Т.В. Кузнецова, И.Е. Повереннова

Кафедра неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара

Фармакорезистентные эпилепсии, ассоциированные с кортикальными дисплазиями

На долю эпилепсии, связанной с пороками развития коры головного мозга, приходится, по данным литературы, до 25% от общего числа симптоматических эпилепсий. Она характеризуется наиболее тяжелым течением, часто является причиной фармакорезистентности при приступах. Из общего количества больных с симптоматической эпилепсией, обусловленной дисгенезиями коры головного мозга, выделена группа с резистентным течением приступов. Определены наиболее значимые факторы риска развития резистентности при дисплазиях. Описаны прогностически неблагоприятные особенности клинического течения эпилепсии. Предложен алгоритм диагностики с целью выявления группы риска и предупреждения развития резистентных форм эпилепсии.

Ключевые слова: кортикальная дисплазия, эпилептический синдром, фармакорезистентность.

Контакты: Ирина Евгеньевна Повереннова samaranevr@samtel.ru

Drug-resistant epilepsy associated with cortical dysplasias

T.V. Kuznetsova, I.E. Poverennova

Department of Neurology and Neurosurgery, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara

Epilepsy associated with malformations of the cerebral cortex is reported in the literature to account for up to 25% of the total cases of symptomatic epilepsies. It is characterized by the most severe course and often induces drug-resistance in seizures. A group of patients with resistant seizures is singled out among the total number of patients with symptomatic epilepsy caused by cerebral cortical dysgenesis. The most important risk factors for resistance are identified in dysplasias. The prognostically unfavorable clinical features of epilepsy are described. A diagnostic algorithm is proposed to identify risk groups and to prevent drug-resistant forms of epilepsy.

Key words: cortical dysplasia, epilepsy syndrome, drug-resistance.

Contact: Irina Evgenyevna Poverennova samaranevr@samtel.ru

По данным Международной лиги по борьбе с эпилепсией (ILAE), заболеваемость эпилепсией составляет 50–70 случаев на 100 тыс. населения, распространенность — 5–10 случаев на 1000 (0,5–1%). Среди всех форм эпилепсии на долю симптоматической приходится 80%. Высок процент фармакорезистентной эпилепсии: от 10 до 30 [1–3]. По одному из определений, фармакорезистентность — это невозможность достичь полного или почти полного контроля над припадками при помощи адекватно подобранных противоэпилептических средств. По данным иностранных авторов [4, 5], фармакорезистентность считается установленной при отсутствии контроля за приступами при использовании препаратов первой линии в монотерапии (вальпроаты, карбамазепин, фенитоин), а также в комбинациях (в максимально переносимых дозах) с приемлемыми для пациента побочными эффектами, несмотря на плазменные уровни противоэпилептических препаратов (ПЭП). По международным понятиям, фармакорезистентность устанавливается только после применения одного или нескольких «новых» ПЭП. В нашем исследовании мы придерживались международных стандартов.

Как свидетельствуют литературные данные, до 40% всех резистентных форм симптоматических эпилепсий в детском возрасте составляют приступы, ассоциированные с дисплазиями коры, — изменениями в головном мозге, возникающими вследствие нарушения нейрональной миграции в процессе развития плода [6]. «Поломки» нейроонтогенетического процесса часто имеют несколько причин. Исследователи отмечают, что гестационный срок инициации порока развития моз-

га обратно пропорционален тяжести порока развития (в соответствии с теорией «критических периодов» Warkany) [7]. По литературным данным, до 75% кортикальных дисплазий сопровождаются эпилептическими приступами.

Распространенность данной патологии недостаточно изучена, выявить порок можно только с помощью нейровизуализации, а стерые формы и микроаномалии иногда просто не диагностируются; в 30% случаев не распознаются даже грубые пороки развития мозга [8]. По всей вероятности, причина плохой диагностики связана не только с недостатком необходимого оборудования (предпочтительно применение магнитно-резонансной томографии с разрешением не менее 1,5 Тл), но и с отсутствием универсальных критериев нейрорадиодиагностики, сведений о редких типах дисплазий, единой систематизации.

Частые приступы, трудно поддающиеся лечению при кортикальных дисплазиях и приводящие к утрате трудоспособности, инвалидизации больных (зачастую это дети и лица трудоспособного возраста), экономические затраты, связанные с пожизненным и порой малоэффективным лечением, государственные затраты (выплата пенсий инвалидам, санаторно-курортное лечение), а также материальные и моральные аспекты указывают на актуальность и большое социальное значение проблемы. Сохраняющиеся эпилептические приступы ограничивают трудовые возможности больных, значительно снижают качество их жизни [9].

