

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

УДК: 616.831.9-002:616.831.31-009.24-02

ШАРИПОВА НАФИСА РАФАИЛОВНА

**Клинико-нейрофизиологические особенности симптоматической
эпилепсии при энцефалитах различной этиологии**

5А 720208 – детская неврология

ДИССЕРТАЦИЯ НАПИСАНА НА ПОЛУЧЕНИЕ АКАДЕМИЧЕСКОЙ
СТЕПЕНИ МАГИСТРА

Научный руководитель:
д.м.н., профессор Садыкова Г.К.

Ташкент - 2013

АННОТАЦИЯ

Раннее прогнозирование формирования эпилептического очага при острых воспалительных заболеваниях головного мозга и своевременное назначение адекватного лечения позволит предотвратить формирование устойчивой эпилептической системы и значительно улучшить прогноз.

Целью исследования явилось определение особенностей развития симптоматической эпилепсии у детей при вторичных энцефалитах различной этиологии.

Обследовано 79 детей со вторичными энцефалитами в остром, и резидуальном периодах заболевания. Проводился опрос пациентов с целью выявления «весомых» факторов риска развития симптоматической эпилепсии, проводилось электроэнцефалографическое исследование, МРТ головного мозга, исследовали сыворотку крови на содержание IgG к ВПГ и ЦМВ.

Установлено, что в формировании симптоматической эпилепсии имеют весомое значение перинатальные факторы риска - угроза прерывания беременности, перенесенные ОРВИ, асфиксия при родах и ВУИ, генетическая отягощенность по фебрильным припадкам, эпилепсии, и малым эпилептическим приступам, особенно, в первой степени родства. У больных со вторичными энцефалитами в остром периоде наблюдалось преобладание парциальных приступов со вторичной генерализацией (44,9%). При энцефалитах, сопровождающихся активацией латентной ВПГ и ЦМВ инфекций, патологические изменения на МРТ головного мозга отличаются корково-подкорковой и локальной атрофией коры (58,3%), формированием постинфекционных кист (50%), наличием кальцификатов (50%). Для вторичных энцефалитов характерен полиморфизм ЭЭГ, при этом у детей с повышенным содержанием в крови IgG к ВПГ и IgG к ЦМВ достоверно чаще ($P < 0,001$) выявляются патологические эпилептические паттерны, с сохранением их в восстановительном и резидуальном периодах.

АННОТАЦИЯ

Бош миянинг ўткир яллиғланиш касалликларида эпилептик ўчок шаклланишини олдиндан олдиндан аниқлаш ўз вақтида адекват даво чорасин тайинлаш турғун эпилептик тизимнинг шаклланишини олдини олишга ёрдам беради ва касаллик оқибатини ижобий яқунланишига сабаб бўлади.

Тадқиқотнинг мақсади – турли этиологияли иккиламчи энцефалит билан касалланган болаларда симптоматик эпилепсия ривожланиши хусусиятларини аниқлаш.

Иккиламчи энцефалит билан касалланган 79 нафар бола касалликнинг ўткир ва қолдиқ асоратлар босқичида текширилди.

Пациентларда симптомаик эпилепсиянинг юзага келишида муҳим роль ўйновчи хавф омилларини аниқлаш мақсадида беморлар тўлиқ анамнези йиғилди, электроэнцефалографик текширув, бош мия магнит-резонанс томографияси, қон зардобиди ВПГ ва ЦМВга IgG ва IgM лар титри аниқланди.

Текширишлар натижасида симптоматик эпилепсиянинг шаклланишида перинатал хавф омиллари – ҳомила ташлаш хавфи, онанинг ўтказган ЎРВИ, туғруқ даври асфиксияси, ҳомила ичи инфекцияси, фебрил тутқаноқлар, эпилепсия бўйича, айниқса, биринчи авлодда, ирсий мойиллик ҳисобланган.

Иккиламчи энцефалитнинг ўткир даврида иккиламчи генерализациялашган парциал эпилепсия устунлик қилган (44,9%). ВПГ ва ЦМВ латент инфекциясининг фаоллашуви билан кечувчи энцефалитларда бош мия МРТсидаги ўзгаришлар бош мия пустлоғининг атрофияси (58,3%), постинфекцион кисталар ва кальцификатлар шаклланиши (50%) билан намоён бўлади. Иккиламчи энцефалитлар учун ЭЭГ полиморфизми хос бўлиб, у қонда ВПГ ва ЦМВга IgG титри юқори бўлган болаларда ишонарли даражада кўпроқ патологик эпилептик паттернлар ($P < 0,001$) аниқланди ва улар касалликнинг қайта тикланиш ва резидуал босқичларида сақланиб қолади.

ABSTRACT

Early prediction of the formation of the epileptic focus in acute inflammatory diseases of the brain and timely assignment of appropriate treatment will prevent the formation of a stable epileptic system, and greatly improve the prognosis.

The aim of the study was to determine the characteristics of the development of symptomatic epilepsy in children with secondary encephalitis different etiologies.

The study involved 79 children with acute encephalitis and residual periods of the disease. Patients were interviewed to identify "significant" risk of developing symptomatic epilepsy, electroencephalographic study was carried out, an MRI of the brain were examined for the maintenance of serum IgG antibodies to HSV and CMV

It is established that in the formation of symptomatic epilepsy have much importance perinatal risk factors - the threat of termination of pregnancy carried over SARS, asphyxia at birth and IUI, genetic history on febrile seizures, epilepsy, and small episigns, especially, in first-degree relatives. In patients with secondary acute encephalitis in the observed prevalence of partial seizures with secondary generalization (44.9%). When encephalitis, accompanied by activation of latent HSV and CMV infections, lesions on MRI of the brain characterized by cortical-sub cortical and cortical atrophy of the local (58.3%), post infectious formation of cysts (50%), the presence of calcifications (50%). For secondary encephalitis is characterized by polymorphism of the EEG, while in children with elevated blood levels of IgG antibodies to HSV and CMV IgG was significantly higher ($P < 0.001$) revealed abnormal epileptic patterns, keeping them in the recovery and residual periods.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
I ГЛАВА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	9
1.1. Произведения Президента Республики Узбекистан И.А.Каримова	9
1.2. Эпилепсия и эпилептические синдромы, эпидемиология и вопросы классификации	15
1.3. Этиология эпилепсии и эпилептических синдромов	25
1.4. Патогенез формирования эпилептического синдрома при нейроинфекциях.....	29
Вывод к I главе.....	35
II ГЛАВА. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1. Общая характеристика обследованных больных.....	36
2.2. Методы исследования.....	38
Вывод к II главе.....	42
III ГЛАВА. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	43
3.1. Анализ перинатальных и наследственных факторов риска, обуславливающих развитие симптоматической эпилепсии.....	43
3.2. Характер судорожных припадков в группах исследований	53
3.3. Результаты нейрофизиологических и нейровизуализационных исследований	61
Вывод к III главе.....	71
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	73
ВЫВОДЫ.....	80
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	81
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ.....	82
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	83

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ILAE	-	International league against epilepsy
ВПГ	-	Вирус простого герпеса
ГЭБ	-	Гематоэнцефалический барьер
ИФА	-	Иммуноферментный анализ
КТ	-	Компьютерная томография
МРТ	-	Магнитно-резонансная томография
ОРВИ	-	Острые респираторные вирусные инфекции
ПЦР	-	Полимеразная цепная реакция
ПЭТ	-	Позитронно-эмиссионная томография
СЭ	-	Симптоматическая эпилепсия
ЦМВ	-	Цитомегаловирус
ЦНС	-	Центральная нервная система
ЭЭГ	-	Электроэнцефалография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Эпилепсия и различные эпилептические синдромы являются одним из наиболее частых заболеваний в клинической практике неврологов, психиатров и семейных врачей. Кроме того, эпилепсия нередко приводит к тяжелым медицинским последствиям, требует значительных затрат для диагностики и лечения, налагает ряд ограничений в социальной сфере, часто вызывает стигматизацию больных [7].

Эпилептические припадки наблюдаются в любом возрасте, от раннего младенческого до старческого, как у женщин, так и у мужчин. Около 5% людей в мире имеют в течение жизни хотя бы один припадок и около 10% вовлечены в проблемы эпилепсии [11, 13].

