

УДК 616.853-053.2+615.213

*О.Л. Яворская***РОЛЬ ВАСКУЛЯРНОГО ФАКТОРА В ФОРМИРОВАНИИ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ ЭПИЛЕПСИЙ У ДЕТЕЙ И АДДИТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЕГО КОРРЕКЦИИ**

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Ключевые слова: дети, эпилепсия, церебральные сосуды, извитость, ангиография, доплерография, электроэнцефалография, лечение, резистентность

Эпилептические приступы у детей составляют значительную проблему, как с точки зрения диагностики, так и с точки зрения терапии. Несмотря на значительное количество доступных сегодня антиконвульсантов для монотерапии и еще большее количество вариантов политерапии, 15-20% пациентов не достигают удовлетворительного контроля. Эта цифра может быть ещё большей для отдельных форм эпилепсий.

Разрешение проблемы истинной фармакорезистентности, обусловленной биологическими причинами, требует понимания патофизиологических механизмов ее формирования. Учитывая тот факт, что еще не изучена досконально патофизиология эпилептогенеза вообще, становятся понятными наши растерянность и неудовлетворенность при попытках подобрать терапию для таких пациентов.

Одним из малоизученных аспектов патогенеза эпилепсии является состояние церебральной гемодинамики. Сегодня существуют данные указывающие на участие гемодинамических нарушений в эпилептогенезе на уровне эпилептического очага или мозга в целом [1-4].

Изучая неврологические аспекты дизгенезии

соединительной ткани у детей, было отмечено частое сочетание аномалий анатомического строения (патологической извитости, гипо- или аплазии) прецеребральных и церебральных сосудов с вариабельной неврологической патологией [5-6].

Такая же ассоциация была выявлена нами и при обследовании пациентов с резистентными формами эпилепсий. Учитывая имеющиеся литературные данные о возможном участии гемодинамических нарушений в патогенезе эпилепсии, мы предположили, что эти же механизмы могут быть задействованы и в механизмы формирования фармакорезистентности. Для проверки этой гипотезы было предпринято изучение состояния сосудистого русла и показателей церебральной гемодинамики у детей с различными формами эпилепсий и различным ответом на антиконвульсантную терапию. Целью этого исследования явилось установление взаимосвязи между анатомическими изменениями церебральных и прецеребральных сосудов, состоянием церебральной гемодинамики и развитием фармакорезистентности, а также разработка терапии при наличии такой ассоциации.

Материалы и методы исследования

Были обследованы 70 детей с различными формами эпилепсии в возрасте от 1 года 7 месяцев до 15 лет 10 мес. Средний возраст составил $8,5 \pm 4,5$ лет. В возрасте 1-3 года были 17 чел (23%), 3-9 лет - 32 человека (48%), 10-15 лет - 21 чел. (29%).

Мальчиков было 33 чел. (47,1%), девочек - 37 чел. (52,9%).

Диагноз эпилепсии устанавливался по принципиальной схеме действующей сегодня Международной классификации эпилепсий и эпилептических синдромов (ILAE 1981 г.) - учитыва-

лась этиология заболевания, локальные или генерализованные формы, а также варианты эпилептических синдромов.

В соответствии с этиологией были выделены идиопатические, криптогенные и симптоматические формы. В соответствии с патофизиологическими критериями выделялись генерализованные и локализационно-обусловленные (фокальные) формы (табл. 1.).

Если у пациента формировался известный возраст-зависимый эпилептический синдром, то им выставлялся соответствующий диагноз.

Структура наблюдаемых больных в соответствии с классификацией эпилепсий и эпилептических синдромов

Форма эпилепсии	Абс. кол-во	%
Идиопатическая фокальная	8	11,4
Идиопатическая генерализованная	17	24,3
Криптогенная фокальная	10	11,4
Криптогенная генерализованная	3	4,3
Симптоматическая фокальная	27	38,6
Симптоматическая генерализованная	5	7,1
Всего	70	100

Всем пациентам проводилось тщательное изучение неврологического и соматического статуса. Для проведения статистического анализа тяжесть неврологического дефицита была оценена в баллах. Отсутствие неврологического дефицита оценивалось в 0 баллов. Расстройства двигательной сферы в виде анизорефлексии, гиперрефлексии, изменений мышечного тонуса, расстройств черепно-мозговой иннервации, которые не приводили к дезадаптации пациента, оценивались в 1 балл. Оценке 2 балла соответствовали неврологические нарушения с умеренной дезадаптацией пациента - монопарезы конечностей, координаторные расстройства, легкие расстройства речи и/или поведения, которые позволяли пациентам сохранять самообслуживание и обеспечивали возможность психомоторного развития. Грубые геми- и тетрапарезы, выраженные тонусные расстройства, снижение когнитивных функций или другие неврологические синдромы, которые делали детей зависимыми и ограничивали психомоторное развитие оценивались в 3 балла.