Таким образом, весьма важно прогнозирование фармакорезистентности эпилептических приступов. Согласно

Рис. 1. Распределение больных по видам дисгенезий

данным многочисленных исследований, существуют определенные клинические и анамнестические характеристики, влияющие на долговременный прогноз при эпилепсии. Распространенность резистентных приступов при симптоматической эпилепсии выше, чем при идиопатической [10]. Фармакорезистентность отмечается приблизительно у 20% пациентов с первично-генерализованной эпилепсией и у 35% — с парциальными приступами [11].

Цель исследования — улучшение диагностики и прогнозирование развития фармакорезистентных форм эпилепсии при корковых дисплазиях.

Пациенты и методы. В Самарском областном противосудорожном центре на базе Самарской окружной больницы им. М.И. Калинина с 2002 по 2012 г. среди наблюдавшихся пациентов выявлено 108 лиц с симптоматической эпилепсией, обусловленной мальформациями коры головного мозга. Среди наблюдаемых было 54 (50%) пациента женского пола и 54 (50%) — мужского в возрасте от 4 мес до 70 лет. У 16 (14,8%) больных обнаружены фармакорезистентные формы эпилепсии.

Для диагностики и оценки клинических проявлений заболевания использовались клиничко-анамнестический, клиничко-катамнестический, медико-генетический методы, проводилось исследование неврологического статуса и применялись дополнительные методы исследования: электроэнцефалография (ЭЭГ), видео-ЭЭГ-мониторинг (ВЭМ), компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. Статистический анализ выполняли с помощью современных пакетов статистического анализа Statistica для Windows версии 6.5 с использованием ПЭВМ класса Pentium-V.

Результаты исследования. Среди обследованных было 45

(41,7%) пациентов, не достигших 18 лет, и 63 (58,3%) пациента старше 18 лет. Инвалидность имели 39 (36,1%) больных, 27 (25%) из них — дети до 18 лет. Фармакорезистентные формы эпилепсии отмечены у 16 (14,8%) пациентов: у 9 (8,3%) детей и 7 (6,5%) взрослых.

Среди дисгенезий коры в соответствии с классификацией R. Raymond и соавт. (1995) были выделены (рис. 1) нейрональные гетеротопии — 37 (34,2%) наблюдений, туберозный склероз — 22 (20,4%), фокальные корковые дисплазии (ФКД) — 6 (5,6%), шизэнцефалия — 5 (4,6%), лиссэнцефалия — 2 (1,9%), пахигирия — 7 (6,5%), полимикрогирия — 5 (4,6%), голопроэнцефалия — 3 (2,8%), гемимегалэнцефалия — 1 (0,93%), а также гамартомы — 8 (7,4%) и склероз гиппокампа — 20 (18,5%). Последние две нозологии, описываемые рядом авторов как результат диспластических процессов в головном мозге, также рассматривались нами в структуре дисгенезий коры. Среди фармакорезистентных больных по виду дисгенезий у 2 (1,9%) обнаружены гетеротопии, у 1 (0,93%) — туберозный склероз, у 1 (0,93%) — гамартома, у 1 (0,93%) — склероз гиппокампа, у 2 (1,9%) — ФКД, у 2 (1,9%) — шизэнцефалия, у 2 (1,9%) — лиссэнцефалия, у 3 (2,8%) — пахигирия, у 1 (0,93%) — голопроэнцефалия.

В 21 случае отмечено сочетание дисгенезий коры друг с другом или с другими аномалиями головного мозга (гипогенезия полушария, гипоплазия гиппокампа, микроцефалия, порэнцефалическая киста, синдром Денди-Уокера, внутрижелудочковая опухоль хориоидального происхождения и др.), при этом только в двух случаях (пахигирия в сочетании с микроцефалией, пахигирия в сочетании с шизэнцефалией) развилась истинная фармакорезистентность. Распределение больных по форме эпилепсии в соответствии с международной классификацией (Нью-Дели, 1989) и в зависимости от вида эпилептических припадков представлено в табл. 1 и 2.