Понятие «эпилепсия» включает в себя гетерогенную группу различных синдромов и заболеваний (черепно-мозговые травмы, сосудистые заболевания и перинатальные поражения головного мозга, инфекционные, наследственно-дегенеративные заболевания центральной нервной системы и т.д.), имеющих различный прогноз и требующих различного лечения, как терапевтического, так и нейрохирургического, поэтому необходимо правильное определение формы заболевания и типа эпилептических припадков [17,39].

Эпилептические припадки отмечаются в клинической картине большинства острых бактериальных и вирусных энцефалитов, нередко являясь первым клиническим симптомом заболевания. По данным Ю.В.Лобзина с соавт. (2003) они составляют до 40% всех неврологических заболеваний. При этом на долю менингитов приходится до 29% в общей нозологической структуре (Гузева В.И., 2004). Среди них гнойные бактериальные менингиты и менингоэнцефалиты составляют 38%, или более 6% всех органических заболеваний нервной системы (Скрипченко Н.В. с соавт., 2000). В структуре инфекционных заболеваний нервной системы на долю острых вирусных энцефалитов приходится около 20-30% (Деконенко Е.П.1998). 75% из них встречаются в детском возрасте (Лещинская Е.В.1990).

Инфекционные заболевания нервной системы являются не только жизнеугрожающими состояниями, но и имеют социальное значение, сказываясь на трудоспособности и дееспособности больного. Все острые нейроинфекции отличаются тяжестью течения, высокой летальностью (10-60%), частотой органического поражения нервной системы и последующей интеллектуальной недостаточностью (20-40%), формированием стойкой эпилептической активности нейронов головного мозга даже в условиях адекватной специфической терапии.

Однако надо различать судороги в остром периоде энцефалитов, которые в большинстве случаев проходят бесследно, и симптоматическую эпилепсию, возникшую вследствие формирования стойкого эпилептического очага. [45, 46].

Клинические особенности эпилептических припадков в остром периоде первичных и вторичных энцефалитов различной этиологии у детей недостаточно изучены до настоящего времени. Не изучен также прогноз трансформации эпилептических приступов в остром периоде острых энцефалитов в симптоматическую эпилепсию в последующем (Лещинская Е.В., 1990; McGrath N., 1997). Раннее прогнозирование формирования эпилептического очага при острых воспалительных заболеваниях головного мозга и своевременное назначение адекватного лечения в соответствии с формой заболевания позволит предотвратить формирование устойчивой эпилептической системы и значительно улучшить прогноз. Это свидетельствует об актуальности проводимого нами исследования.

Цель. Определить особенности эпилептогенеза у детей при вторичных энцефалитах различной этиологии.

Задачи.

1. Выявить факторы риска развития симптоматической эпилепсии у детей при вторичных энцефалитах различной этиологии.
2. Определить характер и особенности судорожных припадков в различных стадиях энцефалита.

3. Анализ нейрофизиологических, нейровизуализационных и иммунологических данных при вторичных энцефалитах.

Научная новизна работы. Определены факторы риска и критерии формирования эпилептического очага в головном мозге при вторичных энцефалитах, с расчетом относительного шанса заболевания, позволяющего определить причинно-следственную связь факторов риска и развития симптоматической эпилепсии.

Практическая значимость результатов исследования.

Определены значимые факторы риска в развитии симптоматической эпилепсии при энцефалитах различной этиологии, что позволит прогнозировать развитие эпилепсии, и проводить превентивную терапию антиэпилептическими препаратами.

Определены характеры судорожных припадков, характерная нейровизуализационная картина в зависимости от стадии заболевания и неблагоприятные прогностические признаки.

Личный вклад автора. Диссертантом самостоятельно осуществлялся набор пациентов, клиническое их обследование, заполнение соответствующих и специально разработанных для данного исследования учетных форм и клинических карт. Автор принимал активное участие в проведении электроэнцефалографии и интерпретации этих данных. Самостоятельно проведен статистический анализ полученных данных.

Положения, выносимые на защиту.

1. Значимыми в развитии симптоматической эпилепсии являются перинатальные факторами риска (угроза прерывания беременности, перенесенные острые респираторные вирусные инфекции, асфиксия при родах и внутриутробное инфицирование плода и генетическая отягощенность по фебрильным припадкам, эпилепсии и «малым эпилептическим признакам» в первой степени родства.

2. Наличие в острой стадии заболевания фокального компонента судорожных припадков, а также их высокая частота и тяжесть являются неблагоприятным признаком по отношению развития СЭ.

3. Высокие титры IgG к ВПГ и ЦМВ в сыворотке крови свидетельствуют об активации латентной инфекции, и наряду с очаговыми структурными изменениями ГМ на МРТ (локальная атрофия, кистозные атрофии, смещение срединных структур) и фокальными эпилептическими паттернами в остром периоде энцефалитов обуславливает неблагоприятный прогноз заболевания.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в практическую деятельность отделения детской неврологии клиники ТашПМИ, в учебный процесс кафедры неврологии, детской неврологии и медицинской генетики ТашПМИ.

Материалы и методы исследования. Обследовано 79 детей с энцефалитами в остром, и резидуальном периодах заболевания. Предметом исследования стало определение анамнестических, клинических, нейрофизиологических, нейровизуализационных значимых факторов, указывающих на формирование эпилептического очага.

Проводился опрос пациентов с целью выявления «весомых» факторов риска в развитии эпилепсии. С целью выявления локальности и характера припадков проводили электроэнцефалографическое исследование, МРТ головного мозга применяли с целью определения характера структурных изменений головного мозга, исследовали сыворотку крови на содержание IgG к ВПГ и ЦМВ.

Апробация диссертации. Материалы диссертации доложены на научном семинаре кафедры неврологии, детской неврологии и медицинской генетики ТашПМИ, протокол №4 от 29.03.2013г.

Опубликованность работы. Результаты исследования опубликованы в виде 1 журнальной статьи, и 8 тезисов, в том числе 2 зарубежом.

Структура и объем магистерской диссертации. Диссертация изложена на 89 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, главы

анализа литературы, главы описывающей материал и методы исследования, и 2-х глав результатов собственного исследования. Оформлена 7 таблицами и 17 рисунками. Список проанализированной литературы содержит 78 источника, в том числе 53 на русском языке и 25 иностранных источников.

ГЛАВА I

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Произведения Президента Республики Узбекистан И.А.Каримова

Опережающее развитие этой сферы и в целом избранная нами модель реформирования и модернизации страны сыграли в Узбекистане решающую роль в предупреждении и нейтрализации негативных и разрушительных последствий глобального финансово-экономического кризиса, разразившегося в 2008 году. Кризиса, который сегодня, к сожалению, имеет тенденцию к углублению.

Не могут не вызывать тревоги возрастающая угроза новой волны рецессии и банкротства, стагнации и падения производства, увеличение долговых обязательств и дефициты бюджетов, проблемы безработицы, резкого ухудшения уровня и условий жизни населения и, как следствие, растущее всеобщее недовольство людей и социальная напряженность.

Думаю, вполне логично задаться вопросом – чем, какими факторами и причинами был обусловлен выбор приоритета опережающего развития малого бизнеса и предпринимательства?

Если очень коротко изложить причины этого выбора, они состоят в следующем. Во-первых, как показывает мировой опыт, малый бизнес, являясь важнейшим структурообразующим сектором экономики, служит основным источником наполнения внутреннего рынка необходимыми товарами и услугами.

Малый бизнес не только заполняет определенные ниши в экономике, но и играет исключительно важную роль в ее диверсификации и обеспечении устойчивых темпов ее развития.

Трудно переоценить, особенно в наших условиях, ту огромную роль, которую играет предпринимательский бизнес в обеспечении занятости населения и роста доходов людей. Об этом можно судить, если принять во внимание следующие цифры.

Если за 2005-2011 годы в экономике нашей страны было введено более 5 миллионов новых рабочих мест, то более 60 процентов из них - в сфере малого бизнеса и частного предпринимательства. Эти показатели уже говорят о многом и, по-моему, они вполне убедительны для любой страны. В результате в этой сфере в настоящее время работает свыше 75 процентов всего занятого населения страны.

Во-вторых, являясь компактным по своей форме, обладая мобильностью и оперативностью в принятии решений, будучи восприимчивым к нововведениям, малый бизнес более гибко и быстрее может приспособиться к изменениям спроса, конъюнктуры на мировых и региональных рынках, своевременно реагирует на его вызовы.