Каждому из пациентов проведены исследования состояния сосудов и церебральной гемодинамики в интериктальном периоде.

Анатомическое строение сосудов головы и шеи изучалось с помощью магнитно-резонансной ангиографии ("Gyrosan Interra", Голландия). Наличие патологической извитости сосуда оценивалось в 1 балл, гипо- или аплазия сосуда – в 2 балла. Каждому пациенту присваивалась суммарная оценка анатомических аномалий сосудов [5, 7].

Функциональное состояние церебрального кровотока изучалось с помощью транскраниальной доплерографии ("Logidor 4", Германия). Оценивались показатели максимальной систолической частоты, конечной диастолической частоты, линейной скорости кровотока, индекса резистентности и коэффициента асимметрии кровотока в надблоковых, позвоночных, пере-

дних, средних и задних мозговых артериях с обеих сторон. Также изучалось состояние венозной гемодинамики [7].

Исследования биоэлектрической активности мозга выполнялось на программно-аппаратном комплексе DXNT 32 Professional (Украина). Использовалась 19-канальная запись с наложением электродов в соответствии со схемой "10-20". Схема обследования включала в себя запись в состоянии бодрствования (открытые и закрытые глаза, фотостимуляция, гипервентиляция) и в состоянии сна.

Для статистического анализа использовались следующие параметры биоэлектрической активности мозга (БЭА) – степень неспецифических изменений БЭА в баллах, средняя частота базового ритма (СЧБР), средний интервал между разрядами, число эпилептических очагов и число отведений вовлеченных в эпилептические разряды у каждого пациента с фокальной эпилепсией.

Антиконвульсантную терапию получали все пациенты. Терапия строилась на основе текущих рекомендаций Международной противосудорожной лиги [8]. Пациенты с курабельными формами эпилепсий в большинстве случаев находились на монотерапии (19/28; 67,9%) и в 9 случаях (32,1%) больные получали 2 препарата.

До включения в исследование все больные с фармакорезистентностью испробовали от 2 до 4 вариантов антиконвульсантной терапии. Терапия во всех резистентных случаях предусматривала коррекцию назначений в зависимости от лекарственного анамнеза и использование дополнительных методов лечения (кортикостероиды, внутривенные инфузии иммуноглобулинов) в зависимости от клинической ситуации.

Контроль безопасности терапии осуществлялся с помощью анализа клинических данных, контроля лабораторных показателей крови, а также с помощью мониторинга уровня АЭП в крови при политерапии.

Основным критерием эффективности терапии была принято относительное изменение средней частоты приступов в месяц, что позволяло сравнивать пациентов вне зависимости от абсолютного количества приступов, и доля пациентов с эффективностью более 50%, так называемых респондеров, в группе. Эффективность терапии учитывалась через 3 месяца от ее начала или ее коррекции в случае политерапии.

Эффективность терапии рассчитывалась по следующей формуле:

$$\text{Эффективность} = \frac{\text{Исходная СЧП} - \text{Конечная СЧП}}{\text{Исходная СЧП}} \times 100\%$$

Для проверки гипотезы о наличии патогенетической взаимосвязи аномалий развития мозга, патологической извитости магистральных сосудов головы, расстройств церебральной гемодинамики и развития фармакорезистентных форм эпилепсий, для анализа были сформированы группы сравнения в соответствии с ответом на антиконвульсантную терапию (фармакорезистентные - курабельные формы) и в соответствии с данными магнитно-резонансной ан-

гиографии (нормальное анатомическое строение сосудов – патологическая извитость, гипо- или аплазия сосудов).

Одна линия анализа была представлена 42 детьми с фармакорезистентными формами и 28 детьми с курабельными формами эпилепсий.

Для второй линии анализа эти же пациенты были разделены по результатам МРА на 2 группы – 47 детей с наличием патологической извитости, гипо- или аплазии прецеребральных сосудов и 23 ребенка без анатомических аномалий прецеребральных сосудов.

Все группы достоверно не отличались друг от друга ни половым, ни возрастным и ни нозологическим составом.

Таким образом, из 70 больных у 34 детей (48,6%) имело место сочетание патологической извитости и фармакорезистентности, у 13 детей (18,6%) имела место патологическая извитость без фармакорезистентности, у 8 детей (11,4%) имела фармакорезистентность без аномалий сосудов и 15 детей (21,4%) были курабельные формы эпилепсии с нормальным анатомическим строением сосудов.

Результаты исследования и их обсуждение

Неврологический статус.