Эпилептические припадки у больных с резистентными формами дебютировали в возрасте до 18 лет: у 2 (1,9%) детей — в неонатальном периоде, у 7 (6,5%) — в возрасте от 1 года до 3 лет, у 7 (6,5%) — в возрасте от 3 до 18 лет. В этой группе у 10 (9,3%) больных отмечалась задержка речевого развития, у 11 (10,2%) — задержка психического развития, 15 (13,9%) были инвалидами, у 5 (4,6%) диагностирован детский церебральный паралич. Отягощенность семейного анамнеза по эпилепсии в общей группе имели 10 (9,2%) больных, в группе лиц с фармакорезистентностью — 1 больной (0,93%) с туберозным склерозом и синдромом Веста. Отягощенность перинатального анамнеза отмечена у 75 (69,4%) пациентов, из них у 13 (12%) из группы имевших фармакорезистентность. Среди факторов перинатальной патологии отмечены токсикоз I триместра беременности, ОРВИ на ранних сроках, хроническая гипоксия плода, фетоплацентарная недостаточность, угроза прерывания беременности, гестоз.

Таблица 1. *Распределение больных по форме эпилепсии в соответствии с международной классификацией (Нью-Дели, 1989)*

Форма эпилепсии	Общее количество больных		Количество фармакорезистентных больных	
	абс.	%	абс.	%
Генерализованная	12	11,1	3	2,8
Затылочная	12	11,1	—	—
Височная	43	39,8	4	3,7
Височно-лобная	10	9,2	—	—
Лобная	11	10,2	4	3,7
Теменная	3	2,8	—	—
Теменно-височная	4	3,7	1	0,9
Теменно-затылочная	2	1,9	—	—
Мультифокальная	8	7,4	4	3,7
Без приступов	3	2,8	—	—
Итого	108	100,0	16	14,8

Таблица 2. *Распределение больных по виду эпилептических припадков*

Вид эпилептических припадков	Общее количество больных		Количество фармакорезистентных больных	
	абс.	%	абс.	%
Простые парциальные + комплексные парциальные + вторично-генерализованные	14	12,9	5	4,6
Простые парциальные + вторично-генерализованные	29	26,8	1	0,93
Комплексные парциальные + вторично-генерализованные	18	16,7	4	3,7
Вторично-генерализованные (без четкого начала)	3	2,8	—	—
Комплексные парциальные	3	2,8	—	—
Простые парциальные	9	8,3	1	0,93
Простые парциальные + комплексные парциальные	17	15,7	2	1,9
Первично генерализованные	12	11,1	3	2,8
Без приступов	3	2,8	—	—
Итого	108	100,0	16	14,8

В отношении неврологического статуса различные симптомы выявлены всего у 57 (52,8%) пациентов, из них 15 (13,9%) — больные с фармакорезистентностью. Выраженная очаговая симптоматика отмечена в 9 (8,3%) случаях, 3 (2,8%) из которых приходится на резистентные приступы (рис. 2).

По результатам нейропсихологического исследования (классические тестовые программы, дополненные рядом сенсibilизированных проб для исследования психических функций в детском возрасте от 4 лет) был проведен синдромный и факторный анализ нарушений высших психических функций. Из 12 (9,3%) пациентов с выраженными проявлениями нейропсихологического синдрома у 7 (6,5%) отмечалась фарма-

корезистентность. Коэффициент интеллекта (IQ) в группе пациентов с фармакорезистентностью составил в среднем 80,6 при среднем значении для всей исследованной группы 89,3.

Генерализованные изменения на ЭЭГ в общей группе были выявлены у 19 (17,6%) больных, из них у 6 (5,6%) с фармакорезистентностью. Очаговые нарушения на ЭЭГ, соответствующие локализации поражения в пределах доли (I степень), обнаружены у 34 (31,5%) больных, в пределах полушария (II степень) — у 24 (22,2%). Корреляция локализации изменений на ЭЭГ с очагом поражения у 50 (46,3%) больных, находящихся на этапе ремиссии, не была выявлена. Из 16 больных с фармакорезистентностью у 5 (4,6%) отмечалась

Рис. 2. Распределение больных по степени выраженности очаговой неврологической симптоматики

Рис. 3. Распределение больных в зависимости от динамики частоты приступов

корреляция I степени, у 2 (1,9%) — II степени, у 9 (8,3%) корреляция отсутствовала. У 6 (5,6%) пациентов регистрировалась генерализованная активность на ЭЭГ, у 3 (2,8%) — неспецифические изменения на фоне приема антиконвульсантов.