В-третьих, создание и ведение малого бизнеса не требует больших затрат и капитальных вложений, что позволяет быстрее и легче проводить модернизацию, техническое и технологическое перевооружение производства, осваивать новые виды продукции, постоянно обновлять ее номенклатуру и обеспечивать конкурентоспособность.

В-четвертых, более высокая устойчивость этой сферы по сравнению с крупными предприятиями к вызовам и последствиям мирового финансово-экономического кризиса.

В-пятых, малое предпринимательство – это не только источник доходов, но и средство для раскрытия творческих и интеллектуальных способностей людей. Эта сфера дает возможность каждому человеку проявлять свои индивидуальные таланты и возможности, формируя тем самым новый слой людей – инициативных, предприимчивых, склонных к самостоятельной деятельности, способных добиваться поставленной цели.

В годы независимости в нашей стране во главе с Президентом Исламом Каримовым осуществлены кардинальные реформы в сфере здравоохранения. Созданы все необходимые условия для обеспечения здоровой и достойной жизни народа, воспитания физически и духовно здорового молодого поколения, расширения отечественного производства фармацевтической

продукции. Принятые соответствующие законы Республики Узбекистан, указы и постановления Президента страны, Кабинета Министров служат важным фактором развития сферы здравоохранения. Указ главы государства «О государственной программе реформирования системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 10 ноября 1998 года ознаменовал начало важного этапа в коренном реформировании отрасли.

Охрана здоровья матерей и детей, воспитание всесторонне здорового поколения определены в качестве приоритетных задач государственной политики. Одним из первых международных документов, к которым присоединился Узбекистан, была Конвенция ООН о правах ребенка, ратифицированная парламентом страны 9 сентября 1992 года. 8 января 2008 года был принят Закон Республики Узбекистан «О гарантиях прав ребенка». Первый орден страны «Соғлом авлод учун» («За здоровое поколение»), учрежденный 4 марта 1993 года, является своеобразным символом воплощения мечты о здоровом поколении, а также масштабной работы по формированию физически и духовно развитого молодого поколения. Проведение посвященного здоровью матери и ребенка данного авторитетного форума в возведенном в год празднования 20-летия независимости нашей Родины Дворце симпозиумов в комплексе «Маърифат маркази» является еще одним проявлением последовательного внимания к вопросу воспитания здорового поколения.

Забота о здоровье женщины, продолжательницы жизни, и детей – это забота о будущем нации. Наш народ издревле с почтением относится к женщине, являющейся хранительницей семьи, матерью и воспитателем гармонично развитых детей. В процессе осуществляемых в годы независимости реформ эти наши добрые традиции и обычаи обогатились новым содержанием [1].

Укрепление в сознании людей идеи «Здоровая мать – здоровый ребенок», воспитание гармонично развитого поколения в полном смысле слова превратились в общенациональное движение. Говоря о здоровом

поколении, мы имеем в виду в первую очередь здоровое потомство. В этом направлении за прошедшие годы на основе программы «Здоровая мать – здоровый ребенок» были разработаны мероприятия, последовательно осуществляются меры по охране материнства и детства, повышению в семье медицинской культуры, укреплению генофонда нации.

На пленарном заседании симпозиума была предоставлена подробная информация о созданной в Узбекистане национальной модели предоставления медицинских услуг, в том числе охраны здоровья матерей и детей [2].

На заседании выступили министр здравоохранения Республики Узбекистан А.Икрамов, директор Европейского регионального бюро ВОЗ Жужанна Якаб, региональный директор ЮНИСЕФ по странам Восточной Европы и СНГ Стивен Аллен, министр здравоохранения Латвии Ингрида Цирцене, министр здравоохранения Азербайджана О.Ширалиев, постоянный представитель ПРООН в Узбекистане Анита Нироди, директор субрегионального офиса ЮНФПА в Центральной Азии Николай Ботев, вице-президент Европейской ассоциации педиатров, президент научного комитета Европейских педиатров Мануэль Мойя (Испания), президент педиатрического центра Сеульского национального университета, президент ассоциации детских кардиологов Республики Корея Жунг Ил Но, профессор Гарвардского университета, председатель комитета научных обществ по международным программам Гарвардской медицинской школы Эдвард Джеймс (США), представитель международной организации «Save the children» Но Бо Ким (Республика Корея), профессор клиники «Шарите» Роланд Вауэр (Германия), директор кардиохирургической клиники «Им Парк» Пауль Фогт (Швейцария) и другие.

Выступившие отметили, что за прошедший период в Узбекистане создана национальная модель оказания медицинских услуг на уровне мировых стандартов. Создана сеть качественно новых, отвечающих самым высоким требованиям современных медицинских учреждений, в том числе

республиканские центр экстренной медицинской помощи и специализированные научно-практические центры по различным направлениям медицины. В регионах функционируют многопрофильные больницы для детей и взрослых, построены новые родильные комплексы, укреплена база первичного звена здравоохранения, в частности, сельских врачебных пунктов [1].

Создана единая система оказания специализированной помощи детям, в структуру которой входят Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии и 13 региональных детских многопрофильных медицинских центров. Квалифицированную помощь матерям и новорожденным с применением новейших высоких технологий оказывают Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии, его региональные филиалы, перинатальные центры.

На основе принятой по инициативе главы государства Государственной программы «Скрининг матери и ребенка» во всех регионах страны образованы современные скрининговые центры. Это позволяет вывести на качественно новый уровень предупреждение и лечение многих врожденных и наследственных заболеваний. В целях дальнейшего усиления и повышения эффективности проводимой в стране работы по развитию и укреплению системы охраны репродуктивного здоровья населения организованы Республиканский центр репродуктивного здоровья и его 13 региональных филиалов, которые оказывают высококвалифицированную медицинскую помощь, проводят работу по повышению информированности населения в области репродуктивного здоровья и формирования здоровой семьи.

Улучшение рациона питания является составной частью национальной стратегии повышения благосостояния населения. В данном направлении создана необходимая законодательная и нормативная база для обеспечения безопасности и качества продуктов питания. Приняты законы «О государственном санитарном надзоре», «О профилактике микронутриентной

недостаточности среди населения», «О сертификации продукции и услуг», «О профилактике йододефицитных заболеваний». В нашей стране осуществляются профилактические меры по охране репродуктивного здоровья населения, укреплению здоровья беременных женщин путем обеспечения их специальными поливитаминными комплексами, содержащими необходимый спектр жизненно важных микронутриентов. Государством выделены средства на закупку поливитаминных комплексов, что позволяет ежегодно оздоравливать беременных женщин, проживающих в сельской местности, способствует укреплению здоровья матерей и предупреждению рождения детей с врожденными дефектами. Успешно реализуются программы по фортификации муки, йодированию соли. Все это, а также оказание своевременных лечебных и профилактических услуг позволило значительно снизить распространенность йододефицита среди населения и анемии среди женщин фертильного возраста [2].

Президентом страны приняты постановления «О дополнительных мерах по охране здоровья матери и ребенка, формированию здорового поколения» от 13 апреля 2009 года, «О Программе мер по дальнейшему усилению и повышению эффективности проводимой работы по укреплению репродуктивного здоровья населения, рождению здорового ребенка, формированию физически и духовно развитого поколения на 2009-2013 годы» от 1 июля 2009 года. В ходе выполнения задач, намеченных в данных документах, особое внимание уделяется мерам, направленным на оздоровление женщин фертильного возраста, продление интервалов между родами, предупреждение ранних браков и браков между близкими родственниками, повышение квалификации медицинских кадров, укрепление материально-технической базы учреждений родовспоможения и первичного звена здравоохранения, широкое информирование населения по вопросам репродуктивного здоровья. Проводимая работа по массовому привлечению детей и подростков к физической культуре и спорту также служит важным фактором воспитания гармонично развитого поколения.

Успешно реализуются проекты по обеспечению безопасной беременности, эффективному перинатальному уходу, реанимации новорожденных, грудному вскармливанию, мониторингу роста и развития детей [2].

