропластичность мозга в первые два года жизни ребенка, раннее и комплексное проведение реабилитации позволяет максимально улучшить двигательные возможности ребенка, когнитивные и речевые навыки. У доношенных детей церебральные гемипарезы наиболее часто ассоциированы с эпилепсией при артериальных ишемических инсультах, кистах и корковых мальформациях, у недоношенных — при односторонних внутрижелудочковых геморрагических инсультах, порэнцефалических кистах и асимметричной ПВЛ [20, 31].

Инсульты играют ведущую роль в возникновении эпилептических приступов у детей с гемипарезами [20, 36]. В последние годы снизилось число кистозных трансформаций перивентрикулярного вещества, преобладают перивентрикулярные геморрагические поражения, частота которых у недоношенных новорожденных составляет от 3% до 11% при сроке гестации < 32 недель и от 5% до 8% у глубоко недоношенных детей с экстремально низкой массой тела [17].

При этом происходит нарушение кровоснабжения медуллярных вен, впадающих в глубокие вены белого вещества, что предшествует одностороннему внутрижелудочковому кровоизлиянию и может быть связано с ишемическими изменениями белого вещества, вызывая асимметричную перивентрикулярную лейкомаляцию. По данным литературы, перивентрикулярные и внутрижелудочковые кровоизлияния у новорожденных происходят вследствие высокой васкуляризации герминативного (зародышевого) матрикса, наиболее уязвимого в период 24–32 недели гестации [16, 30, 33].

Выявлены генетические нарушения и определяются «гены-кандидаты» у детей с гемипаретической формой церебрального паралича и эпилепсией. Наиболее часто определяются мутации фактора V (Leiden), G20210A в гене протромбина, мутации C677T в гене 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) и полиморфизм 4G/5G гена ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI/1).

Наиболее часто у детей с перинатальными артериальными ишемическими инсультами и венозными тромбозами определяются мутации фактора V (Leiden) в сочетании с мутациями в гене протромбина или MTHFR. Мутации в гене коллагена 4-альфа-1 лежат в основе аутосомно-доминантной порэнцефалии I типа в сочетании с гемипарезом и эпилептическими приступами. Также при гемипарезах выявляется полиморфизм гена аполипротеина E (ApoE), при сочетании с эпилептическими приступами чаще определяется нарушение аллели E4 [10, 19, 35].

Церебральные гемипарезы, ассоциированные с эпилепсией, связаны с повреждением коры головного мозга, подкоркового белого вещества и глубокого серого вещества. У доношенных детей среди повреждений коры головного мозга высокой эпилептогенностью обладают фокальные корковые дисплазии (18%), встречаются и более редкие корковые мальформации — шизэнцефалия, лизэнцефалия, полимикрогирия, гемимегалоэнцефалия, пахикирия, основными причинами которых являются внутриутробные TORCH-инфекции (цитомегаловирус, герпес, токсоплазмоз и др.) и генетическая предрасположенность (преимущественно спонтанные мутации, приводящие к нарушениям структуры протеинов, участвующих в транспорте антиэпилептических препаратов, приводящих к резистентности эпилептических приступов при корковых дисплазиях) [8, 11].

Фокальная корковая дисплазия и фокальная полимикрогирия, часто встречающаяся при нейрорадиологических исследованиях у детей с гемипарезом и эпилепсией (31%), являются причиной агрессивного, резистентного течения эпилептических приступов, нередко приводя к развитию эпилептической энцефалопатии [12, 18, 27]. Фокальная корковая дисплазия IIB типа с баллонными клетками (трансмантийная корковая дисплазия) часто встречается у детей с гемиплегиями [9, 13, 22].

При проведении МРТ в режиме FLAIR, T2 (у младенцев — T1-, T2-режимы) обнаруживается, что структурная патология распространяется через всю церебральную мантию от коры медиально к стенке боковых желудочков с нарушением слоистости коры и выявлением аномального типа клеток с включением крупных диспластичных нейронов, атипичных глиальных и баллонных клеток, которые обнаруживаются в церебральной коре и нижележащем белом веществе с частым распространением до стенки бокового желудочка [24, 32].