Результаты анализа неврологического статуса пациентов в зависимости от этиологии эпилепсии, результатов МРА, формы эпилепсии, наличия или отсутствия фармакорезистентности представлены в таблицах 2 и 3.

Неврологический дефицит встречался значительно чаще при резистентных формах эпилепсий в сравнении с курабельными – 71,4% против 44,0% соответственно ($p < 0,05$). Кроме того, при резистентных эпилепсиях степень выраженности неврологического дефицита также была большей чем при курабельных – $2,0 \pm 0,7$ балла (ДИ = 1,8 – 2,3) и $1,5 \pm 0,6$ балла (ДИ = 1,1 – 1,9) при $p = 0,0345$. Тяжесть неврологического дефицита была большей при резистентных фор-

мах эпилепсии во всех анализируемых подгруппах, но степени достоверной эта разница не достигала.

При наличии патологической извитости, гипо- или аплазии прецеребральных сосудов частота выявления неврологического дефицита была достоверно большей, чем при нормальной ангиоархитектонике – 61,7% и 52,2% соответственно ($p < 0,05$). Степень выраженности неврологических проявлений у детей с сосудистой патологией была немного большей в сравнении с детьми с нормальными прецеребральными сосудами – $1,9 \pm 0,8$ балла (ДИ = 1,6 – 2,2) и $1,8 \pm 0,6$ (1,5 – 2,1) при $p = 0,7811$. Эта же тенденция была выявлена и при анализе в нозологических и этиологических подгруппах пациентов.

Таблица 2

Частота выявления неврологического дефицита в исследуемых группах

Группы пациентов	Показатели		
	Абс.кол-во	Доля, %	P
Резистентные (n = 42)	30	71,4	< 0,05
Курабельные (n = 28)	12	42,9	
Аномалии сосудов есть (n = 47)	29	61,7	< 0,05
Аномалий сосудов нет (n = 23)	12	52,2	
Симптоматические (n = 32)	23	71,9	< 0,05
Идиопатические и криптогенные (n = 38)	18	47,4	
Генерализованные (n = 25)	11	44,0	< 0,05
Фокальные (n = 45)	31	66,7	

Средняя степень выраженности неврологического дефицита в исследуемых группах

Группы пациентов	Показатели		
	М ± m	ДИ	Р
Резистентные (n = 42)	2,0 ± 0,7	1,8 – 2,3	0,0345
Курабельные (n = 28)	1,5 ± 0,6	1,1 – 1,9	
Аномалии сосудов есть (n = 47)	1,9 ± 0,8	1,6 – 2,2	0,7811
Аномалий сосудов нет (n = 23)	1,8 ± 0,6	1,5 – 2,1	
Симптоматические (n = 32)	2,1 ± 0,8	1,8 – 2,5	0,0166
Идиопатические и криптогенные (n = 38)	1,6 ± 0,5	1,4 – 1,8	
Генерализованные (n = 25)	1,8 ± 0,7	1,4 – 2,2	0,9544
Фокальные (n = 45)	1,8 ± 0,7	1,6 – 2,1	

Сравнение частоты выявления и тяжести неврологического дефицита в зависимости от этиологии эпилепсии показало, что при симптоматических формах неврологический дефицит встречается достоверно чаще, чем при криптогенных или идиопатических формах – 71,9% и 47,4%. Тяжесть неврологического дефицита была большей при симптоматической этиологии – 2,1±0,8 балла (ДИ = 1,8 – 2,5) против 1,6±0,5 балла (ДИ = 1,4 - 1,8) при идиопатических и криптогенных эпилепсиях (p = 0,0166). Тяжесть неврологического дефицита при симптоматических эпилепсиях в сравнении с идиопатическими и криптогенными также была большей во всех анализируемых подгруппах, достигая степени достоверной у детей с пато-

логической извитостью – 2,2±0,8 балла (ДИ = 1,8 – 2,5) и 1,5±0,5 балла (ДИ = 1,2 – 1,8) при p = 0,0155.

Сравнение встречаемости неврологического дефицита при фокальных и генерализованных формах эпилепсии показало, что дефицит чаще выявляется у пациентов с локализационно-обусловленными вариантами эпилепсий – 66,7% и 44,0% (p < 0,05). Степень тяжести дефицита при таком сравнении оказалась почти равной.

Магнитно-резонансная ангиография.

Анализ данных показал, что наличие и степень выраженности анатомических изменений прецеребральных сосудов ассоциированы с симптоматической этиологией эпилепсии и фармакорезистентностью (табл. 4 и 5).

