

УДК 616.853-085.2-06-085.357-053.2

ШАЛЬКЕВИЧ Л.В.¹ШАНЬКО Г.Г.¹КОТ Д.А.²¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск² Минский городской клинический детский психоневрологический диспансер, Республика Беларусь

КОРТИКОСТЕРОИДНАЯ ТЕРАПИЯ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНЫХ ЭПИЛЕПСИЙ У ДЕТЕЙ

Резюме. В работе проведен анализ факторов, влияющих на эффективность кортикостероидной терапии резистентной эпилепсии вне рамок синдрома Веста у 108 детей в возрасте от 5 месяцев до 17 лет. Применение гормонов в качестве дополнительной терапии позволило добиться полной ремиссии у 46,3 % детей. Отсутствие эффекта было отмечено у 15,7 % больных. В результате исследования установлены следующие статистически значимые факторы, влияющие на достижение максимальной эффективности гормональной терапии при эпилепсии: изменения ЭЭГ в виде дезорганизованных изменений без эпилептиформной активности (полное исчезновение и снижение числа приступов более чем на 75 % у 75,8 % больных, $p < 0,005$); отсутствие структурных изменений головного мозга по данным нейровизуализации (полное исчезновение и снижение числа приступов более чем на 75 % у 76,9 % больных, $p < 0,05$); непрогрессирующее течение эпилепсии (полное исчезновение и снижение числа приступов более чем на 75 % у 68 % больных, $p < 0,05$). Такие факторы, как нарушения в неврологическом статусе, тип припадков, фокальность/генерализованность эпилепсии, не имели достоверно значимого эффекта.

Ключевые слова: эпилепсия, дети, фармакорезистентность, кортикостероиды.

Введение

Гормональные препараты не относятся к средствам первого выбора терапии эпилепсии. Известно, что они используются при определенных эпилептических синдромах, таких как синдромы Веста, Расмуссена, Ландау — Клеффнера, эпилептический электрический статус в фазу медленного сна и некоторые другие. В то же время остается малоизученным вопрос о применении гормональной терапии при других формах эпилепсии, лежащих вне рамок эпилептических энцефалопатий. К решению о назначении гормонов в качестве противоэпилептических средств обычно приходят после неудачных попыток лечения традиционными противосудорожными препаратами, то есть при терапевтически резистентных эпилепсиях. Под резистентностью по-

нимается отсутствие эффекта от двух адекватно назначенных, хорошо переносимых, правильно подобранных противоэпилептических препаратов, использованных как в монотерапии, так и в комбинации для достижения удовлетворительного контроля над припадками [26]. Число терапевтически резистентных эпилепсий состав-

Адрес для переписки с авторами:

Шалькевич Леонид Валентинович
Республика Беларусь, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3
Кафедра детской неврологии
Белорусской медицинской академии последипломного образования
E-mail: leoshal@yahoo.com

© Шалькевич Л.В., Шанько Г.Г., Кот Д.А., 2014
© «Международный неврологический журнал», 2014
© Заславский А.Ю., 2014

Таблица 1. Эффективность кортикостероидной терапии

Вид терапии	Снижение числа приступов до 50 %, % (n)	Снижение числа приступов на 50–75 %, % (n)	Снижение числа приступов на 75–100 %, % (n)
Эффективность преднизолона, n = 41	36,6 (15)	17,1 (7)	46,3 (19)
Эффективность дексаметазона, n = 67	28,4 (19)	19,4 (13)	52,2 (35)
Общая эффективность, n = 108	31,5 (34)	18,5 (20)	50 (54)

ляет, по данным разных авторов, от 20 до 60 % от всех эпилепсий детского возраста [3, 10, 21, 23]. Отсутствие на сегодняшний день четких критериев назначения гормональной терапии при терапевтически резистентных эпилепсиях требует определения показаний для их рационального использования. Следует также учитывать, что в ряде случаев применение кортикостероидов может вызывать аггравацию припадков [9, 22, 25, 27].

Механизм противоэпилептического действия гормонов многокомпонентен и во многом до конца не изучен, но на основании появления эффекта после короткого времени применения (часто менее двух недель) и длительного периода ремиссии, наступающего после этого, очевидно, что он значительно отличается от такового у традиционных противоэпилептических средств.

Возможные механизмы противоэпилептического действия кортикостероидов и адренкортикотропного гормона разделены на следующие виды [22]:

- прямое противосудорожное действие;
- нейротрофическое действие;
- изменение метаболизма нейротрансмиттеров;
- иммуносупрессивный эффект;
- снижение продукции кортикотропин-рилизинг гормона.