Фокальная корковая дисплазия гистологически, радиологически и генетически идентична туберозному склерозу. Часто выявляется поломка в гене TSC1, считающаяся причиной туберозного склероза. Белок, кодируемый TSC1, известен в качестве части мишени для рапамицина у млекопитающих (m TOR), участвующего в клеточном росте, апоптозе и регуляции клеточного цикла [22, 36].

Сроки нарушения кортикогенеза коррелируют со степенью тяжести дисгенезий. Нарушения, возникающие в конце второго и начале третьего триместра беременности, ведут к развитию крайне тяжелых форм патологии (гемимегалэнцефалия), а нарушения миграции и дифференциации нейронов в конце третьего триместра беременности приводят к формированию корковых дисплазий. Отмечается преимущественная локализация фокальных корковых дисплазий в лобных и височных долях мозга [25, 36].

Гемимегалэнцефалия — редкая врожденная мальформация, характеризующаяся увеличением размеров одной гемисферы и врожденной гемиплегией. Патология может выявляться самостоятельно или существовать в составе нейрокожных заболеваний (нейрофиброматоз), синдрома эпидермального невуса, при гипомеланозе Ито и синдроме Клиппеля–Треноне–Вебера. В типичных случаях гемимегалэнцефалия характеризуется выраженной задержкой развития и ранним дебютом эпилептических приступов (до 6 месяцев жизни) в виде асимметричных тонических спазмов, часто резистентных к антиэпилептическим препаратам (АЭП). При выявлении показано проведение гемисферэктомии [15, 23].

Шизэнцефалия — редкая врожденная мальформация коры головного мозга, встречающаяся с частотой 1,5 на 1 000 000 новорожденных (1:1650 у детей с эпилепсией) и характеризующаяся дисморфизмом серого вещества с расщеплением коры головного мозга линейной формы, распространяющимся от желудочка к субарахноидальному пространству. Механизм возникновения патологии до конца не изучен.

Возможно, заболевание возникает в результате нарушения нейрональной миграции или как результат локальной ишемии мозга. Экспрессия генетических факторов, в частности мутации гена *EMX2*, подавляющего рост глиальных клеток (астроцитов) во время эмбрионального развития на сроке 6–7 недель внутриутробного развития, также рассматривается как возможная причина возникновения шизэнцефалии [14].

Выделяют два типа патологии. I тип (с закрытыми губами), когда стенки расщелины противостоят друг другу, часто локализуется в лобных или теменных долях, преимущественно в области силвиевой борозды). II тип, более частый (с открытыми губами), когда стенки расщелины отделены друг от друга [26].

Шизэнцефалия в 50–90% ассоциируется с другими врожденными аномалиями — агенезия прозрачной перегородки и мозолистого тела, полимикрогирия (дефект коры головного мозга с множеством мелких извилин и нарушением архитектоники коры), пахигирия (увеличение размеров извилин головного мозга), гетеротопия (эктопия серого вещества), септооптическая дисплазия и гипоплазия зрительного нерва.

Основные симптомы заболевания: при унилатеральной локализации дефекта — гемипарезы, при биполярной — тетрапарезы, эпилептические приступы и задержка психомоторного развития. При I типе шизэнцефалии церебральный паралич и эпилептические приступы встречаются реже, а двигательные нарушения по шкале GMFS относятся к I–III уровням, интеллект пациентов близок к нормальному или умеренно снижен.

II тип шизэнцефалии характеризуется более выраженной задержкой психомоторного развития, эпилептическими приступами и церебральным параличом с двигательными нарушениями III–IV уровня по шкале GMFS, сочетающимися с алалией и нарушением зрения. Лечение только консервативное, преимущественно реабилитация двигательных и психоречевых нарушений, медикаментозный контроль приступов. Нейрохирургическая шунтирующая операция проводится при прогрессирующей гидроцефалии, чаще при II типе патологии [31].

Унилатеральная полимикрогирия является одним из наиболее распространенных пороков развития головного мозга при гемипаретических формах церебрального паралича, может существовать изолированно или в составе различных синдромов врожденных аномалий. Причинами являются врожденная цитомегаловирусная инфекция и внутриутробная гипоксия плода. Генетические причины включают в себя метаболические расстройства (пероксисомальные нарушения и синдром делеции в локусах и 22q11.2 и 1p36).