Таблица 4

Частота встречаемости анатомических изменений сосудов в изучаемых группах больных по данным МРА

Группы пациентов	Показатели		Р
	Абс.кол-во	Доля, %	
Резистентные (n = 42)	34	81,0	< 0,01
Курабельные (n = 28)	12	42,9	
Симптоматические (n = 32)	25	78,1	> 0,05
Идиопатические и криптогенные (n = 38)	22	57,9	
Генерализованные (n = 25)	14	56,0	> 0,05
Фокальные (n = 45)	33	73,3	

Таблица 5

Средняя суммарная оценка патологических изменений сосудов по данным МРА в изучаемых группах

Группы пациентов	Показатели		Р
	Абс.кол-во	ДИ	
Резистентные (n = 42)	2,74 ± 1,12	2,36 – 3,11	0,0005
Курабельные (n = 28)	2,15 ± 0,95	1,64 – 2,67	
Симптоматические (n = 32)	2,76 ± 1,11	2,33 – 3,19	0,0302
Идиопатические и криптогенные (n = 38)	2,36 ± 1,07	1,92 – 2,81	
Генерализованные (n = 25)	2,29 ± 0,88	1,84 – 2,73	0,055
Фокальные (n = 45)	2,70 ± 1,17	2,29 – 3,10	

Так, у детей с патологией сосудов достоверно чаще встречалась симптоматическая этиология эпилепсии (54,3% против 30,0%; $p < 0,05$) и, с другой стороны, патологические изменения сосудов встречались чаще ($p > 0,05$) и их выраженность была достоверно выше ($p = 0,049$) у детей с симптоматической эпилепсией – частота встречаемости 78,1% и средняя оценка $2,76 \pm 1,11$ балла (ДИ = 2,33 – 3,19) против 57,9% и средней оценке $2,36 \pm 1,07$ балла (ДИ = 1,92 – 2,81) в других этиологических группах. При сравнении пациентов с идиопатическими эпилепсиями и пациентов с криптогенными и симптоматическими эпилепсиями была выявлена еще большая разница. Так, при идиопатических эпилепсиях эти показатели составили 56,0% и $2,07 \pm 0,80$ балла (ДИ = 1,76 – 2,38), тогда как при симптоматическом или криптогенном происхождении эпилепсии – 73,3% и $2,79 \pm 1,15$ (ДИ = 2,45 – 3,12) при $p = 0,028$.

Среди детей с патологическими изменениями сосудов фармакорезистентные формы эпилепсии имели место достоверно чаще ($p < 0,01$), чем среди детей без сосудистой патологии – 65,7% против 35,0%. С другой стороны, патологические изменения прецеребральных сосудов встречались достоверно чаще ($p < 0,05$) и были выражены достоверно больше ($p = 0,004$) у детей с фармакорезистентными формами эпилепсий. Причем достоверные различия были как для всех прецеребральных сосудов вместе, так и отдельных сосудистых систем (ВСА слева, ПА в обоих полушариях). Корреляция между наличием патологических изменений сосудов и развитием фармакорезистентности носила достоверный характер (коэффициент сопряженности = 9,03; $p < 0,05$).

Допплерография.

У всех обследованных детей были обнаружены изменения артериального кровотока. При этом у детей с фармакорезистентностью дефицит кровотока по передней мозговой артерии отмечался в 14 случаях (33,3%), по средней мозговой артерии – в 22 случаях (52,4%), по задней мозговой артерии – у 11 детей (26,2%), по основной артерии – у 11 детей (26,2%) и по позвоночной – у 13 детей (30,9%). В у детей с курабельными формами дефицит кровотока был выявлен у 7 детей (25,0%) по СМА и у 9 детей (32,1%) по ПА. Дефицит кровотока составлял по церебральным артериям от 15 до 35%, а по ПА от 25 до 40% от нормы. Признаков дилатации артерий у всех обследованных больных выявлено не было (RI в пределах нормы).

Наиболее часто при исследовании мозгового кровотока выявлялись признаки затруднения ве-

нозного оттока из полости черепа: 88,5% и 57,1% при наличии резистентности и в ее отсутствие, соответственно (различия между группами достоверны, $p < 0,05$). Причем у детей с фармакорезистентностью чаще отмечалось затруднение венозного оттока из всех отделов черепа с признаками внутричерепной гипертензии (32 ребенка – 76,2%), реже – затруднение венозного оттока из передней черепной ямки (5 детей) без признаков повышения внутричерепного давления. Среди детей с курабельными формами эпилепсий чаще выявляли затруднение венозного оттока из передней черепной ямки (12 больных – 42,9%), чем из всех отделов черепа (4 больных – 14,3%). Признаки внутричерепной гипертензии отмечались у 9 детей контрольной группы (32,1%).

Электроэнцефалография.