Поскольку механизм действия гормонов был максимально изучен на модели синдрома Веста, целью нашей работы было изучение факторов, влияющих на эффективность гормональной терапии фармакорезистентных эпилепсий, кроме инфантильных спазмов, чтобы на основании этого определить критерии назначения кортикостероидов как дополнительной линии при других видах эпилепсии.

Методы обследования

Нами были обследованы 108 детей (53 мальчика и 55 девочек) в возрасте от 5 месяцев до 17 лет (средний возраст на момент назначения гормональной терапии $5,0 \pm 4,7$ года), страдающих различными видами эпилептических припадков. На момент назначения гормональной терапии у всех детей была диагностирована фармакорезистентная эпилепсия согласно критериям, описанным выше. В период наблюдения 56 (52 %) детей принимали один противоэпилептический препарат, 39 (36 %) — два, 13 (12 %) — одновременно три препарата.

Диагнозы по этиологическому признаку распределились следующим образом: идиопатическая эпилепсия («эпилепсия, у которой нет известного этиологического

фактора, кроме возможной наследственной предрасположенности, имеет возрастзависимое начало, клинические и ЭЭГ-особенности и предположительную генетическую этиологию» — определение Международной противоэпилептической лиги (МПЭЛ), 1989) — 3 ребенка (2,8 %), криптогенная/вероятно симптоматическая («симптоматическая неизвестной этиологии, возникшая вследствие неустановленных мозговых расстройств» — определение МПЭЛ, 1989) — 45 детей (41,7 %), симптоматическая («эпилепсия, вызванная известными причинами, при этом характерные церебральные расстройства могут отсутствовать, но всегда имеется связь с конкретной известной причиной» — определение МПЭЛ, 1989) — 60 детей (55,5 %). Таким образом, основную группу составили дети с эпилептическими припадками симптоматического характера.

Спектр назначаемых гормонов был представлен кортикостероидами: преднизолоном (41 ребенок) и дексаметазоном (67 детей). Средняя суточная доза препаратов составила по дексаметазону $0,42 \pm 0,30$ мг/кг в сутки, по преднизолону — $1,40 \pm 1,09$ мг/кг в сутки. Длительность приема гормональной терапии была от трех суток до четырех недель.

По степени выраженности эффекта терапии больные были распределены на 3 группы: низкий эффект (отсутствие эффекта и снижение числа приступов менее чем на 50 %); относительный эффект (снижение числа приступов на 50–75 %); выраженный эффект (снижение числа приступов более чем на 75 % и полное их исчезновение).

Результаты

Применение гормональной терапии позволило добиться выраженного эффекта у 54 (50 %) больных, относительного — у 20 (18,5 %), у 34 (31,5 %) больных из общего количества получавших кортикостероиды был отмечен низкий эффект (табл. 1). При этом полностью купировать припадки удалось у 50 (46,3 %) детей, абсолютное отсутствие эффекта было отмечено у 17 (15,7 %) детей. Таким образом, применение кортикостероидной терапии позволило добиться клинической ремиссии практически у половины детей с неэффективным лечением, что дает возможность рассматривать гормоны как эффективное средство дополнительного воздействия на труднокурабельные формы эпилепсии у детей. Сравнительная оценка результатов действия преднизолона и дексаметазона, показавшая приблизительно схожие результаты с небольшим преобладанием по эффек-

тивности дексаметазона, указывает на определенную универсальность противоэпилептического механизма действия кортикостероидов независимо от конкретного препарата. Несколько более высокая эффективность дексаметазона по сравнению с преднизолоном, возможно, связана с тем, что преднизолон эмпирически чаще назначали при прогрессирующих поражениях ЦНС, когда характер течения заболевания изначально имел неблагоприятный прогноз, тогда как дексаметазон чаще назначали при более стабильных состояниях, когда основным проявлением болезни являлись эпилептические припадки без тенденции к ухудшению в процессе болезни.

Влияние этиологии на эффективность терапии эпилепсии достаточно велико, что в свое время позволило интерпретировать идиопатические эпилепсии как доброкачественные. В настоящее время это рассматривается уже не так однозначно, поскольку так называемые доброкачественные формы эпилепсий могут сопровождаться когнитивными, психическими нарушениями, мигренью, синдромом внезапной смерти [18]. Тем не менее эффективность лечения традиционными противоэпилептическими средствами некоторых форм идиопатических эпилепсий действительно значительно выше, чем симптоматических. Так, электроклиническая ремиссия при эпилепсии с центрально-височными пиками может быть достигнута практически у 100 % больных, тогда как при мезиальном темпоральном склерозе это достижимо лишь у 60 %, с учетом нейрохирургических вмешательств эта цифра достигает 70–80 % [4, 24]. В нашем исследовании все три идиопатические эпилепсии были представлены ювенильными абсансными формами. Гормональная терапия идиопатических эпилепсий привела к полному купированию приступов (абсансов и генерализованных тонико-клонических) в двух случаях, и в одном случае приступы сократились наполовину (преимущественно абсансы). Небольшое число наблюдений не позволяет однозначно говорить об эффективности кортикостероидов у этой категории больных.