На сегодняшний день найдены мутации в более чем 30 генах, ассоциированных с полимикрогирией. Обнаружены мутации генов сигнального пути PI3K/AKT/mTOR, связанного с полимикрогирией и мегалэнцефалией. Для пациентов с полимикрогирией и гемипарезом характерны более поздний дебют эпилептических приступов (обычно после двух лет), миоклонус (в т. ч. негативный), атипичные абсансы и комплексные фокальные приступы, нередко с формированием ESES. Лечение медикаментозное [24, 32].

Лиссэнцефалия, являясь одним из наиболее тяжелых пороков развития головного мозга, реже встречается при гемипарезах и характеризуется очаговым недоразвитием извилин мозга, часто ассоциируясь с другими мальформациями. Патология главным образом обусловлена мутациями в генах, связанных с функцией микротубул. Мутации *RELN*, *DCX* (с вовлечением коры преимущественно передних отделов мозга), *LIS1*, *14-3-3ε*, *ARX* (с вовлечением коры преимущественно задних отделов мозга).

При гемипарезах встречается лиссэнцефалия I типа с формированием четырехслойной коры (вместо шести-слойной). Характерны умственная отсталость, раннее начало эпилептических приступов, часто встречаются инфантильные спазмы, резистентные к антиэпилептической терапии. Лечение только консервативное [28].

Одной из основных причин гемипарезов, ассоциированных с эпилепсией, у доношенных детей являются

артериальные инсульты (особенно в бассейне левой средней мозговой артерии — 49%, в бассейне правой спинномозговой артерии лишь 24%), чаще всего возникающие в результате пренатальной гипоксии, острой интранатальной асфиксии, нарушения коагуляционных факторов и анатомических особенностей средней мозговой артерии, являющейся ветвью внутренней сонной артерии, которая отходит слева непосредственно от аорты, с хорошим прогнозом повреждений у 85% пациентов с данной патологией. Риск развития эпилептических приступов выше при поражении в бассейне правой средней мозговой артерии и при повреждении нескольких мозговых артерий [34, 37].

Большинство пациентов с гемипаретической формой церебрального паралича и эпилепсией имеют фокальные приступы с региональными эпилептиформными нарушениями (63%) и хорошо поддаются лечению (83%) [4, 29, 37]. Резистентные формы эпилепсии при спастических гемипарезах (часто при кистозно-глиозной трансформации ткани мозга и порэнцефалитических кистах), сопровождающиеся эпилептической энцефалопатией, требуют решения вопроса о возможности нейрохирургического лечения — раннего проведения гемисферэктомии с благоприятным исходом в отношении приступов и дальнейшего развития ребенка [1, 2, 6]. Интеллектуальный дефицит бывает более выражен при сочетании эпилепсии и гемипареза, достигая 52%. Данная особенность отмечена рядом авторов и распространяется на все формы церебрального паралича [3–5].

Целью настоящего исследования было определить основные причины структурной фокальной эпилепсии у детей с церебральными гемипарезами, уточнить особенности лечения и прогноза эпилептических приступов и возможности реабилитации гемипарезов у детей с эпилепсией.

Материалы и методы исследования

Обследовано 119 детей (76 мальчиков и 43 девочки) со структурной фокальной эпилепсией и гемипаретической формой церебрального паралича в возрасте от 3 месяцев до 7 лет, наблюдавшихся в НПЦ ДП с 2014 по 2016 г. Все дети клинически обследованы неврологом. Диагностика церебрального паралича проведена на основании Международной классификации и классификации по Семеновой с оценкой клинических симптомов гемипареза в соответствии с возрастом ребенка.

Всем детям проведены: рутинное ЭЭГ-исследование, видео-ЭЭГ-мониторинг бодрствования и сна, КТ/МРТ головного мозга с напряжением магнитного поля 1,0–1,5 Тл. По данным МРТ/КТ определены ишемические и геморрагические перинатальные инсульты, корковые дисплазии, тромбоз венозного синуса, инсульт серого вещества, асимметричная перивентрикулярная лейкомаляция, одностороннее внутрижелудочковое кровоизлияние, порэнцефалия, гидроцефалия и гемиатрофия.