Изученные показатели фоновой биоэлектрической активности мозга (БЭА) продемонстрировали отчетливую тенденцию быть хуже у больных патологической извитостью, гипо- или аплазией церебральных сосудов и у больных фармакорезистентными формами эпилепсий.

При резистентных формах эпилепсий неспецифические изменения БЭА встречались чаще и были выражены больше в сравнении с курабельными формами. Эти показатели составили 73,8% и 32,1% ($p < 0,01$) при средней оценке выраженности $1,9 \pm 0,8$ балла (ДИ = 1,7 – 2,2) и $1,1 \pm 0,3$ балла (ДИ = 0,9 – 1,3) соответственно ($p = 0,0001$). У детей с патологическими изменениями сосудов этот показатель ЭЭГ также был хуже, чем у детей с нормальными сосудами. Неспецифические изменения были отмечены у 66,0% детей патологической извитостью или гипоплазиями сосудов и средняя оценка их тяжести составила $1,8 \pm 0,8$ балла (ДИ = 1,6 – 2,1). У детей без аномалий сосудов эти показатели составили 39,1% и $1,4 \pm 0,7$ балла (ДИ = 1,0 – 1,9). Разница в частоте встречаемости этого феномена была достоверной ($p < 0,01$; коэффициент сопряженности – 5,46).

Средняя частота базового ритма была достоверно меньшей среди пациентов с наличием патологически измененных прецеребральных сосудов в сравнении с пациентами с нормальной картиной при магнитно-резонансной ангиографии – $7,3 \pm 1,3$ Гц (ДИ = 6,9 – 7,7 Гц) и $8,0 \pm 0,9$ Гц (ДИ = 7,6 – 8,3 Гц) соответственно ($p = 0,0089$). Этот же показатель был хуже у больных с фармакорезистентностью в сравнении с пациентами с хорошим ответом на терапию – $7,0 \pm 1,3$ Гц (ДИ = 6,6 – 7,4 Гц) и $8,2 \pm 0,7$ Гц (ДИ = 8,0 – 8,5 Гц) соответственно ($p < 0,0001$).

Количественные показатели эпилептической активности – среднее количество очагов и среднее количество отведений вовлеченных в разряды

– были хуже при наличии патологической извитости сосудов, при фармакорезистентности, при симптоматической форме эпилепсии (табл. 6 – 7).

Таблица 6

Среднее количество эпилептических очагов по данным ЭЭГ в изучаемых группах

Группы пациентов	Показатели		
	М ± m	ДИ	Р
Резистентные (n = 42)	2,0 ± 1,1	1,6 – 2,4	0,1023
Курабельные (n = 28)	1,6 ± 0,5	1,1 – 1,9	
Аномалии сосудов есть (n = 47)	2,0 ± 1,1	1,7 – 2,4	0,2164
Аномалий сосудов нет (n = 23)	1,6 ± 0,8	1,2 – 2,1	
Симптоматические (n = 32)	1,8 ± 0,8	1,4 – 2,1	0,4120
Идиопатические и криптогенные (n = 38)	2,0 ± 1,2	1,6 – 2,5	

Таблица 7

Среднее количество отведений вовлеченных в эпилептические разряды в изучаемых группах

Группы пациентов	Показатели		
	М ± m	ДИ	Р
Резистентные (n = 42)	7,2 ± 3,0	6,1 – 8,2	0,0302
Курабельные (n = 28)	5,4 ± 1,6	4,4 – 6,4	
Аномалии сосудов есть (n = 47)	7,2 ± 3,0	6,1 – 8,2	0,0534
Аномалий сосудов нет (n = 23)	5,5 ± 1,8	4,5 – 6,6	
Симптоматические (n = 32)	6,9 ± 3,4	5,5 – 8,3	0,7396
Идиопатические и криптогенные (n = 38)	6,6 ± 2,0	5,7 – 7,5	

Лечение.

Результаты лечения в различных группах представлены в таблицах 8 и 9.

При сравнении результатов лечения у пациентов с курабельными и резистентными формами эпилепсий средняя эффективность терапии и количество респондеров были значимо более высокими при курабельных вари-

антах эпилепсий вне зависимости от проводимой терапии или формы эпилепсии. Так, средняя эффективность терапии составила $82,5 \pm 14,5\%$ (ДИ = 79,7 – 90,7) и $51,8 \pm 28,6\%$ (ДИ = 42,8 – 60,9) при $p < 0,0001$. Доля респондеров при резистентных формах составила 45,2% против 92,9% среди курабельных пациентов ($p < 0,01$).