Частые приступы (2 раза в месяц и более) наблюдались у 52 (48,1%) больных, редкие (1–2 раза в год и реже) — у 23 (21,3%), в 20 (18,5%) случаях регистрировались приступы средней частоты. Среди причин частых приступов, помимо наличия морфологических изменений ткани мозга, были выявлены неадекватность доз антиконвуль-

сантов, ошибки в диагностике форм эпилепсии, проявления некомплаентности со стороны пациентов, что потребовало коррекционных мер.

При анализе динамики частоты приступов в последующие 6 мес у 26 (24,1%) пациентов отмечено ее снижение более чем на 50%, у 15 (13,9%) — менее чем на 50%, и у 37 (34,2%) приступы сохранились с прежней частотой (у 9 из них установлена фармакорезистентность), остальным пациентам подбор доз ПЭП продолжается. У 6 (5,6%) больных отмечено повышение частоты припадков менее чем на 50% (среди них 1 пациент с фармакорезистентностью), у 10 (9,3%) — более чем на 50% (в эту группу также вошли 6 пациентов с фармакорезистентностью). Продолжается наблюдение еще 5 (4,6%) больных с труднокурабельными приступами (рис. 3).

В группе фармакорезистентных больных 15 (13,9%) получают 3 ПЭП, 1 (0,92%) пациент — 4 антиконвульсанта: у всех сохраняются частые приступы.

Обсуждение. При анализе распределения внутри группы лиц с фармакорезистентностью с помощью коэффициента Фишера отмечено преобладание первично-генерализованной эпилепсии у 3 (18,75%) пациентов, височной — у 4 (25%), лобной — у 4 (25%) и мультифокальной — у 4 (25%; $p < 0,05$) на фоне выраженных структурных изменений коры головного мозга (лиссэнцефалия — у 2 (12,5%), шизэнцефалия — у 2 (12,5%), ФКД — у 2 (12,5%), пахирия — у 3 (18,75%), гетеротопия — у 2 (12,5%) пациентов, $p < 0,01$). Среди резистентных приступов чаще встречались полиморфные и генерализованные: простые парциальные в сочетании с комплексными со вторичной генерализацией в 5 (31,25%) случаях, комплексные парциальные со вторичной генерализацией — в 4 (25%), первично-генерализованные судорожные приступы — в 3 (18,75%) случаях, синдромы Веста и Леннокса–Гасто ($p < 0,05$).

У всех пациентов с фармакорезистентностью дебют эпилепсии наступал в детском возрасте, минимальный средний возраст дебюта отмечен при лиссэнцефалии — $2 \pm 1,41$ года; почти все приступы возникали без провокации, лишь у 1 пациента он начался с фебрильных судорог. 13 (81,25%) больных имели отягощенный перинатальный анамнез (патология преимущественно первой половины беременности).

Почти у всех больных с резистентными приступами — у 15 (93,75%) — выявлена очаговая неврологическая симптоматика ($p < 0,01$), 5 (31,25%) детей страдают детским церебральным параличом ($p < 0,01$), 15 (93,75%) являются инвалидами ($p < 0,01$).

При оценке результатов нейропсихологического исследования наряду с ведущим синдромом, зависящим от локализации эпилептического очага, обнаружены синдромы, характеризующие нарушение работы других зон мозга. Это объясняется тем, что раннее появление нейропатологических синдромов влекло за собой формирование вторичных нарушений и влияло на развитие других высших психических функций. Объем структурного поражения коры головного мозга, по нашим наблюдениям, в большинстве случаев определяет наличие или отсутствие очагового неврологического дефицита и часто является причиной задержки психоречевого и моторного развития ребенка. Исследование когнитивных функций показало, что развитие заболевания в детском возрасте обуславливает более выраженные когнитивные нарушения в отличие от случаев дебюта заболевания в старшем возрасте. Действительно, IQ у лиц с фармакорезистентностью при дебюте приступов преимущественно в раннем детском возрасте был ниже среднего уровня по сравнению с больными с дисплазиями коры без резистентности. У 7 (43,75%) пациентов преобладали выраженные проявления нейропсихологического синдрома ($p < 0,01$).

В 9 (56,3%) наблюдениях четкие анатомо-электроэнцефалографические корреляции не отмечены ($p < 0,01$), у 6 (37,5%) пациентов выявлены генерализованные изменения ($p < 0,05$), у 3 (18,75%) — неспецифические изменения на фоне приема антиконвульсантов ($p < 0,01$). Положительная динамика на ЭЭГ отмечена лишь в 3 (18,75%) случаях, $p < 0,01$.