Проведена оценка возраста дебюта, характера и особенностей течения эпилептических приступов, эффективности АЭТ (моно- или политерапия, резистентность эпилепсии к АЭП), нарушений интеллекта ($IQ < 70$). Проведено сравнение между группами доношенных и недоношенных детей (доношенные — с возраста 37 недель гестации, недоношенные — в возрасте до 37 недель гестации, глубоко недоношенные — менее 30 недель гестации). Выявлены особенности основных этиологических факторов, клинического течения заболевания и прогноза для каждой из групп. Из исследования исключены дети с прогрессирующей неврологической патологией (энцефалит Расмуссена, болезнь Штурге–Вебера, туберозный склероз).

Результаты исследования

Обследовано 119 детей с врожденным гемипарезом и эпилепсией, из них 68 (57%) доношенных и 51 (43%) недоношенный (7 глубоко недоношенных детей и 4 ребенка из двойни) (табл. 1). По классификации GMFS 111 (93%) детей отнесены к I и II уровням, по классификации MACS 92 (77%) ребенка отнесены к I и II уровням двигательных нарушений.

Таблица 1			
Обследованные дети с врожденным гемипарезом и эпилепсией			
	Доношенные (n = 68)	Недоношенные (n = 51)	Всего (n = 119)
Перинатальные инсульты:	48 (70,6%)	17 (27,5%)	65 (54,6%)
Геморрагические	11 (16,2%)	5 (9,8%)	
Ишемические	37 (54,4%)	12 (23,5%)	
КД	7 (10,3%)	—	7 (5,9%)
ФКД	3 (4,4%)		
• полимикриогия	1 (1,5%)		
• шизэнцефалия	2 (2,9%)		
• гемимегалоэнцефалия	1 (1,5%)		
ТВС	2 (2,9%)	1 (1,7%)	3 (2,5%)
ИСВ	1 (1,5%)	1 (1,7%)	2 (1,7%)
ВЖК	1 (1,5%)	15 (29,4%)	16 (13,4%)
ПВЛ	1 (1,5%)	13 (19,1%)	14 (11,8%)
Гидроцефалия	3 (4,4%)	2 (2,9%)	5 (4,2%)
Гемиатрофия	3 (4,4%)	1 (1,7%)	4 (3,4%)
Порэнцефалия	1 (1,5%)	1 (1,7%)	2 (1,7%)
Норма	1 (1,5%)		1 (0,8%)

Основной причиной развития центральных гемипарезов у пациентов со структурной фокальной эпилепсией в группе доношенных детей являются перинатальные инсульты, диагностированные у 48 детей (70,6%), корковые дисплазии у 7 детей (10,3%), тромбоз венозного синуса у 2 детей (2,9%), гемииатрофия у 3 детей (4,4%), гидроцефалия у 3 детей (4,4%), инсульт серого вещества, порэнцефалия, перивентрикулярная лейкопатия и внутрижелудочковое кровоизлияние — по 1 ребенку (1,5%).

В группе недоношенных детей преобладали внутрижелудочковые кровоизлияния — 15 (29,4%), перинатальные инсульты — 17 (27,5%) и асимметричные перивентрикулярные лейкомаляции — 13 (19,1%). Гидроцефалия диагностирована у 2 детей (2,9%), тромбоз венозного синуса, инсульт серого вещества, гемииатрофия и порэнцефалия — по 1 ребенку (1,7%). Пациентов с корковыми дисплазиями в группе недоношенных детей не было.

У доношенных детей с гемипарезом эпилепсия часто сопутствует артериальному ишемическому инсульту в бассейне спинномозговой артерии — 26 детей (70%), реже в задней мозговой артерии — 11 детей (30%), в т. ч. с формированием порэнцефалитической кисты, и унилатеральным корковым дисплазиям, среди которых преобладают ФКД — 3 ребенка (43%) и шизэнцефалия — 2 ребенка (29%).