Таблица 8

Результаты терапии - средняя эффективность терапии в исследуемых группах

Группы пациентов	Показатели (%)		
	М ± m	ДИ	Р
Резистентные (n = 42)	51,8 ± 28,6	42,8 – 60,9	< 0,001
Курабельные (n = 28)	82,5 ± 14,5	79,7 – 90,7	
Аномалии сосудов есть (n = 47)	63,1 ± 29,8	54,3 – 71,9	0,2913
Аномалий сосудов нет (n = 23)	71,0 ± 26,2	60,3 – 81,8	
Симптоматические (n = 32)	59,4 ± 29,1	48,8 – 70,0	0,1250
Идиопатические и криптогенные (n = 38)	70,7 ± 28,0	61,5 – 79,8	
Генерализованные (n = 25)	71,5 ± 25,7	61,2 – 81,7	0,2824
Фокальные (n = 45)	63,8 ± 29,1	54,7 – 72,8	

Анализ показателей эффективности в зависимости от этиологического фактора показал, что число респондеров достоверно выше при идиопатических или криптогенных эпилепсиях в сравнении с симптоматическими эпилепсиями – 73,7% против 53,1% ($p < 0,05$). Средняя эффективность при симптоматических эпилеп-

сиях составила $59,4 \pm 29,1\%$ (ДИ = 48,8 – 70,0), а у пациентов с идиопатическими и криптогенными эпилепсиями - $70,7 \pm 28,0\%$ (ДИ = 61,5 – 79,8) при $p = 0,125$. Еще более заметная разница в эффективности в связи с этиологией процесса выявляется при сравнении пациентов только с идиопатическими эпилепсиями и па-

циентов с симптоматическим и криптогенными эпилепсиями. Доля респондеров среди детей с идиопатическими эпилепсиями составила 84,0%, а у детей с криптогенными и симпто-

матических формами – 53,3% ($p < 0,01$). Средняя эффективность была $82,4 \pm 21,9\%$ (ДИ = 73,7 – 91,2) и $55,9 \pm 28,0\%$ (ДИ = 47,3 – 64,5) соответственно при $p = 0,0001$.

Таблица 9

Результаты терапии - количество респондеров в исследуемых группах

Группы пациентов	Показатели		
	Абс. кол-во	Доля, %	P
Резистентные (n = 42)	26	92,9	< 0,01
Курабельные (n = 28)	19	45,2	
Аномалии сосудов есть (n = 47)	29	61,7	> 0,05
Аномалий сосудов нет (n = 23)	16	69,6	
Симптоматические (n = 32)	17	53,1	< 0,05
Идиопатические и криптогенные (n = 38)	28	73,7	
Генерализованные (n = 25)	18	72,0	> 0,05
Фокальные (n = 45)	27	60,0	

Доли респондеров соотносились как 20,0% при симптоматических и 85,0% при несимптоматических эпилепсиях ($p < 0,01$). Средняя эффективность терапии при симптоматических генерализованных эпилепсиях составила $39,1 \pm 18,4\%$ (ДИ = 23,0 – 55,2), тогда как при идиопатических или криптогенных формах – $80,0 \pm 20,0\%$ (ДИ = 71,3 – 88,7) при $p = 0,0068$.

Анализ эффективности терапии в зависимости от генерализованной или локализационно-обусловленной формы эпилепсии показал, что дети с фокальной эпилепсией склонны демонстрировать худшие результаты, чем дети с генерализованными формами. Так, при фокальных эпилепсиях респондеры составили 60,0% при средней эффективности $63,8 \pm 29,1\%$ (ДИ = 54,7 – 72,8), тогда как при генерализованных эпилепсиях доля респондеров достигала 72,0% при средней эффективности $71,7 \pm 25,7\%$ (ДИ = 61,2 – 81,7). Количество респондеров было достоверно меньшим при фокальной эпилепсии только в подгруппах пациентов без патологических изменений прецеребральных сосудов и при несимптоматической этиологии эпилепсии.

Во всех анализируемых группах наличие патологической извитости, гипо- или аплазии прецеребральных сосудов было ассоциировано с несколько меньшей эффективностью терапии в сравнении с детьми с нормальной картиной МРА. Так, в целом, при наличии сосудистой патологии число респондеров составило 61,7% при средней эффективности $63,1 \pm 29,8\%$ (ДИ = 54,3 – 71,9). У детей с нормальным строением сосудов эффективность более 50% была достигнута у 69,6% при средней эффективности $71,0 \pm 26,2\%$ (ДИ = 60,3 – 81,8). Во всех подгруппах сравнения эта разница не достигала уровня достоверной.