1.2. Эпилепсия и эпилептические синдромы, эпидемиология и вопросы классификации

По различным данным распространенность эпилепсии составляет 0,5-1,0% в популяции. Эпилептические припадки (неспровоцированные и спровоцированные) наблюдаются у 12% взрослых в популяции, у 67% детей в развитых странах и у 7-14% детей в экономически неразвитых странах [4, 37, 53]. Наиболее часто эпилептические припадки манифестируют у детей в возрасте до 1 года (от 100 до 233 случаев на 100 тыс. населения) с максимальным пиком в первую неделю жизни, затем заболеваемость падает в раннем детстве до 60/100 тыс., у подростков и взрослых – до 30-40/100 тыс., резко возрастая у пожилых лиц старше 65 лет до 100-170 на 100 тыс. населения) [6, 31, 43].

По современным данным в Европе насчитывается около 1 млн. детей и подростков, страдающих эпилепсией, при этом регистрируется до 130 тыс. новых случаев ежегодно, в США – около 1,4 млн. больных, при 210 тыс. новых случаев в год. Эпилепсия до сих пор приводит к значительному повышению инвалидности и высокому риску смертности. В мире проживает 40-50 млн. лиц с эпилепсией. В Республике Узбекистан количество больных эпилепсией составляет 1,12 до 4,5 больных на 1000 населения или 5,45 % всех неврологических больных. (Рахимбаева Г.С. Алимова В.С. , 2005г.) Частота эпилепсии в детской популяции составляет 1-5 % (Баранова А.А.,2005г).

Средняя продолжительность эпилепсии, как болезни согласно статистике – 10 лет, хотя значительное число больных (20-30% от общего количества) страдают эпилепсией на протяжении всей жизни. Причина смерти приблизительно у трети пациентов непосредственно связана с эпилептическими припадками [2,10,19].

Термин «эпилепсия» в переводе с греческого («epilambanein») означает «схватывание, что-то внезапное, нападающее на человека». Ни одно заболевание на протяжении всего его изучения не имело столько обозначений, как эпилепсия – 41 название, по П.И. Ковалевскому, 1898 г. Среди них «божественная», «демоническая», «святая», «лунная», «дурная», «черная немощь», «трясучка», «горестное страдание», «болезнь Геркулеса», «наказание Христа» и т.д.

Эпилепсия – заболевание, известное со времен глубокой древности. Первые упоминания об эпилепсии относятся еще к временам древнего Вавилона. Долгое время среди людей существовало мистическое представление об эпилепсии. В античной Греции эпилепсия ассоциировалась с волшебством и магией и называлась «священной болезнью». Термин «священная болезнь» впервые упоминается в сочинениях Гераклита и Геродота. Тот факт, что многие великие люди (Сократ, Платон, Плиний, Юлий Цезарь, Калигула, Петрарка и др.) страдали эпилепсией, послужил предпосылкой для распространения теории, что эпилептики – люди большого ума. Однако впоследствии эпилепсия нередко стала отождествляться с сумасшествием и больные эпилепсией госпитализировались в психиатрические больницы. Лишь в 1849, а затем в 1867 году в Англии и Германии были организованы первые специализированные клиники для больных эпилепсией [11, 58].

Более века назад Джон Хьюлингс Джексон определил эпилепсию как «периодически возникающие излишние и беспорядочные разряды нервной ткани». В более поздний период предложена следующая дефиниция: эпилепсия — это состояния, характеризующиеся повторными, относительно стереотипными припадками [5].

В течение последних десятилетий в связи с совершенствованием методов диагностики получено много принципиально новых, нередко противоречивых данных о патогенезе, патофизиологии, патохимии и

патоморфологии заболевания, что позволило изменить представления и совершенствовать знания по данному заболеванию [13, 48, 49, 59].

По современному определению Международной противоэпилептической лиги и Международного бюро по эпилепсии 2005 г. (ILAE, IBE, 2005), «эпилепсия – это расстройство (заболевание) головного мозга, характеризующееся стойкой предрасположенностью к генерации (развитию) эпилептических припадков, а также нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями этого состояния». Центральной концепцией этого определения является наличие стойких изменений головного мозга, которые повышают вероятность развития эпилептических припадков. Предыдущее определение эпилепсии основывалось только на наличии припадков: «эпилепсия – хроническое полиэтиологическое состояние, которое характеризуется повторными, неспровоцированными какими-либо причинами эпилептическими припадками» [3, 9,18, 41].

Патогенетически оправдано вычленение эпилептической болезни, симптоматической эпилепсии и эпилептиформного синдрома. Однако на практике нередко встречаются значительные трудности при попытке разграничить данные состояния в каждом отдельном случае. Введение в практику рутинной ЭЭГ позволило разделить пароксизмы на генерализованные (общие) и парциальные (фокальные). Этот принцип положен в основу классификации П.М. Сараджишвили, и Международных классификаций Противоэпилептической Лиги Киото (1981г.) и Нью-Дели (1989г.). Проявления эпилепсии крайне разнообразны, что уже с самого начала изучения заболевания затрудняло создание единой классификации. Современная классификация эпилептических приступов была принята Международной Лигой по борьбе с эпилепсией в 1981 году в городе Киото (Япония). В отличие от предыдущих классификаций, она учитывает как клинические, так и нейрофизиологические (ЭЭГ) критерии большинства видов эпилептических приступов [7,8,24,27,40,76,78].

В классификации уточнено понятие простых и сложных парциальных приступов. Ранее сложные парциальные приступы определялись как пароксизмы с изменением сознания, а простые – без изменения. Согласно классификации Киото, под сложными парциальными приступами следует понимать пароксизмы не с изменением, а с полным выключением сознания. Следовательно, по современной классификации все приступы, протекающие с явлениями деперсонализации, сновидными состояниями, когнитивными расстройствами и пр., относятся не к сложным, а к простым парциальным, так как сознание пациента во время данных пароксизмов изменено, но не выключено и сохраняется память о приступах. Также классификация 1981 года предусматривает, что у одного пациента может быть несколько различных типов приступов. Например, приступ, начавшись как простой парциальный, может трансформироваться в сложный парциальный, а затем во вторично-генерализованный. Из классификации изъят термин "полиморфные приступы", который не несет какой-либо информации и не рекомендуется к употреблению [37, 38, 39, 65,77].

С накоплением клинического опыта, внедрением в практику метода видео-ЭЭГ-мониторинга, развитием нейро-радиологических методов диагностики (КТ, МРТ, ПЭТ), молекулярной генетики и других наук, стало очевидным, что существует целый ряд особых форм эпилепсии, для которых характерна своя клиника (типичные виды приступов), течение и прогноз. Некоторые из этих форм были известны давно, как, например, синдром Веста, синдром Леннокса-Гасто, роландическая эпилепсия. Другие – доброкачественные семейные неонатальные судороги, тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества, юношеская абсанс эпилепсия – выделены лишь в последние годы. Данные формы эпилепсии, или по Международной классификации, эпилептические синдромы, как правило, проявляются не каким-либо одним видом приступов, а их сочетанием. Эпилептические синдромы определяются как отдельные, самостоятельные формы эпилепсии, характеризующиеся лимитированным возрастом дебюта

приступов, наличием особого вида приступов, специфических изменений на ЭЭГ (характерных для данного синдрома), закономерностями течения и прогноза. Например, один вид приступов – абсансы – может входить в структуру целого ряда эпилептических синдромов: детская и юношеская абсанс эпилепсия, юношеская миоклоническая эпилепсия, эпилепсия с миоклоническими абсансами и другие, причем особенности течения и прогноз при всех указанных синдромах различны [12,17, 22, 27].

Принципиально новым шагом в развитии эпилептологии было создание современной классификации "эпилепсий, эпилептических синдромов и ассоциированных с приступами заболеваний". Данная классификация была принята Международной Лигой по борьбе с эпилепсией в октябре 1989 года в Нью-Дели и в настоящее время является общепринятой для эпилептологов всего мира. Классификация построена на синдромальном принципе и основывается на:

- данных анамнеза;
- определении типа припадков;
- результатах неврологического обследования;
- данных ЭЭГ и нейровизуализации.

В основу классификации положено два принципа: этиологический и локализационный.

Международная классификация эпилепсии и эпилептических синдромов (1989г.):

I. Эпилепсия и синдромы с локализованными приступами

1.1 Идиопатические формы (начало приступов связано с возрастом):

- Доброкачественная эпилепсия детей с центрально-височными (роландическими) пиками на ЭЭГ;
- Эпилепсия детей с затылочными пароксизмами на ЭЭГ;
- Первичная эпилепсия чтения.