Для доношенных детей с перинатальными инсультами характерно: гендерное преобладание мальчиков — 70,8%, преобладание правосторонних гемипарезов — 26 пациентов (54%), неонатальные судороги в анамнезе — у 33 детей (69%), выявление симптомов гемипареза преимущественно на втором полугодии жизни — у 40 детей (83%), преобладание двигательных нарушений в руке — у 32 детей (68%), присоединение эпилептических приступов преимущественно после трех лет жизни — у 36 детей (75%) с максимумом в возрасте 4–6 лет и относительно благоприятный в лечении характер приступов (табл. 2).

Таблица 2								
Доношенные дети								
	%	Пол м/д	Прав./лев.	Гемипарез < 6 мес	Гемипарез > 6 мес	Неонатальные судороги	Дебют приступов < 3 лет	IQ < 70
ПИ	48 (70,6%)	34/14	22/26	8 (15%)	40 (85%)	33 (69%)	36 (75%)	11 (23%)
КД	7 (10,3%)	4/3	4/3	5 (71%)	2 (29%)	4 (57%)	6 (87%)	7 (100%)
								Резист.
								1 (2%)
								1 (14%)

Таблица 3								
Недоношенные дети								
	%	Пол м/д	Прав./лев.	Гемипарез до 6 мес	Гемипарез после 6 мес	Неонатальные судороги	Дебют приступов до 3 лет	IQ < 70
ВЖК	18 (35,3%)	13/5	11/7	11 (61%)	7 (39%)	13 (72%)	12 (66%)	10 (56%)
ПВЛ	13 (19,1%)	7/6	7/6	7 (54%)	5 (46%)	7 (54%)	4 (30%)	6 (46%)
								Резист.
								2 (11%)
								1 (8%)

Фокальные эпилептические приступы преобладают у доношенных детей с перинатальными инсультами — 39 пациентов (81%), вторично генерализованные судорожные приступы зарегистрированы у 7 детей (15%). У 35 детей (73%) с перинатальным инсультом приступы купированы на монотерапии, у 12 (25%) — на политерапии, у 1 ребенка (2%) приступы резистентны к антиэпилептической терапии.

Данные по артериальным инсультам у недоношенных детей существенно не отличаются от таковых у доношенных детей. В группе детей с ишемическими и геморрагическими инсультами у 8 пациентов с атипичным течением инсульта и отсутствием травматического фактора в анализе крови методом полимеразной цепной реакции на полиморфизм генов гемостаза выявлена двойная гетерозигота по мутациям в генах фактора V Лейдена и протромбина G 20210 A. У одного ребенка с врожденным гемипарезом, инфантильными спазмами, порэнцефалитической кистой и микроцефалией выявлены гетерозиготные миссенс-мутации в гене COL4 A1.

Односторонние фокальные корковые дисплазии, встречаясь у доношенных детей достаточно редко и практически отсутствуя у недоношенных детей, характеризуются ранним проявлением симптомов гемипареза — 5 (71%), равномерным вовлечением руки и ноги — 4 (57%), сопутствующим снижением интеллекта — 7 (100%), с дебютом эпилептических приступов в первые годы жизни — 6 (87%) и относительно высокой частотой пароксизмов (как фокальных, так и вторично-генерализованных).

При корковых дисплазиях фокальные эпилептические приступы зарегистрированы у 2 (29%) детей, вторично-генерализованные приступы — у 3 (41%), инфантильные спазмы — у 2 (29%). У 3 (43%) детей с корковой дисплазией приступы купированы на политерапии АЭП, у 2 (29%) — на монотерапии, у 1 (14%) пациента приступы резистентны к проводимой терапии.

Для недоношенных детей с внутрижелудочковыми кровоизлияниями (15 пациентов — 29,4%) характерно: раннее выявление симптомов гемипареза — 11 (61%), неонатальные судороги — у 13 (72%) детей, присоединение эпилептических приступов в первые годы жизни — 12 (66%) с максимумом в возрасте 4–6 лет и относительно благоприятный в лечении характер приступов. Снижение интеллекта выявлено у 10 (56%) пациентов (табл. 3).