33 ребенка у которых имела место комбинация фармакорезистентности и патологической извитости, гипо- или аплазии были разделены случайным образом на две группы. 11 детей получали вышеописанную терапию и 22 детям в комплекс лечения была включена никотиновая кислота. Никотиновая кислота вводилась подкожно по схеме с постепенным увеличением дозы с шагом 0,5 мл на инъекцию. Максимальная доза зависела от возраста ребенка и переносимости препарата и могла достигать 2,5 мл. Переносимость этих инъекций была хорошей и нежелательные явления, требующие прекращения инъекций никотиновой кислоты, зарегистрированы не были.

В результате снижение частоты приступов более чем на 50% было достигнуто у 15 детей (68,2%) в группе никотиновой кислоты и у 3 детей (27,3%) в группе без никотиновой кислоты ($p < 0,05$; коэффициент сопряжения – 4,51).

Средняя эффективность терапии в группе никотиновой кислоты составила $66,6 \pm 23,4\%$ (ДИ = 56,8 – 76,4%). В подгруппе детей, не получавших никотиновую кислоту, этот показатель составил $39,2 \pm 29,7\%$ (ДИ = 21,7 – 56,7%) при $p = 0,039$.

ВЫВОДЫ

Анализ полученных в результате этого исследования данных показывает, что есть связь между наличием патологической извитости, гипо- или аплазии прецеребральных сосудов и ответом на терапию. Так, среди пациентов с изменениями на МР-ангиографии в 72,3% имела место фармакорезистентность, тогда как при нормальной ангиографической картине фармакорезистентность имела место у 34,8% детей. Разница носила достоверный характер ($p < 0,01$;

коэффициент сопряжения – 9,3). С другой стороны, среди фармакорезистентных пациентов патология при МР-ангиографии была выявлена в 81,0% случаев, тогда как среди курабельных – в 46,4% случаев ($p < 0,01$; коэффициент сопряжения – 5,2).

Фармакорезистентность также оказалась ассоциированной с симптоматической этиологией эпилепсии. Среди детей с симптоматическими эпилепсиями резистентные случаи встречались в 1,93 раза чаще чем при идиопатической или криптогенной этиологии – 81,3% и 42,1% соответственно ($p < 0,01$; коэффициент сопряжения – 3,9). При идиопатических эпилепсиях резистентность встречалась в 4,1 раза реже, чем при симптоматических и криптогенных эпилепсиях – 20,0% и 82,2% соответственно ($p < 0,01$; коэффициент сопряжения – 24,6).

Патологическая извитость сосудов встречалась чаще при симптоматических формах эпилепсии во всех рассмотренных группах больных. С другой стороны, среди больных с патологической МРА симптоматические формы эпилепсии встречались в 1,7 раза чаще, чем при нормальной ангиографической картине ($p < 0,05$; коэффициент сопряжения – 5,3).

У детей с резистентными формами эпилепсии при доплерографическом исследовании сосудов шеи и головного мозга в 2,1 раза чаще ($p < 0,05$) отмечались признаки дефицита кровотока по церебральным сосудам и в 2,4 раза чаще ($p < 0,01$) внутричерепная гипертензия по сравнению с больными без фармакорезистентности.

Анализ данных неврологического статуса в изучаемых группах демонстрирует ассоциацию между встречаемостью неврологического дефицита и наличием патологии прецеребральных сосудов, симптоматической этиологией эпилепсии, фокальной ее формой и резистентным течением. Большая выраженность неврологического дефицита четко коррелирует с наличием фармакорезистентности и симптоматической этиологией эпилепсии. Тенденция к худшим показателям неврологического статуса также имеет место при наличии аномалий анатомического строения прецеребральных сосудов.

Количественные физиологические и патологические электрографические показатели также были хуже при наличии патологической карти-

ны МР-ангиографии и/или МР-томографии головного мозга и в случаях фармакорезистентности. Низкие показатели частоты базового ритма, выраженность неспецифических изменений и большая выраженность эпилептической активности в указанных группах больных может быть признаком формирования эпилептической энцефалопатии.

Без учета проводимой терапии показатели ее эффективности в целом оказались худшими среди больных с патологической извитостью сосудов, среди детей с фармакорезистентностью и среди детей симптоматическими и криптогенными формами эпилепсий. При сравнении результатов различных методов лечения выявлено достоверное увеличение эффективности терапии при включении в ее схему никотиновой кислоты. Доля респондеров в 2,5 раза больше, а средняя эффективность в 1,6 выше при применении никотиновой кислоты, чем при применении только антиконвульсантов.