Введение гормонов в схему лечения было эффективным в 28 (46,7 %) симптоматических и 24 (53,3 %) криптогенных случаях болезни, но не принесло успеха у 23 (38,3 %) и 11 (24,5 %) больных соответствующих групп. Следует отметить, что, несмотря на сходные результаты, все же случаи неэффективного лечения чаще встречались при симптоматической эпилепсии, чем при криптогенной, тогда как максимальный эффект был сопоставим в обеих группах. Отсутствие значимых влияний на прогноз эффективности кортикостероидной терапии в зависимости от этиологии может быть связано с определенной условностью деления эпилепсий на криптогенную (вероятно-симптоматическую) и симптоматическую, поскольку подразумевается, как правило, симптоматический генез болезни, только в одном случае этиологический фактор определен, а в другом — нет.

Электроэнцефалографические данные представляют достаточно надежный критерий диагностики и прогноза терапии. Однако у детей с эпилепсией, как и у взрослых, эпилептиформная активность в межприступном периоде может быть зарегистрирована не всегда. Эпилептиформные изменения на ЭЭГ могут быть обнаружены у 1,9–20 % детей без эпилептических приступов и отсутствовать у 5–30 % детей, больных эпилепсией [1, 14–17, 28, 30]. Чем младше ребенок, тем меньшее число эпилептиформных изменений на ЭЭГ может быть выявлено. Так, по нашим данным, рутинное проведение ЭЭГ в межприступном периоде у детей раннего возраста выявляет эпилептиформные феномены лишь в 24,6 % случаев, тогда как интериктальная ЭЭГ у взрослых пациентов эффективна в 29 % исследований, проведение видео-ЭЭГ повышает это число до 76,8 % [1, 7]. Особенностью детского возраста является одновременное созревание как коры и подкорковых образований мозга в целом, так и отдельных участков коры по отношению друг к другу. В результате многие феномены, характерные для эпилепсии взрослых, могут рассматриваться как вариант нормы у детей [1, 2, 11, 19, 28]. Эта нейрофизиологическая незрелость предрасполагает к развитию пароксизмальных церебральных реакций у детей, в том числе эпилепсии [1, 13, 20]. С целью оптимизации оценки действия гормональной терапии с точки зрения электроэнцефалографических паттернов мы разделили полученные данные ЭЭГ на следующие группы в зависимости от доминирующих изменений. В первую группу вошли больные с зарегистрированными эпилептиформными феноменами на нормальном фоновом ритме — 27 (25 %) больных. ЭЭГ этих детей характеризовались наличием пароксизмальной активности в виде множественных спайков, комплексов «острая — медленная волна» или «спайк-волна», высокоамплитудных всплесков медленных волн, перемежающихся комплексами «спайк-волна» или «острая — медленная волна». Вне пароксизмальных изменений частотно-амплитудная характеристика энцефалограмм этих детей соответствовала возрастным показателям. Во вторую группу вошли дети без классических эпилептических паттернов, но с изменениями ЭЭГ в виде нарушения правильной организации биоэлектрической активности головного мозга различной степени выраженности — 53 (49 %) больных. Основной характеристикой было отсутствие регулярной доминирующей активности. Отмечались полиритмия, дезорганизованная полифазная активность со смещением в медленноволновой спектр по отношению к возрастной норме, нарушение распределения и синфазности биоэлектрической активности в симметричных отделах мозга. Наблюдалось чередование всплесков высоковольтных заостренных волн тета- и дельта-диапазона с периодами уплощенной ЭЭГ (амплитуда биопотенциалов не более 20 мкВ). Сюда же относились ЭЭГ с высокочастотной асинхронной низкоамплитудной активностью без