Вероятность развития эпилепсии коррелирует со степенью выраженности ВЖК, одним из факторов развития которых является степень недоношенности. Наиболее часто эпилептические приступы сопутствуют 2-й и 3-й степени ВЖК, преобладая у глубоко недоношенных детей. У детей с ВЖК преобладают генерализованные эпилептические приступы (57%), фокальные приступы встречаются значительно реже (43%). У 11 (61%) детей с ВЖК приступы купированы на монотерапии, у 6 (33,3%) на политерапии, у 2 детей (11%) приступы резистентны к проводимой терапии.

Асимметричная ПВЛ, являясь одной из причин развития эпилепсии у недоношенных детей, характеризуется ранним проявлением симптомов гемипареза — 7 (54%), коррелирующих по степени выраженности клинических проявлений со степенью вовлечения белого вещества, дебютом эпилептических приступов в основном после трех лет жизни — 9 (69%) и относительно благоприятным в лечении характером приступов.

При ПВЛ преобладают фокальные эпилептические приступы — 10 (76%), вторично-генерализованные приступы встречаются у 3 (34%) детей. У 8 (62%) детей с ПВЛ приступы купированы на монотерапии, у 4 (30%) на политерапии, у 1 (8%) приступы резистентны к антиэпилептической терапии.

Обсуждение

Перинатальные инсульты являются основной причиной гемипаретической формы церебральных парезов у доношенных детей со структурной фокальной эпилепсией. У недоношенных детей, кроме артериальных инсультов, среди причин гемипаретической формы церебральных парезов преобладают внутрижелудочковые кровоизлияния и перивентрикулярные лейкомаляции. Дети с атипичным течением инсультов и отсутствием травматического фактора развития церебрального пареза в анамнезе требуют исключения генетически обусловленных нарушений гемостаза (мутаций в генах тромбофилии).

Наиболее часто у доношенных детей эпилепсия сопутствует артериальному инсульту в бассейне спинномозговой артерии, у недоношенных — внутрижелудочковым кровоизлияниям (преимущественно 2–3 степени). Корковые дисплазии, встречаясь при гемипаретической форме ДЦП относительно редко (5,6%), не характерны для недоношенных и встречаются преимущественно у доношенных детей (10,3%), характеризуясь крайне высокой вероятностью дебюта эпилепсии и резистентностью эпилептических приступов к лекарственной терапии. При ФКД, полимикригии и гемимегалэнцефалии рассматривается вопрос об эффективном хирургическом лечении с высоким положительным эффектом в отношении приступов и когнитивной дисфункции при раннем проведении гемисферэктомии.

Большинство детей с гемипаретической формой церебрального паралича, ассоциированной с эпилепсией, по шкалам оценки двигательных расстройств GMFS и MACS соответствуют I и II уровням с хорошим прогнозом в отношении двигательного развития и социализации ребенка при раннем, интенсивном, комплексном лечении.

Доношенным детям с перинатальными инсультами и недоношенным детям с асимметричными ПВЛ, учитывая более поздний дебют приступов и относительно благоприятный характер течения эпилепсии, в первые два года жизни возможно проведение активной реабилитации с применением динамической проприоцептивной коррекции по Семенову, массажа, ЛФК, физиотерапии и электропроцедур, остеопатии и современных методов лечения движением, индуцированным ограничением.

Доношенным детям с фокальными корковыми дисплазиями и недоношенным детям с ВЖК (особенно глубоко недоношенным, с ВЖК 3–4 степени), учитывая высокую вероятность развития эпилепсии с ранним дебютом эпилептических приступов, необходимо ограничение физио- и электропроцедур, возможно использование массажа и ЛФК в сочетании с лечением движением, индуцированным ограничением, кинезиотейпирования, локомоторного тренинга и когнитивной реабилитации с учетом высокой нейропластичности у детей раннего возраста.