1.2. Симптоматические формы:

- Хроническая прогрессирующая парциальная эпилепсия детей (синдром Кожевникова);
- Синдромы со специфическими причинами провокации приступов (рефлекторная эпилепсия);
- Лобно-, височно-, теменно-, затылочно-долевая эпилепсия.

1.3. Криптогенные формы (неопределенные формы)

II. Эпилепсия и синдромы с генерализованными приступами

2.1. Идиопатические (начало приступов связано с возрастом):

- Доброкачественные семейные судороги новорожденных;
- Доброкачественные судороги новорожденных;
- Доброкачественная младенческая миоклоническая эпилепсия;
- Эпилепсия с пикнолептическими абсансами (пикнолепсия, абсанс-эпилепсия детей);
- Подростковая абсанс-эпилепсия;
- Эпилепсия с импульсивными малыми приступами (подростковая миоклоническая эпилепсия);
- Эпилепсия с генерализованными тонико-клоническими судорогами при пробуждении;
- Другие формы генерализованной идиопатической эпилепсии;
- Эпилепсия со специфическими провоцирующими факторами (рефлекторная и старт-эпилепсия).

2.2 Криптогенные или симптоматические формы (связанные с возрастом появления приступов):

- Синдром Веста;
- Синдром Леннокса-Гасто;
- Эпилепсия с миоклонически-астатическими приступами;
- Эпилепсия с миоклоническими абсансами.

2.3. Симптоматические формы:

- Ранняя миоклоническая энцефалопатия;

- Младенческая эпилептическая энцефалопатия с участками изоэлектрической ЭЭГ;
- Другие симптоматические генерализованные формы эпилепсии;
- Симптоматические генерализованные формы эпилепсии специфической этиологии.

III. Эпилепсия и синдромы с неопределенными как фокальные или генерализованные приступами

3.1. Вместе генерализованные и фокальные приступы:

- Приступы новорожденных;
- Тяжелая миоклоническая эпилепсия раннего детского возраста;
- Эпилепсия с длительными пик-волнами на ЭЭГ во время медленной фазы сна;
- Синдром афазии-эпилепсии (Ландау-Клеффнера);
- Другие неопределенные формы эпилепсии.

3.2. Без определенных генерализованных и фокальных признаков (многие случаи генерализованных тонико-клонических судорог, которые по данным клиники и ЭЭГ нельзя отнести к другим формам эпилепсии данной классификации, а также многие случаи больших судорожных приступов во время сна).

IV. Специальные синдромы

Ситуативные (случайные) приступы:

- Фебрильные судороги;
- Изолированные приступы или изолированный эпилептический статус;
- Приступы, связанные исключительно с острым воздействием метаболических или токсических факторов, а также депривация сна, алкоголь, лекарства, эклампсия и т.д.

Классификация эпилептических синдромов базируется на следующих принципах:

1. Принцип локализации:

- локализационно-обусловленные (фокальные, локальные, парциальные) формы эпилепсии;
- генерализованные формы;
- формы, имеющие черты как парциальных, так и генерализованных.

2. Принцип этиологии:

- симптоматические,
- криптогенные,
- идиопатические.

3. Возраст дебюта приступов:

- формы новорожденных,
- младенческие,
- детские,
- юношеские,
- взрослых.

4. Основной вид приступов, определяющий клиническую картину синдрома:

- абсансы,
- миоклонические абсансы,
- инфантильные спазмы и др.

5. Особенности течения и прогноза:

- доброкачественные,
- тяжелые (злокачественные).

Классификация основана на классических представлениях о фокальных и генерализованных формах эпилепсии.

Локализационно-обусловленные формы определяются в том случае, если характер пароксизмов, данные ЭЭГ и нейрорадиологическое обследование подтверждают локальное происхождение приступов. Это относится не только к формам с четко выявленным структурным дефектом мозга (височная, лобная эпилепсия), но и к синдромам, при которых характер приступов и ЭЭГ указывают на локальное начало, но изменения на КТ обычно отсутствуют (роландическая эпилепсия, доброкачественная

затылочная эпилепсия). Возможно, также существование мультифокальных форм эпилепсии, при которых приступы исходят из нескольких очагов в пределах одной или обеих гемисфер.

При генерализованных формах эпилепсии приступы должны быть генерализованы с самого начала, что подтверждается и данными ЭЭГ (билатерально-синхронное распространение на обе гемисферы). Патогенез генерализованных форм эпилепсии до настоящего времени недостаточно ясен. Предполагается кортико-таламическая гипотеза возникновения первичной генерализации [14, 20, 34,71].

В тех случаях, когда характер приступов и данные обследования не позволяют с уверенностью констатировать локальное или первично-генерализованное начало пароксизмов, данные эпилептические синдромы определяются как не поддающиеся четкой классификации, то есть имеющие признаки и локальности и генерализации. В 2001 году ILAE предложен проект новой классификации эпилептических приступов, эта классификация эпилептических приступов была основана на симптоматике во время приступа и связана с ЭЭГ находками, а не на анатомических субстратах и патофизиологических механизмах. Рабочая группа полагает, что не существует адекватных доказательств, чтобы создать перечень приступов, который отражает диагностическую сущность, в противоположность феноменологическим описаниям, основанным на известных или предположительных анатомических или патофизиологических общих характеристиках. Такая диагностическая сущность могла бы, как синдромы, иметь этиологические, терапевтические и прогностические параметры и могла бы использоваться для поддержки синдромологического диагноза, или независимо от него, когда синдромологический диагноз невозможно установить. Более того, Рабочая группа выявила, что разделение парциальных приступов на «простые» и «сложные» несоответствующим образом создает впечатление, что изменение сознания имеет определенные механизмы, связанные с лимбической системой [40, 72, 73]. За последние два

десятилетия детальные исследования анатомических субстратов приступной семиотики, в основном базирующихся на исследованиях, проведенных в хирургических центрах эпилепсии, предполагают, что фундаментальные механизмы определенных лимбических приступов отличаются от неокортикальных припадков, и оба типа могут как быть связаны с изменением сознания так и нет. Следовательно, разделение парциальных приступов на «простые» или «сложные» в значительной степени теряет точность. Также предыдущая дихотомическая классификация, основанная на концепции «парциальные» или «локализационно-обусловленные» по отношению к «генерализованным» изменениям, создавала неверное понимание того, что эпилептические приступы, или эпилептические синдромы, связаны или с локальными нарушениями в одной гемисфере или с нарушениями, вовлекающими мозг полностью. Термин «парциальные» сам по себе вызывает критику, так как подразумевает скорее часть приступа или часть синдрома, нежели чем начало приступа или синдрома в части одной гемисферы. Рабочая группа предполагает, что термин «парциальная» или «локализационно обусловленная» должен быть заменен более старым термином «фокальная», который остается общепринятым. Однако необходимо подчеркнуть, что термин «фокальная» не отражает малый размер эпилептогенной области, или четко очерченный фокус нейрональной патологии; фокальные приступы, так же как и фокальные синдромы, в основном всегда связаны с диффузными, иногда широко распространенными, областями церебральной дисфункции [35,40,70,75].

В проекте классификации Эпилепсии и эпилептических синдромов, предложенной в 2010 году отброшены термины как парциальная и генерализованная, так как многие припадки включают оба типа припадков, не рекомендуется использование термина идиопатическая – как «вероятная» наследственная предрасположенность, и предлагается заменить ее на «генетическая», но только в случаях, подтвержденных специальным генетическим анализом. Термин «симптоматические» на «структурно-

метаболические», то есть имеется ввиду что, существует определенное структурное или метаболическое расстройство, и что оно ассоциировано со значительно повышенным риском развития эпилепсии. В проекте 2010 года не предложено никакой специфической организации в виде симптоматической, криптогенная или идиопатическая, вместо этого рекомендуется гибкий подход в зависимости от конкретной потребности. Если цитировать создателей данного проекта «Вместо этого мы предлагаем открытость мышления, непредубежденность и гибкость, и полагаем что эпилепсии (и их причины) могут плодотворно организовываться в соответствии со многими измерениями и характеристиками. Каждый может выбрать характеристики соответственно его нуждам и задачам». Это осложняет коммуникацию профессионалов в клинической практике, исследования и эпидемиологию в международном масштабе, что повлечет негативный вклад в прогресс эпилептологии» [22].