зональных отличий и отсутствием изменений после ориентировочных реакций, а также ЭЭГ с явлениями гиперсинхронизации, заостренностью основного ритма, единичными острыми волнами, пароксизмальными высокоамплитудными билатеральносинхронными разрядами тета- и дельта-волн. Третью группу составили дети с эпилептиформными паттернами на измененном фоне — сочетание пароксизмальной активности детей из первой группы и дезорганизованных изменений из второй — 29 (27 %) больных. Нормальных результатов ЭЭГ в когорте исследуемых не было, что может быть объяснено одним из критериев отбора пациентов — некупируемой эпилепсией. Как показал анализ результатов лечения, максимальная эффективность наблюдалась при регистрации на ЭЭГ дезорганизованной активности без эпилептиформных изменений (спайки, острые волны, комплекс «острая — медленная волна») (табл. 2). Полностью купировать приступы или уменьшить их число более чем на 75 % удалось у 22 (75,8 %) пациентов, неэффективным лечение было всего у 4 (13,8 %) детей. Эффективность лечения в двух других группах показала схожие между собой результаты: прекращение приступов более чем на 75 % было отмечено у 9 (33,4 %) больных с изолированной эпилептической активностью на ЭЭГ и у 20 (38,5 %) больных с сочетанием эпилептиформной активности и диффузной дезорганизации фоновой активности, так же как и минимальное влияние на течение болезни — 12 (44,4 %) и 22 (42,3 %) больных соответственно.

Более высокая эффективность терапии в группе детей с нарушением биоэлектрической церебральной ритмики без эпилептиформной активности по отношению к группам детей с эпилептиформной активностью как на нормальном, так и на измененном фоне указывает на преобладание в механизме противоэпилептического действия гормональной терапии нейротрофической составляющей, благодаря чему противосудорожный эффект достигается преимущественно за счет стимуляции созревания нейронов головного мозга, а не прямого противоэпилептического воздействия. Это позволяет определить область перспективного применения гормональных средств — возрастзависимые эпилепсии,

электроклинические синдромы, связанные с нарушением механизмов созревания биоэлектрической активности головного мозга. В то же время при эпилепсии, в генезе которой лежит патологическая нейрональная активность на фоне нормально сформировавшихся нейронов (симптоматические эпилепсии), или эпилепсии, при которой припадки являются результатом прогрессирующего разрушения адекватно созревших нейронов (например, при нейрональном цероидном липофусцинозе и других дегенеративных заболеваниях центральной нервной системы), можно ожидать невысокую эффективность кортикостероидов.

Изменения в неврологическом статусе при эпилепсии указывают на степень повреждения ЦНС, тем самым определяя прогноз и вероятный эффект терапии. Симптоматические эпилепсии, как правило, сопровождаются неврологическими нарушениями чаще, чем идиопатические, но этот критерий никогда не рассматривается изолированно при принятии решения о назначении противоэпилептической терапии и выборе препарата. В нашем исследовании органические нарушения в неврологическом статусе были обнаружены у большинства — 64 (59,3 %) детей. Степень выраженности этих нарушений была различной — от микросимптоматики в виде патологических стопных знаков, клонусоидов, явлений инкоординации до выраженных парезов (в некоторых случаях вплоть до степени плегии), значительной атаксии, блокирующей вертикализацию и передвижение, стойких нарушений редукции позотонических рефлексов. Хотя отсутствие неврологических изменений в статусе было выявлено у 44 (40,7 %) детей, у большинства из них имелись психоэмоциональные изменения, затруднявшие их самостоятельную повседневную активность. Результаты лечения показали отсутствие существенных влияний изменений в неврологическом статусе на исход гормональной терапии (табл. 3). Так, среди детей с нарушениями в неврологическом статусе число больных, свободных от приступов или со снижением их числа более чем на 75 %, составило 31 (48,4 %), сопоставимые данные были достигнуты у детей с отсутствием изменений в неврологическом статусе — 23 (52,3 %) больных. Отсутствие существенных улучше-

Таблица 2. Влияние доминирующей интериктальной активности на электроэнцефалограмме на эффективность терапии

Данные электроэнцефалографии	Снижение числа приступов до 50 %, % (n)	Снижение числа приступов на 50–75 %, % (n)	Снижение числа приступов на 75–100 %, % (n)
Эпилептиформная активность на нормальном фоне, n = 27	44,4 (12)	22,2 (6)	33,4 (9)
Дезорганизованные нарушения ЭЭГ, n = 29	13,8 (4)	10,4 (3)	75,8 (22)*
Эпилептиформная активность на фоне дезорганизации ритмов, n = 53	42,3 (22)	21,2 (11)	38,5 (20)

Примечания: * — p (Фишер) = 0,0033 по отношению к группе с эпилептиформной активностью на нормальном фоне; p (Фишер) = 0,0020 по отношению к группе с эпилептиформной активностью на фоне дезорганизации ритмов.