Литература

1. Айвазян С. О. Фокальные корковые дисплазии: алгоритм предоперационного обследования // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2012. № 2. С. 6–12.
2. Алиханов А. А., Никаноров А. Ю., Мухин К. Ю., Айвазян С. О. Фокальная корковая дисплазия у больного с эпилептическими приступами // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 1998. № 7. С. 45–47.
3. Белоусова Е. Д. Факторы риска, тактика лечения и прогноз судорожного синдрома и эпилепсии у детей с ДЦП. Автореферат дис. ... д.м.н. М., 2004. 48 с.
4. Барлова О. В. Клинико-электрофизиологические и психологические характеристики гемипаретической формы ДЦП. Автореферат дис. ... к.м.н. СПб, 2003. 26 с.
5. Елецкова Л. В., Зайцев Д. Е., Баранцевич Е. Р., Хоршев С. К. ДЦП и эпилепсия: современные взгляды на проблему // Ученые записки. 2007. № 16 (4). С. 16–9.
6. Меликян А. Г., Кушель Ю. В., Воробьев А. Н., Архипова Н. А., Сорокин В. С., Леменева Н. В., Савин И. А., Пронин И. Н., Козлова А. Б., Гриненко О. А., Буклина С. Б., Нагорская И. А. Гемисферэктомия в лечении симптоматической эпилепсии у детей // Вопросы нейрохирургии. 2016. № 3. С. 13–23.
7. Савельева Н. Н. Особенности течения эпилепсии у больных ДЦП. Автореферат дис. ... к.м.н. 2011. 27 с.
8. Barcovich A. J. Congenital malformations of the brain and skull. In: Barcovich A. J., ed. Pediatric neuroimaging. 4 th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins. 2005; 291–386.
9. Becker A. J. Focal cortical dysplasia of Taylor balloon cell type: mutational analysis of the TSC1 gene indicates a pathogenic relationship to tuberous sclerosis // Ann Neurol. 2002; 52: 29–37.
10. Braga L., Borigato E., Speck-Martins C., Imamura E., Gorges P., Izumi A., Dantas R., Nunes L. Apolipoprotein E genotype and cerebral palsy // Child Neurology. 2010, 52: 666–671.
11. Brant W. E., Helms C. A. Fundamentals of Diagnostic Radiology. 3 rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. P. 226–227.
12. Caraballo R. H., Cersosimo R. O., Fortini P. S., Ornella L., Buompadre M. C., Vilte C., Princich J. P., Fejerman N. Congenital hemiparesis, unilateral polymicrogyria and epilepsy with or without status epilepticus during sleep: a study of 66 patients with long-term follow-up // Epileptic Disorders. 2013; 15 (4): 417–427.
13. Cotter D. et al. Disturbance of Notch-1 and Wnt signaling proteins in neuroglial balloon cell and abnormal large neurons in focal cortical dysplasia in human cortex // Acta Neuropathol. 1999; 98: 465–472.
14. Donnelly L. F., editor. Schizencephaly. In: Diagnostic Imaging Pediatrics. 1 st ed., Vol. 7. Salt Lake City: Amirsys Publishing, Inc., 2005. P. 34–37.
15. Di Rocco C., Battaglia D., Pietrini D., Piastra M., Massimi L. Hemimegalencephaly: clinical implications and surgical treatment // Child Nervous System. 2006. Vol. 22. P. 852–866.
16. Fernandez-Lopez D., Natarajan N., Ashwal S., Vexler Z. S. Mechanisms of perinatal arterial ischemic stroke // J of cerebral Blood Flow + Metabolism. 2014; 34: 921–932.
17. Harteman J., Groenendaal F., Haastern I., Liem K., Stroink H., Bierings M., Huisman A., Vries L. Atypical timing and presentation of periventricular haemorrhagic infarction in preterm infants: the role of thrombophilia // Child Neurology. 2012, 54: 140–147.
18. Hunter A. G. Brain. In: Stevenson R. E., Hall J. G., editors. Human Malformations and Related Anomalies. New York: Oxford University Press, 2006. P. 648–651.
19. Ment L. R., Aden U., Bauer C. R., Bada H. S., Carlo W. A., Kaiser J. R., Lin A., Cotten C. M., Murray J., Page G., Hallman M., Lifton R. P., Zhang H. Genes and environment in neonatal intraventricular hemorrhage // Seminars in Perinatology. 2015, 39: 592–603.
20. Neville B. Epilepsy in hemiplegic cerebral palsy due to perinatal arterial ischemic stroke // Developmental medicine, child neurology. 2010; 52: 980–987.
21. Kitai Y. et al. Outcome of hemiplegic cerebral palsy born at term depends on its etiology // Brain Development. 2016, 38: 267–273.
22. Fassunke J. et al. Analysis of chromosomal instability in focal cortical dysplasia of Taylor's balloon cell type // Acta Neuropathol. 2004; 108: 129–134.
23. Harvey S. A., Mathern G., Nordii D., Cross H. Epilepsy Surgery in Children: Results from an International Survey // Epilepsia. 2005; 46 (Suppl. 6): 82.
24. Taylor D. C., Falconer M. A., Bruton C. J., Corsellis J. A. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy // J. Neurol Neurosurg Psychiatry. 1971; 34: 369–387.
25. Palmieri A., Najm J., Avanzini G. et al. Terminology and classification of the cortical dysplasias // Neurology. 2004; 62 (suppl 3): 2–8.
26. Tietjen J., Erdogan F., Currier S., Apse K., Chang B. S., Hill R. S. et al. EMX-independent familial schizencephaly: Clinical and genetic analyses // Am J Med Genet A. 2005; 135: 166–170.
27. Sarnat H. B., Curatolo P. Malformations of the Nervous System. 1 st ed. Edinburgh: Elsevier Publishers, Science Health Division, 2007. P. 235.
28. Kato M., Dobyns W. B. Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration // Hum Mol Genet. 2003; 12: 89–96.
29. Kitai Y., Haginoya K., Hirai S., Ohmura K., Ogura K., Inui T., Endo W., Yukimune Okubo, Anzai M., Takezawa Y., Arai H. Outcome of hemiplegic cerebral palsy born at term depends on its etiology // Brain Development. 2016, 38: 267–