Таким образом, из всего вышеперечисленного можно сделать вывод, что классификация Киото является на данном этапе наиболее полной систематизацией эпилептических приступов [15].

1.3. Этиология эпилепсии и эпилептических синдромов

Все клинические формы эпилепсии делятся по этиологии, клиническим симптомам и прогнозу заболевания. Эпилепсия в настоящее время не воспринимается, как единая нозологическая форма, что обусловлено полиэтиологичностью заболевания, различными механизмами патогенеза и клиническими проявлениями [16, 33, 42, 47, 51, 69]. Классификация подразделяет все эпилептические синдромы на идиопатические, симптоматические и криптогенные [30, 36, 41].

При идиопатических формах отсутствуют заболевания, могущие быть причиной эпилепсии, и эпилепсия является как бы самостоятельным заболеванием. В настоящее время установлена генетическая детерминированность идиопатических форм эпилепсии. Для нее характерны следующие особенности:

- Генетическая предрасположенность (высокая частота случаев эпилепсии в семьях пробандов);
- Лимитированный возраст дебюта заболевания – начало болезни преимущественно в детском и подростковом возрасте (например, юношеская миоклоническая эпилепсия никогда не дебютирует до 8 лет, а Роландическая эпилепсия – после 13 лет);
- Отсутствие изменений в неврологическом статусе при рутинном обследовании;
- Нормальный интеллект;
- Отсутствие структурных изменений в мозге при нейрорадиологическом исследовании (компьютерной и магнитно-резонансной томографии);
- Сохранность основного ритма на ЭЭГ;
- Относительно благоприятный прогноз с достижением терапевтической ремиссии в большинстве случаев.

Конкордантность по эпилепсии при использовании близнецового метода от 60 до 90% у однояйцевых и от 15 до 35% у двуяйцевых близнецов. Заболеваемость одного из родителей эпилепсией является фактором риска от 2 до 8%. Возникновение идиопатической формы объясняется только возможной наследственной предрасположенностью, которую в большинстве случаев связывают с геном BF и HLA хромосомы 6. По С. Н. Давиденкову, передача эпилепсии от родителей детям встречается в 4,9%, по Ленноксу (W. G. Lennox) - в 2,5%. Пенфилд (W. Penfield) отмечает, что патологическая наследственность особенно проявляется в случаях генуинной (криптогенной) эпилепсии с наличием центрэнцефалических припадков (эпилептогенные разряды, двусторонне-синхронные с почти равной амплитудой на электроэнцефалограмме). При электроэнцефалографических исследованиях «эпилептических» семей (Леннокс, E. Z. Gibbs, F. A. Gibbs, R. Vigouroux, H. Gastaut) среди здоровых членов этих семей в 50-60% случаев были обнаружены характерные электроэнцефалографические изменения, которые среди населения вообще встречаются только в 10-12% случаев. Все же

допущение какой-то предрасположенности и предрасположения к эпилепсии, «судорожной готовности» лишено конкретного содержания. Абади (A. Abadie) отрицал роль наследственного предрасположения в происхождении эпилепсии. Крейндлер считает, что правильнее говорить о судорожной реактивности, чем о судорожном предрасположении [52, 56, 67].

Под симптоматическими формами подразумеваются эпилептические синдромы с известной этиологией и верифицированными морфологическими нарушениями. Данная этиологическая форма является следствием приобретенных, врожденных, наследственно-обусловленных поражений головного мозга. Первичные очаговые поражения становятся в этих случаях причиной формирования эпилептических очагов и очаговых нейронных разрядов. Возникновение первичного поражения мозга чаще всего наблюдается после черепно-мозговых травм, нейроинфекций, энцефалопатий, острых нарушений мозгового кровообращения.

Нейроинфекции рассматриваются в качестве причины возникновения заболевания почти в половине случаев эпилепсии у детей. Это объясняется тем, что большое количество инфекционных заболеваний в детском возрасте сопровождается или осложняется поражением головного мозга, а также протекает в форме первичных серозных менингитов и менингоэнцефалитов. Эпилепсия развивается после данных заболеваний в ранние сроки, причем их каузальная роль в происхождении эпилепсии подтверждается частым обнаружением у этих детей очаговых атрофий и кист. Подобные очаговые поражения в детском возрасте становятся причиной формирования эпилептического очага и развития припадков, поскольку мозг ребенка отличается склонностью к распространению очаговых нейронных разрядов. Симптоматическая эпилепсия неоднородна и делится на две подгруппы:

Эпилепсия как болезнь, развивающаяся на почве перенесенных (завершенных к моменту начала заболевания) органических поражений головного мозга (черепно-мозговые травмы, инфекции, интоксикации).

При наличии активно протекающего прогрессирующего церебрального процесса (сосудистые, алкогольные, опухолевые, воспалительные, паразитарные и пр.) эпилептические припадки следует расценивать как эпилептические синдромы с известной этиологией, верифицированные морфологическими нарушениями (опухоль, рубцы, глиоз, кисты, и др.).

Ниже представлены наиболее вероятные причины эпилептических припадков у взрослых и детей:

Дети младшего возраста (0-2 года) – перинатальная гипоксия, внутричерепная родовая травма, острая инфекция, метаболические нарушения (гипогликемия, гипокальциемия, гипомагниемия, дефицит пиридоксина), врожденные мальформации, наследственные заболевания, идиопатическая;

Дети 2-12 лет: острая инфекция, травма, фебрильные судороги;

Подростки 12-18 лет: идиопатические, травмы, синдром отмены при употреблении лекарственных препаратов, алкоголя, артериовенозные мальформации;

Взрослые в возрасте 18-35 лет: травмы, алкоголизм, опухоль мозга;

Старше 35 лет: опухоль мозга, сосудистые поражения головного мозга, метаболические нарушения (уремия, печеночная недостаточность, электролитный дисбаланс, гипогликемия), алкоголизм.

Описанное разделение эпилепсии на 3 формы не означает, что каждый случай болезни относится к одной из указанных групп – можно лишь предполагать вероятную причину заболевания [21, 23, 61,74].

Термин "криптогенный" (скрытый) относится к тем синдромам, причина которых остается скрытой, неясной. Данные синдромы не удовлетворяют критериям идиопатических форм, но нет доказательств и их симптоматического характера. Например, в случае сочетания эпилепсии с гемипарезом или олигофренией предполагается симптоматический характер заболевания, но при КТ и МРТ исследовании изменения в мозге не визуализируются. Данный случай классифицируется как криптогенный.

Очевидно, что при совершенствовании технических возможностей нейровизуализации (например, ПЭТ), большинство криптогенных форм будет переведено в разряд симптоматических [25,26,54,68].

Общепринятой остается концепция о «цепном патогенезе эпилепсии» (Г.Б.Абрамович, 1969), согласно которой неблагоприятная наследственность способствует тому, что вредности перинатального периода приобретают патогенную роль.

1.4. Патогенез формирования эпилептического синдрома при нейроинфекциях

Как упоминалось выше, доля эпилептических синдромов, сформировавшихся в результате нейроинфекций весьма существенна.

Энцефалиты – это воспаление вещества головного мозга, проявляющаяся общемозговыми, очаговыми неврологическими симптомами, хотя прежде всего в патологический процесс вовлекается головной мозг, мозговые оболочки также оказываются затронутыми, что предопределяет возникновения менингеального синдрома [28, 44].

Нейроинфекции в 60% случаев развиваются у детей раннего возраста [29]. Тяжесть нейроинфекций зависит как от этиологии заболевания, так и от возраста пациента. Наиболее тяжело нейроинфекции протекают у детей раннего возраста ввиду быстрого развития у них осложнений, таких как отек головного мозга и судорожный синдром [29,32,50].

Энцефалиты могут быть как первичными, так и вторичными, развившимися на фоне хронических очагов инфекций, острых соматических и инфекционных заболеваний, а также поствакцинальной природы. Этиологией энцефалитов могут послужить бактериальные, грибковые инфекции, а также не исключается аутоиммунная природа заболевания. Но все в структуре причин энцефалитов и менингоэнцефалитов преобладает вирусная инфекция.