Основная часть пациентов с фармакорезистентностью — 15 (93,75%) — получали комбинированную терапию 3 препаратами ($p < 0,05$), 1 (6,25%) — 4 препаратами ($p < 0,05$). Несмотря на это, у 11 (68,75%) больных количество приступов оставалось прежним ($p < 0,01$), а у 5 (31,25%) их частота увеличилась на 50% и более ($p < 0,01$).

Анализируя полученные данные, нельзя не отметить высокую частоту и труднокурабельность приступов, развив-

шихся на фоне аномального строения коры головного мозга. Тем не менее доля резистентных форм в наших наблюдениях (14,8%) была не выше среднестатистического значения при симптоматических эпилепсиях.

Таким образом, относительно невысокий процент больных с фармакорезистентностью в исследуемой группе, вероятно, связан со своевременностью диагностики и адекватностью проводимой терапии в условиях противоэпилептического центра. Пациенты, наблюдаемые в центре, стремятся к сотрудничеству с врачом и придерживаются рекомендаций по приему антиконвульсантов.

Результаты исследования указывают на необходимость проявления настороженности в отношении эпилептического синдрома при любых дисплазиях коры головного мозга. Особого внимания в плане развития фармакорезистентности заслуживают больные с генерализованной, височной, лобной, мультифокальной эпилепсией на фоне распространенных структурных изменений мозга: лиссэнцефалии, шизэнцефалии, ФКД, пахигиирии, гетеротопии без четких анатомо-электрофизиологических корреляций, с наличием генерализованной активности на ЭЭГ. Задержка моторного, психоречевого развития ребенка, очаговая неврологическая симптоматика даже при отсутствии приступов требуют тщательного обследования, проведения МРТ (по возможности с разрешением не менее 1,5 Тл), так как при выявлении дисплазии коры ребенок попадает в группу риска возникновения симптоматической эпилепсии, а при наличии приступов — в группу риска развития фармакорезистентности.

Вопрос прогностического влияния количества приступов до начала лечения неоднозначен. По мнению одних авторов, прогноз хуже у тех пациентов, которые имели более 20 приступов до начала терапии, другие не связывают начало лечения после первого приступа с улучшением отдаленного прогноза [12–14]. По нашему мнению, лечение эпилепсии у больных с дисплазиями коры нужно начинать незамедлительно с назначения адекватных доз препаратов, а при достижении ремиссии отмена терапии должна проводиться с особой осторожностью. В отдельных случаях при тяжелом течении медикаментозно-резистентной эпилепсии больных необходимо направлять на оперативное лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hauser W.A. The natural history of drug resistant epilepsy: epidemiologic considerations. *Epilepsy Res* 1992;5(Suppl):25–6.
2. Heinemann U. Strategies for analysis of the generation and causes of drug resistant seizures in temporal lobe epilepsy. In: P. Wolf (ed.) *Epileptic seizures and syndromes*. 1994:605–17.
3. Kwan M.D., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. *NEJM* 2000;342(5):314–9.
4. Bourgeois B. Establishment of pharmacoresistance. In: P. Wolf (ed.) *Epileptic seizures and syndromes*. 1994:591–7.
5. Arroyo S. Diagnostico y tratamiento del paciente con epilepsia farmacoresistente. *Neurologia* 1996; Feb 11(2):56–68.
6. Петрухин А.С., Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю. Принципы диагностики и лечения эпилепсии в педиатрической практике. ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, 2009;44 с.
7. Алиханов А.А., Силицын В.Е., Перепелова Е.М. и др. Использование режима 3D FSPGR в нейровизуализации кортикальных дисплазий у детей. *Вестник рентгенологии и радиологии* 2001;2:23–7.
8. Алиханов А.А. Нейровизуализация при эпилепсии. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1998;35с.
9. Клиническая неврология с основами медико-социальной экспертизы. Руководство для врачей под ред. А.Ю. Макарова. СПб.: Медлайн-Медиа, 2006;595.
10. Kwan M.D., Brodie M.J. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia* 2001;42:1255–60.
11. Devinsky-Orrin M.D. Patients with refractory seizures. *NEJM* 1999;340(20):1565–70.
12. Kwan M.D., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. *NEJM* 2000;342(5):314–9.
13. Misisic M., Brghi E., Solari A., Viani F. Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. *Neurology* 1997;49:991–8.
14. Coccereil O.C., Johnson A.L., Josemir W.A. et al. Remission of epilepsy: result from the national general practice study of epilepsy. *Lancet* 1995;346:140–4.