Таким образом, мы можем констатировать, что наличие патологической извитости, гипоплазии аплазии прецеребральных сосудов, нарушений церебральной гемодинамики по данным доплерографии и симптоматическая этиология эпилепсии взаимосвязаны друг с другом и ассоциированы с резистентным течением эпилепсии, большей тяжестью неврологического дефицита и худшими показателями биоэлектрической активности мозга по данным ЭЭГ. Это позволяет предположить, что вариабельные нарушения морфогенеза головного мозга в период беременности сопровождаются также формированием аномалий его сосудов мозга, а сопутствующие расстройства церебральной гемодинамики могут способствовать формированию эпилептической энцефалопатии и ухудшению течения эпилепсии. Коррекция васкулярной составляющей эпилептического процесса в таких случаях может приводить к улучшению исходов. В качестве аддитивной терапии у таких больных может быть рекомендовано внутримышечное введение никотиновой кислоты, которая обладает достаточно высокой эффективностью для коррекции церебральных гемодинамических расстройств при патологической извитости, гипоплазии прецеребральных сосудов и характеризуется хорошей переносимостью.

РОЛЬ ВАСКУЛЯРНОГО ФАКТОРУ У ФОРМУВАННІ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНИХ ФОРМ ЕПІЛЕПСІЙ У ДІТЕЙ ТА АДИТИВНА ТЕРАПІЯ ДЛЯ ЙОГО КОРЕКЦІЇ

Донецький національний медичний університет ім.М.Горького

70 дітей с різними формами епілепсій були обстежені клінічно, проведені магнітно-резонансна томографія та магнітно-резонансна ангиографія, транскраніальна доплерографія та електроенцефалографія. Виявлено асоціацію між симптоматичною етіологією епілепсії, патологічною звитістю, гіпо- або аплазією прецеребральних судин, порушеннями церебральної гемодинаміки та формуванням фармакорезистентності. Рекомендовано адитивну терапію нікотиновою кислотою внутрішньом'язово, що покращує виходи при епілепсії, що сполучається з патологічною анатомічною побудовою церебральних судин. (Журнал психіатрії та медичної психології. — 2009. — № 1 (21). — С. 104-112).

O. Yavorskaya

THE ROLE OF VASCULAR FACTOR IN FORMATION OF PHARMACORESISTANT FORMS OF EPILEPSIES IN CHILDREN AND ADDITIVE THERAPY FOR ITS CORRECTION

Donetsk national medical university na. M.Gorkiy

To 70 children with various forms of epilepsies clinical examination, MR-tomography and MR-angiography, transcranial dopplerography and electroencephalography has been executed. The association between symptomatic aetiology of epilepsy, pathological tortuosity, hypo-or aplasia of cerebral vessels, cerebral haemodynamic disturbances and formation pharmacoresistance is revealed. Additive therapy by nicotinic acid i/m is recommended, that improves outcomes in cases of epilepsy combined with pathological anatomic structure of cerebral vessels. (The Journal of Psychiatry and Medical Psychology. — 2009. — № 1 (21). — P. 104-112).

Литература

1. Joo Y., Tae S., Hong S. Cerebral blood flow abnormality in patients with idiopathic generalized epilepsy // *Neurol.* – 2008. – v.255(4). – p. 520-525
2. Krings T, et al. Hemodynamic changes in simple partial epilepsy: A functional MRI study // *Neurology.* – 2000. – v.54(2). – p. 524–527.
3. Weinand M. Vascular steal model of human temporal lobe epileptogenicity: the relationship between electrocorticographic interhemispheric propagation time and cerebral blood flow // *Medical Hypotheses.* - 2000. – v. 54(5). – p. 717-720
4. Бейн Б.Н. Эпилепсия: вегетативно-сосудистые и микроциркуляторные расстройства // Киров. - 1997. – 144 с.
5. Евтушенко С.К., Лисовский Е.В., Евтушенко О.С., Соловьёва Е.М., Душацкая А.В. Неинвазивная МРТ-ангиография в диагностике патологической извитости, гипо- и аплазии прецеребральных артерий у детей с дисплазией соединительной ткани // *Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти.* – т. 1. - № 2. – 2005. – с. 47-49
6. Лисовский Е.В., Евтушенко С.К., Яворская О.Л., Евтушенко О.С. К вопросу о классификации неврологических проявлений врожденной слабости соединительной ткани // *Международный неврологический журнал.* – 2005. - № 3. – с. 33-35
7. Лисовский Е.В., Евтушенко С.К., Евтушенко О.С., Винокуров Д.Л., Соловьёва Е.М., Яворская О.Л. Цветовое дуплексное сканирование и МР-ангиография в диагностике патологической извитости, гипо- и аплазии прецеребральных артерий у детей с врожденной слабостью соединительной ткани / *Вестник неотложной и восстановительной медицины.* – 2006. – т.7., № 1. – с. 66-69
8. Glauser T. et al. ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes // *Epilepsia.* – 2006. – v.47(7). – p. 1094–1120

Поступила в редакцию 29.04.2009