Многолетний собственный опыт Российских исследователей по этиологической верификации нейроинфекций свидетельствует о

преобладающей роли вирусных агентов в развитии нейроинфекций (до 92%) по сравнению с бактериальными (6%) и иными возбудителями (2%). Среди вирусов преобладают энтеровирусы, а среди бактерий – менингококки. Наиболее распространенными этиологическими факторами вирусных энцефалитов являются арбовирусы, вирусы группы герпеса, кори, краснухи, гриппа, энтеро- и полиовирусы и др.[55, 63, 65].

Применение полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволило значительно усовершенствовать диагностику вирусных менингитов. Как показали исследования последних лет, наиболее частыми возбудителями менингита являются энтеровирусы. В США, где этиологическая диагностика энтеровирусных заболеваний вошла в широкую практику, ежегодно регистрируют около 75 000 случаев менингита, вызываемого неполиомиелитными энтеровирусами. По литературным данным, энтеровирусные серозные менингиты составляют 85–90 % от общего числа случаев менингитов вирусной этиологии.

Из других вирусных патогенов к возбудителям менингита относятся вирусы эпидемического паротита, аденовирусы, вирусы группы ОРИ, герпесвирусы [57,64].

Проблема герпесвирусной инфекции состоит в том, что иммунная система реагирует только на свободные вирусные частицы или антигенные детерминанты (внеклеточное расположение), но на латентные вирусы, «укрывшиеся» в нервных клетках ганглиев периферической нервной системы и фагоцитах, иммунная система не реагирует [62].

Герпесвирусы проникают в генетический аппарат клетки человека и пожизненно остаются там в неактивном состоянии. Если в клетке происходит размножение вируса, то новые варианты, разрушая клетку, попадают в лимфатические сосуды, затем – в кровь, где и оседают на форменных элементах крови – эритроцитах, тромбоцитах, лимфоцитах. Нарушается функциональная активность этих элементов крови, что приводит к иммуносупрессии. При адекватном иммунном ответе вирус элиминируется

из большинства органов и тканей организма, за исключением паравертебральных сенсорных ганглиев, где сохраняется в латентном состоянии на протяжении всей жизни человека. Активация вируса связана с недостаточной активностью макрофагов, Т-лимфоцитов-хелперов, цитотоксичных лимфоцитов, а также со снижением продукции медиаторов иммунитета, в том числе интерферонов [36, 62].

Герпесвирусы могут персистировать в клетках долгое время, несмотря на иммунный ответ хозяина. Под влиянием провоцирующих факторов латентная инфекция переходит в манифестное заболевание. Между этими двумя крайними видами взаимодействия вируса с клетками существует множество переходных форм. В отдельных случаях под воздействием иммунной системы человека вирус несколько видоизменяется и таким образом частично избегает нейтрализующего действия антител и вторых специфических механизмов иммунной защиты [6, 9]. После первичного инфицирования независимо от манифестных либо субклинических проявлений заболевания в организме вырабатываются специфические антитела. Однако они не освобождают его от вируса; последний «колонирует» нейроны чувствительных краниальных или спинальных ганглиев, что обуславливает пожизненную персистенцию в виде безоболочечных L- и PREP-частиц [66].

Независимо от иммунных реакций организма ведущим в патогенезе герпесвирусных поражений ЦНС является наличие тропности герпесвирусов к нервным клеткам, особенно к нейронам височных извилин, гиппокампу и вторым частям лимбической системы, что в известной мере обусловлено путем проникновения герпесвирусов в ЦНС [3, 5, 6]. В головном мозге патологический процесс связан с непосредственным влиянием вируса на нервные клетки. Учитывая выраженную нейротропность герпесвирусов, вероятны два пути проникновения вирусов в ЦНС:

1) гематогенный – проникновение вируса из крови через ГЭБ в мозг;

2) нейрональный, когда вирус инфицирует нервные окончания, а затем по нервным связям распространяется в ЦНС [2, 3].

Частота герпесвирусных энцефалитов, по данным различных авторов, составляет от 10 до 90 % [2, 4]. Герпетическая инфекция – наиболее частая причина спорадических фатальных случаев энцефалита у детей старше 6 месяцев в странах Западной Европы, Северной Америки, России и др. Отсутствие адекватной терапии приводит к 70% смертности среди взрослых больных, а проведение своевременного лечения, не позднее 4-го дня заболевания, существенно улучшает показатели выживаемости и неврологические исходы (J.M. Elbers et al., 2007).

Анализ литературы показал на существование противоречивых мнений на преобладание того или иного типа вируса герпеса у детей и взрослых - мы нашли некоторые противоречивые взгляды на преобладание того, или иного типа вируса герпеса у новорожденных, в отличие от взрослых.

По литературным данным, вирусом простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1) инфицировано более 90 %, а вирусом простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2) – около 15 % населения планеты. Вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типа относятся к подсемейству α -герпесвирусов (*alfa herpes viridae*) семейства герпесвирусов (*herpes viridae*). ВПГ-1 практически идентичен ВПГ-2. Разница между ними заключается в строении 2 поверхностных белков – гликопротеидов. Канадскими учеными, была выделена ДНК вируса герпеса, цитомегаловируса, и Эпштейна-Барра из ткани головного мозга прооперированных больных височной эпилепсией.

На течение и исход нейроинфекций у детей существенное влияние оказывает, с одной стороны, выраженность интратекального воспаления, обуславливающего гемо- и ликвороциркуляторные и ишемические нарушения мозга, с другой – бактерицидные свойства цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), опосредованные собственными защитными молекулами (иммуноглобулины, интерферон, компоненты системы комплемента), поступающими в ЦСЖ в результате повышения проницаемости ГЭБ.

Установлено, что при острых вирусных энцефалитах, риск повторного возникновения эпилептических приступов в периоде реконвалесценции значительно выше при первичных энцефалитах, чем при вторичных энцефалитах. Это объясняется локальным первичным некротическим (энцефалокластическим) процессом преимущественно в сером веществе головного мозга с образованием структурных дефектов, наличие которых может служить причиной формирования стойкого очага патологической активности в резидуальном периоде. Хотя, при вторичных, острых диссеминированных энцефалитах, менингоэнцефалитах наблюдается преимущественное поражение белого вещества головного мозга и нейроны, как правило, не страдают, в остром периоде заболевания также отмечаются эпилептические припадки, которые могут в ряде случаев принимать характер эписпатуса. Длительный эпилептический статус в клинической картине вторичных вирусных энцефалитов у детей ведет к усугублению отека головного мозга, метаболическим нарушениям с возможным вторичным поражением нейронов. Следовательно, эти больные не могут быть исключены из группы риска повторного возникновения эпилептических припадков в периоде реконвалесценции. Возникновение эпилептических приступов в остром периоде герпетического энцефалита у детей, особенно в возрасте до 4 лет, является в определенной степени патогномичным симптомом, что может быть учтено при дифференциальной диагностике энцефалита от других заболеваний. При герпетическом энцефалите у детей в отличие от взрослых структурные изменения вещества головного мозга, определяемые нейровизуализацией, отмечались во всех случаях наблюдения. Впоследствии в периоде реконвалесценции отмечалось формирование постнекротических кист.

Таким образом, в патогенезе эпилепсии выделяют четыре последовательные фазы нейрофизиологических и нейроморфологических изменений: образование эпилептогенного очага, первичного эпилептического очага, эпилептических систем и эпилептизацию головного мозга.

Эпилептогенный очаг является результатом воздействия различных факторов (приобретенной и врожденной предрасположенности). Морфологически он характеризуется гибелью нейронов, нарушением архитектоники на фоне разрежения нейронов. Так как эпилептогенный очаг представляет собой зону деструкции, то он не обладает повышенной нейронной активностью [28,30].

Чрезмерные нейронные разряды продуцируются эпилептическим очагом, то есть нейронами, расположенными после зоны деструкции и промежуточной области. Нейрофизиологически эпилептические нейроны отличаются от неэпилептических своей склонностью к спонтанному пароксизмальному деполяризационному сдвигу мембранного потенциала. Чрезмерный нейронный разряд генерируют нейроны пейсмекеры эпилептического очага, в результате в процесс деполяризации вовлекаются все новые нейроны за счет открытия потенциалзависимых и хемозависимых Na^+ -каналов. Постепенно в эпилептический процесс включаются подкорково-стволовые образования в результате вовлечения все новых групп нейронов и формирования устойчивых патологических связей.