Таблица 3. Влияние неврологического статуса на исход лечения

Неврологический статус	Снижение числа приступов до 50 %, % (n)	Снижение числа приступов на 50–75 %, % (n)	Снижение числа приступов на 75–100 %, % (n)
Нормальный неврологический статус, n = 44	27,2 (12)	20,5 (9)	52,3 (23)
Органические неврологические нарушения, n = 64	34,4 (22)	17,2 (11)	48,4 (31)

Таблица 4. Влияние динамики психоневрологических нарушений на исход гормональной терапии

Динамика психоневрологических нарушений	Снижение числа приступов до 50 %, % (n)	Снижение числа приступов на 50–75 %, % (n)	Снижение числа приступов на 75–100 %, % (n)
Непрогрессирующее течение, n = 41	17 (7)	15 (10)	68 (24)*
Прогрессирующее течение, n = 67	40 (27)	15 (10)	45 (30)

Примечание: * — p (Фишер) = 0,0187 по отношению к группе с прогрессирующим течением.

Таблица 5. Зависимость исхода терапии от структурных изменений головного мозга

Данные нейровизуализации	Снижение числа приступов до 50 %, % (n)	Снижение числа приступов на 50–75 %, % (n)	Снижение числа приступов на 75–100 %, % (n)
Нормальная структура, n = 13	15,4 (2)	7,7 (1)	76,9 (10)*
Гидроцефально-атрофические изменения, n = 51	41,2 (21)	15,7 (8)	43,1 (22)
Врожденные пороки, кальциноз базальных ганглиев, n = 10	40 (4)	20 (2)	40 (4)

Примечание: * — p (Фишер) = 0,0298 по отношению к группе с гидроцефально-атрофическими изменениями.

ний после окончания курса гормонов в группе детей с изменениями неврологического статуса было отмечено в 22 (34,4 %) случаях, несколько меньше — в группе с отсутствием нарушений — 12 (27,2 %) наблюдений.

Значительно большее значение имела динамика неврологического статуса (табл. 4). У 67 (62 %) детей данные психоневрологического статуса носили стойкий характер (норма или последствия острых неврологических расстройств), у 41 (38 %) ребенка эти нарушения носили прогрессирующий характер (прогрессирующие дегенеративные заболевания ЦНС, дисметаболические нарушения). В группе с прогрессирующими нарушениями добиться ремиссии и снижения приступов более чем на 75 % удалось только у 30 (45 %) детей, у 27 (40 %) существенного изменения в числе и тяжести припадков не произошло. В то же время в группе детей со стационарным течением болезни выраженный эффект был достигнут у 24 (68 %) больных, отсутствие эффекта было всего у 7 (17 %) детей. Более низкая противоэпилептическая эффективность гормональной терапии при прогрессирующих поражениях нервной системы и достаточно высокий эффект при стационарно протекающих эпилепсиях определяют область перспективного высокоэффективного направления ее назначения. Тем не менее с учетом предварительной фармакорезистентности и преобладания положительного эффекта гормональной терапии не следует отказываться от этого вида терапии и при прогрессирующем течении болезни.

Нейровизуализация (МРТ и КТ головного мозга) была проведена 74 детям. У 13 (17,6 %) из них нарушения отсутствовали, у 51 (68,9 %) были выявлены диффузные гидроцефально-атрофические изменения, у 10 (13,5 %) — очаговые структурные изменения: порэнцефалические кисты, кальциноз базальных структур, в том числе у одного из них был диагностирован врожденный порок развития головного мозга (алобарная голопроэнцефалия). Анализ действия гормональной кортикостероидной терапии показал преобладание положительных результатов во всех случаях, независимо от данных нейровизуализации, однако наиболее значительными они были при нормальной структуре головного мозга (табл. 5). Выраженный эффект в этой группе больных был отмечен у 10 (76,9 %) пациентов, у 2 (15,4 %) — низкая эффективность. Несколько реже максимальная результативность лечения наблюдалась при гидроцефально-атрофических изменениях — 22 (43,1 %) больных, но при этом и число детей с неудовлетворительными результатами (снижение числа приступов менее чем на 50 %) было значительным — 21 (41,2 %). Следует отметить, что нейровизуализация проводилась до назначения гормональной терапии, что позволило избежать влияния на полученные данные shrinkage-симптома — временного снижения объема вещества мозга на фоне приема кортикостероидов [5, 29]. Среди больных с локальными структурными нарушениями у трети (3 — 33,4 %) прекратились приступы.