30. Shankaran S., Lin A., Maller-Kesselman J. et al. Maternal race, demography, and health care disparities impact risk for intraventricular hemorrhage in preterm neonates // *J Pediatr*. 2014; 164 (5): 1005–1011.
31. Stopa J., Kucharska-Miasik J., Dziurzynska-Bialek E., Kostkiewicz A., Solinska A., Zajac-Mnich M. et al. Diagnostic imaging and problems of schizencephaly // *Pol J Radiol*. 2014; 79: 444–449.
32. Squier W., Jansen A. Polymicrogyria: pathology, fetal origins and mechanisms // *Acta neuropathologica communications*. 2014; 2: 80: 1–16.
33. Zelnik N., Lahat E., Heyman E., Livne A., Schertz M., Sagie L., Fattal-Valevski A. The role of prematurity in patients with hemiplegic cerebral palsy // *Child Neurology*. 2016, 31: 678–682.
34. Venkatesan C. Epilepsy following neonatal seizures symptomatic of stroke // *Pediatric Neurology Brief*. 2015; 29 (6): 45.
35. Lien E., Andersen G., Bao Y., Gordish-Dressman H., Skranes J., Blackman J., Vik T. Genes determining the severity of cerebral palsy: the role of single nucleotide polymorphisms on the amount and structure of apolipoprotein E // *Acta Paediatr*. 2015; 104 (7): 701–706.
36. Wang V. Y., Chang E. F., Barbaro N. M. Focal Cortical Dysplasia: A Review of Pathological Features, Genetics, and Surgical Outcome // *Neurosurg Focus*. 2006; 20 (1).
37. Wanigasinghe J. et al. Epilepsy in hemiplegic cerebral palsy due to perinatal arterial ischemic stroke // *Developmental medicine child neurology*. 2010, 52: 1021–1027.

В. М. Трепилец¹, кандидат медицинских наук

Л. Г. Хачатрян¹, доктор медицинских наук, профессор

О. В. Быкова, доктор медицинских наук

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

¹ Контактная информация: ashdin@mail.ru

Особенности клинического течения симптоматической фокальной эпилепсии у детей с гемипаретической формой ДЦП/ В. М. Трепилец, Л. Г. Хачатрян, О. В. Быкова

Для цитирования: Лечащий врач № 4/2018; Номера страниц в выпуске: 62-67

Теги: недоношенные, церебральный паралич, поражение мозга, внутрижелудочковое кровоизлияние