Таблица 6. Зависимость исхода терапии от характера приступов

Характер приступов (у одного ребенка могло быть несколько типов приступов)	Снижение числа приступов до 50 %, % (n)	Снижение числа приступов на 50–75 %, % (n)	Снижение числа приступов на 75–100 %, % (n)
Генерализованные приступы, n = 116	37 (43)	18,1 (21)	44,9 (52)
Фокальные приступы, n = 91	36,3 (33)	17,6 (16)	46,1 (42)

У ребенка с алобарной голопроэнцефалией изменений в течении приступов не произошло. Максимальная эффективность кортикостероидов при отсутствии макроскопических изменений в ЦНС дает больше данных о преобладании в противоэпилептическом механизме активации созревания нейрональных клеток, а не восстановления пораженных. Следует, конечно, отметить, что исследование проводилось в группе детей с фармакорезистентными эпилепсиями, где в принципе число результатов нормальной нейровизуализации невелико.

Только у 43 детей был один вид припадков, у 39 их было два, у 19 — три, у 7 — четыре и более, суммарно это составило 116 приступов первично-генерализованного характера (56 %) и 91 — с фокальным началом (44 %). Влияние терапии кортикостероидами было неодинаково по отношению к разным приступам у одного и того же ребенка. Как показал анализ, отсутствовала зависимость эффекта гормональной терапии в отношении припадков по принципу «генерализованность/фокальность». Так, купирование приступов генерализованного характера и снижение их числа более чем на 75 % наступили у 52 (44,9 %) детей и у 42 (46,1 %) детей с фокальными приступами, тогда как неэффективностью была зарегистрирована у 43 (37 %) детей с генерализованными припадками и у 33 (36,3 %) — с фокальными. Сходные результаты были получены и по остальным категориям редукции приступов (табл. 6).

Полученные результаты указывает на то, что данное дихотомическое деление не может служить адекватным критерием как назначения противоэпилептической терапии, так и оценки ее эффективности [10, 28]. Детализируя, тем не менее следует отметить, что максимальный эффект гормональной терапии наблюдался при вторично-генерализованных (полная ремиссия — у 48,8 % больных), генерализованных тонико-клонических (45,2 %), атонических (42,1 %) приступах, так же, как и минимальный эффект — при простых парциальных (30,8 %), вторично-генерализованных (19,5 %), генерализованных тонико-клонических (16,1 %) приступах.

Заключение

Гормональная терапия является высокоэффективным методом лечения терапевтически-резистентных эпилепсий в детском возрасте и может использоваться в качестве аддитивного средства при недостаточном действии основной терапии.

Ведущий механизм противоэпилептического действия кортикостероидов основан на нейротрофической

составляющей, с преобладанием непрямого противосудорожного эффекта.

Максимальный эффект наблюдается при доминировании на фоновой ЭЭГ дезорганизованной активности без классических эпилептиформных изменений (спайки, острые волны, комплекс «острая — медленная волна»), при непрогрессирующем течении эпилепсии и отсутствии структурных изменений головного мозга по данным нейровизуализации.

Не влияют на эффективность гормональной терапии особенности неврологических нарушений, выявляемых при осмотре, генерализованный или фокальный характер припадков.

Менее эффективна гормональная терапия при эпилепсии, являющейся проявлением прогрессирующих дегенеративных заболеваний центральной нервной системы.

Таким образом, следует признать, что на сегодняшний день терапия эпилепсии вышла за рамки использования только противоэпилептических препаратов. Показаниями для назначения гормональной кортикостероидной терапии при труднокурабельных эпилепсиях детского возраста могут служить следующие критерии:

- неэффективность лечения противоэпилептическими средствами;
- наличие на ЭЭГ дезорганизованных изменений даже без признаков эпилептиформной активности;
- отсутствие макроструктурных изменений головного мозга по данным нейровизуализации;
- непрогрессирующее течение эпилепсии.

Список литературы

1. Авакян Г.Н. Видео-ЭЭГ-мониторинг в современной диагностике и контроле лечения эпилепсии: Методические рекомендации / [Г.Н. Авакян, А.В. Анисимова, С.О. Айвазян, В.О. Генералов]; под редакцией академика РАМН профессора Е.И. Гусева. — Москва: Противоэпилептическая Лига России, 2006. — 40 с.
2. Евтушенко С.К. Клиническая электроэнцефалография у детей: Пособие для врачей / С.К. Евтушенко, А.А. Омеляненко. — Донецк: Донеччина, 2005. — 860 с.
3. Евтушенко С.К. Разрушительные и труднокурабельные формы эпилепсии у детей // МНЖ. — 2010. — № 4(87). — С. 11-19.
4. Коротких М.Ю. Факторы фармакорезистентности эпилепсий у детей / М.Ю. Коротких, Л.Р. Зенков // Неврологический журнал. — 2004. — № 6. — С. 19-25.

5. Мухин К.Ю. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей / К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин, А.А. Холин. — М.: Арт-Сервис Лтд, 2011. — 680 с.
6. Никанорова М.Ю. Фармакорезистентные эпилепсии у детей / М.Ю. Никанорова, Е.Д. Белоусова, А.Ю. Ермаков // РМЖ. — 2002. — С. 43-45.
7. НИР: Разработка программы дифференцированной терапии генерализованной эпилепсии у детей раннего возраста: отчет / [Бел. мед. академия последипломного образования / Рук. Г.Г. Шанько]. — Минск, 2006. — 115 с. — № ГР 20042168.
8. Шалькевич Л.В. Очаговость и генерализованность идиопатических эпилептических синдромов / Л.В. Шалькевич, Д.А. Кот // Медицинские новости. — 2008. — № 14. — С. 45-48.
9. Шалькевич Л.В. Ухудшение течения эпилепсии под влиянием гормональной терапии / [Л.В. Шалькевич, С.В. Самойлович, Т.В. Козорез, Е.Н. Филипович] // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. — 2012. — № 4(16). — С. 109-110.
10. Шалькевич Л.В. Факторы, влияющие на развитие генерализованных фармакорезистентных судорог у детей / Л.В. Шалькевич // Социальная педиатрия: Сб. науч. работ. — Киев: Интермед, 2005. — Вып. III. — С. 394-396.
11. Эпилепсия: атлас электро-клинической диагностики / К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин, Л.Ю. Глухова. — М.: Альварес Пабблишинг, 2004. — 440 с.
12. Adey W.R. Computer analysis of EEG [data from Gemini Flight GT-7] / W.R. Adey, R.T. Kado, D.O. Walter // Aerospace Medicine. — 1967. — Vol. 38. — P. 345-359.
13. Annegers J.F. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984 / [J.F. Annegers, W.A. Hauser, J.R. Lee et al.] // Epilepsia. — 1995. — № 36. — P. 327-333.
14. Armington J.C. Electroencephalogram and sleep deprivation / J.C. Armington, L.L. Mitnick // J. of Applied Psychol. — 1959. — № 14. — P. 247-250.
15. Avoli M. Mechanisms of generalized epilepsy with spike and wave discharge / M. Avoli // Electroenceph. Clin. Neurophysiol. — 1985. — Vol. 61, № 3. — P. 516.
16. Basar E. Alpha oscillations in brain functioning: an integrative theory / [E. Basar, M. Schürmann, C. Basar-Eroglu, S. Karakas] // Int. Journal Psychophysiol. — 1997. — № 26. — P. 1-3, 5-29.
17. Benbadis S.R. An estimate of the prevalence of psychogenic non-epileptic seizures / S.R. Benbadis, W.A. Hauser // Seizure. — 2000. — № 9. — P. 280-281.
18. Berg Anne T. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009 / [Anne T. Berg, Samuel F. Berkovic, Martin J. Brodie, Jeffrey Buchhalter, J. Helen Cross, Walter van Emde Boas, Jerome Engel, Jacqueline French, Tracy A. Glauser, Gary W. Mathern, Solomon L. Moshe, Douglas Nordli, Perrine Plouin and Ingrid E. Scheffer] // Epilepsia. — 2010. — 51(4). — P. 676-685.
19. Clarke A.R. Age and sex effects in the EEG: development of the normal child / [A.R. Clarke et al.] // Clin. Neurophysiol. — 2001. — Vol. 112. — P. 806-814.
20. Clinical policy: Critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with seizures / ACEP Clinical Policies Committee; Clinical Policies Subcommittee on Seizures // Ann. Emerg. Med. — 2004. — № 43. — P. 605-625.
21. De Kinderen R.J. Research into the (Cost-) effectiveness of the ketogenic diet among children and adolescents with intractable epilepsy: design of a randomized controlled trial / [R.J. de Kinderen, D.A. Lambrechts, D. Postular, A.G. Kessels, J.G. Hendriksen, A.P. Aldenkamp, S.M. Evers, M.H. Majoie] // BMC Neurol. — Jan 25, 2011. — P. 10.
22. Epilepsy: A Comprehensive Textbook. — 2nd ed. / [Ed. by Engel Jerome; Pedley Timothy A.]. — Lippincott Williams & Wilkins, 2008. — P. 5752.
23. Follett P.L. Paediatric intractable epilepsy syndromes: changing concepts in diagnosis and management / P.L. Follett, N. Vora, J.H. Cross // Adv. Tech. Stand. Neurosurg. — 2012. — № 39. — P. 45-60.
24. Guberman A. Essentials of clinical epilepsy. — 2nd ed. / A. Guberman, J. Bruni. — Butterworth-Heinemann, USA, 1999. — P. 207.
25. Gupta R. Corticosteroids in the management of the paediatric epilepsies / R. Gupta, R. Appleton // Arch. Dis. Child. — 2005. — № 90. — P. 379-384.
26. Kwan P. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies / [P. Kwan, A. Arzimanoglou, A. Berg et al.] // Epilepsia. — 2010. — № 51. — P. 1069-1077.
27. Mackay M.T. Practice Parameter: Medical Treatment of Infantile Spasms: [Report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society] / [M.T. Mackay, S.K. Weiss, T. Adams-Webber et al.] // Neurology. — 2004. — № 62. — P. 1668.
28. Practice parameter: neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure (summary statement) / [American College of Emergency Physicians, American Academy of Neurology, American Association of Neurological Surgeons, American Society of Neuroradiology] // Ann. Emerg. Med. — 1996. — № 28. — P. 114-118.
29. Shu X.M. A comparative study of conventional dose and low dose adrenocorticotrophic hormone therapy for West syndrome / X.M. Shu, J. Li, G.P. Zhang, Q. Mao // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. — Jun 2009. — 11(6). — P. 445-448.
30. Walczak T.S. Interictal EEG. [a comprehensive textbook] / T.S. Walczak, P. Jayakar, J. Engel, T.A. Pedley [eds] // Epilepsy. — 1997. — № 75. — P. 831-848.

Получено 15.02.14 ■

Шалькевич Л.В.¹, Шанько Г.Г.¹, Кот Д.А.²

¹ Білоруська медична академія післядипломної освіти, м. Мінськ

² Мінський міський клінічний дитячий психоневрологічний диспансер, Республіка Білорусь

КОРТИКОСТЕРОЇДНА ТЕРАПІЯ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНИХ ЕПІЛЕПСІЙ У ДІТЕЙ

Резюме. У роботі проведено аналіз факторів, що впливають на ефективність кортикостероїдної терапії резистентної епілепсії поза рамками синдрому Веста в 108 дітей віком від 5 місяців до 17 років. Застосування

гормонів як додаткової терапії дозволило добитися повної ремісії в 46,3 % дітей. Відсутність ефекту була відмічена в 15,7 % хворих. У результаті дослідження встановлено такі статистично значущі фактори, що

впливають на досягнення максимальної ефективності гормональної терапії при епілепсії: зміни ЕЕГ у вигляді дезорганізованих змін без епілептиформної активності (повне зникнення та зниження числа нападів більше ніж на 75 % у 75,8 % хворих, $p < 0,005$); відсутність структурних змін головного мозку за даними нейровізуалізації (повне зникнення та зниження числа нападів більше ніж на 75 % у 76,9 %

хворих, $p < 0,05$); непрогресуючий перебіг епілепсії (повне зникнення та зниження числа нападів більше ніж на 75 % у 68 % хворих, $p < 0,05$). Такі фактори, як порушення в неврологічному статусі, тип нападу, фокальність/генералізованість епілепсії, не мали вірогідно значимого ефекту.

Ключові слова: епілепсія, діти, фармакорезистентність, кортикостероїди.

Shalkevich L.V.¹, Shanko G.G.¹, Kot D.A.²

¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education

² Minsk City Clinical Children's Mental Hospital, Minsk, Republic of Belarus

CORTICOSTEROID THERAPY OF DRUG-RESISTANT EPILEPSIES IN CHILDREN

Summary. The article deals with an analysis of the factors influencing the efficacy of corticosteroid therapy for resistant epilepsy outside West's syndrome in 108 children aged 5 months to 17 years. Application of hormones as adjuvant therapy led to complete remission in 46.3 % of children. No effect was observed in 15.7 % of patients. The study established the following statistically significant factors affecting the achievement of maximum efficacy of hormone therapy in epilepsy: EEG dynamics in the form of disorganized change without epileptiform activity (complete disappearance and reduction in the number

of attacks by more than 75 % in 75.8 % of patients, $p < 0.005$); the absence of structural changes in the brain according to neuroimaging data (complete disappearance and reduction of seizures by more than 75 % in 76.9 % of patients, $p < 0.05$); non-progressive epilepsy (complete disappearance and reduction of the number of seizures by more than 75 % in 68 % of patients, $p < 0.05$). Factors such as neurological disorders, seizure type, focal/generalized epilepsy, had no significant effect.

Key words: epilepsy, children, drug-resistance, corticosteroids.