Повторные эпилептические разряды, реализованные в виде припадков, приводят к глубоким изменениям метаболизма головного мозга и облегчают развитие очередного припадка. Формируется замкнутая патологическая система – эпилептический мозг. Специфическим свойством эпилептического процесса является агрессивность эпилептического очага по отношению к относительно сохранному субстрату мозга, позволяющая подчинять себе новые участки. Формируется многоуровневая эпилептическая система, в состав которой входят различные образования мозга. Завершение формирования эпилептической системы сопровождается нарушением обменных и нейромедиаторных процессов, микроциркуляции в головном мозге, нарастанием атрофии мозга и активации иммунных реакций мозгоспецифической направленности.

Вывод к I главе

Исследованию факторов риска развития как идиопатической, так и симптоматической эпилепсии посвящено множество научных работ, в том числе превалирующим факторам риска развития СЭ при гипоксико-ишемических энцефалопатиях, детских церебральных параличах, на основании полученных данных разработаны прогностические критерии. Собственно Л.Р.Зенковым и соавторами разработана на основании скрининговой диагностики эпилептических состояний база данных «Эпидавр», затем на основании её компьютерная программа, позволяющая точно оценивать риск развития эпилептических состояний независимо от этиологии. Несмотря на это, в данной программе недостаточно подробно рассмотрены перинатальные факторы риска, они обобщены как «патология I и II половины беременности» и «перинатальные нарушения», «нарушение сроков вынашивания», а тем временем количество данных факторов весьма значительно. Согласно данным М.Медведева (1998г.) превалирующими факторами риска развития эпилепсии являются перинатальные причины, в то время как по данным в резистентных случаях 37% обусловлены аномалиями развития головного мозга. Риск трансформации фебрильных судорог в эпилепсию составляет около 5,5 %. У детей, никогда не имеющих судорог, риск возникновения эпилепсии составляет 1 %, у перенесших фебрильные судороги он в 4 раза выше, а у имевших судороги во время нейроинфекции – в 10 раз выше. Таким образом, анализ литературы показал, что в формировании эпилептического синдрома, как осложнения нейроинфекции, имеют значение множество аспектов, но недостаточно изучено вклад каждого фактора риска в процесс эпилептогенеза, значение сочетания данных факторов, что требует дальнейших исследований.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных больных

Нами обследовано 79 больных с последствиями энцефалитов различной этиологии, находившихся на стационарном лечении в отделении детской неврологии клиники ТашПМИ в период с 2011 по 2012 год.

Дизайн исследования случай-контроль, позволяющий исследовать связь между факторами риска и заболеванием. При этом объекты исследования отбираются, исходя из наличия у них изучаемого заболевания, а затем устанавливается, были ли они подвержены факторам риска ранее, то есть эпидемиологический метод исследования случай-контроль предполагает ретроспективное исследование больных, на предмет установления значимости того или иного фактора риска.

В связи с этим, выборка была разделена на 2 группы:

I группа – 41 больной, с симптоматической эпилепсией, как результат перенесенного воспалительного заболевания головного мозга различной этиологии, средний возраст которых на момент обследования составил $6,65 \pm 0,53$ лет, из них 12 больных мы наблюдали в динамике – остром, восстановительном и резидуальных периодах вторичного энцефалита.

II групп – 38 больных, с последствиями энцефалитов различной этиологии без судорожных состояний в резидуальном периоде, средний возраст которых был сопоставим с I группой, и составил $6,29 \pm 0,6$ лет, из них 14 были под нашим наблюдением с острого периода болезни.

Диагноз ставился на основании анализа анамнестических данных согласно медицинской документации, результатов исследования неврологического статуса, клинико-лабораторного, нейровизуализационного и иммунологических методов исследования. У всех обследованных больных в анамнезе фигурировали данные о перенесенной нейроинфекции.

Распределение больных I и II групп по возрастам и полу указано в таблице 2.1.

Больные согласно с возрастной градацией, рекомендованной ВОЗ, были распределены следующим образом

Таблица 2.1.

Распределение больных по возрасту и полу

возраст	пол				всего	
	I группа n=41		II группа n=38			
	мальчики	девочки	мальчики	девочки	абс.	%
до 1 года	1 (2,4%)	-	2 (5,3%)	-	3	3,8
1-3 года	4 (9,8%)	1 (2,4%)	4 (10,5%)	5 (13,2%)	14	17,8
4-6 лет	15 (36,6%)	3 (7,3%)	9 (23,7%)	4 (10,5%)	31	39,2
7-14 лет	10 (24,4%)	7 (17,1%)	9 (23,7%)	5 (13,2%)	31	39,2
Итого	30 (73,2%)	11 (26,8%)	24 (63,2%)	14 (36,9%)	79	100

Как видно из таблицы, среди обратившихся за помощью больных преобладало количество детей мужского пола по отношению к девочкам более чем в 2 раза, и соответственно составили 68,4% и 31,6%.

Как известно, характер структура повреждений головного мозга при вторичных энцефалитах определяется взаимодействием макро- и микроорганизма, то есть в эпилептизации головного мозга патогенность микроорганизма занимает не последнее место. В связи с этим в группы исследования вошли дети с однородными по этиологии вторичные энцефалиты.

Группу контроля составили 20 практически здоровых детей, аналогичного возраста, не имеющих хронических заболеваний и не перенесших острых заболеваний в течение последних 3х месяцев.

2.2. Методы исследования

Всем больным проводилось клинико-неврологическое обследование, нейрофизиологическое (электроэнцефалография) и нейровизуализационное (магнитно-резонансная томография головного мозга) исследования.

Клинико-неврологическое исследование

Клинико-неврологическое исследование включало исследование функций черепно-мозговых нервов, исследование двигательной, чувствительной сфер, оценку когнитивных функций и вегетативной нервной системы согласно общепринятой методике. Определены характер судорожных припадков, тяжесть судорожных припадков оценена согласно NHS3 шкале. Согласно которой оцениваются 7 параметров: генерализация припадков, падение, травмы, недержание мочи и/или кала, нарушение сознания, время восстановления, наличие автоматизмов. Каждой графе присваиваются баллы+1. Результаты оцениваются от 1 до 27 баллов.

Электроэнцефалографическое исследование

Электроэнцефалография проводилась на 16-ти канальном электроэнцефалографе фирмы Нейрософт (Россия)- «Нейро-МВП-8».

Электроды на кожных покровах головы пациента располагались по схеме, разработанной Н. Джаспером (1958), известной в клинической ЭЭГ под названием схемы «10-20». В каждом исследовании использовались два способа отведения потенциалов – биполярный и монополярный. Фильтры низких частот на приборе устанавливались в диапазоне 35 Гц, постоянная времени составляла 0,3, величина калибровочного сигнала – 50 мкВ.

ЭЭГ регистрировали в покое, в состоянии физиологического бодрствования и при специальных функциональных нагрузках. У детей младше 4 лет ЭЭГ снималась в состоянии физиологического сна. Стандартные пробы включали в себя реакцию активации, ритмичную

фотостимуляцию и гипервентиляцию (у старших детей). В качестве дополнительных функциональных проб, направленных на активацию патологической ЭЭГ активности, по показаниям, применяли фармакологический сон и депривацию сна. Частичная депривация сна осуществлялась по методике M.C. Arne-Bes (1982). Ребенка будили в 2 часа ночи, и он находился в состоянии активного бодрствования до 13 часов, после чего производилась регистрация ЭЭГ в состоянии расслабленного бодрствования. Оценку данных ЭЭГ производили с учетом возрастных особенностей формирования физиологического созревания основных биоэлектрических ритмов мозга согласно критериям разработанным Н. Gastaut и J.L. Gastaut (1980).

Магнитно-резонансная томография

В последние два десятилетия XX века появились новые и весьма информативные методы диагностики или визуализации структур головного мозга, которые совершили настоящий переворот в медицине. Это компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), однопротонная эмиссионная компьютерная томография и позитронно-эмиссионная томография. Особенно большое значение эти методы приобретают в связи с развитием прецизионной хирургии фокальной эпилепсии, так как позволяют очень точно локализовать эпилептогенную зону в головном мозге. Среди этих методов ведущая роль, несомненно, принадлежит МРТ.

Метод КТ характеризуется использованием ионизирующего излучения, что ограничивает его широкое применение особенно при динамическом наблюдении. КТ дает прекрасное контрастное разрешение при изучении костной ткани, однако разрешающая способность при визуализации мягких тканей, к которым относится паренхима головного мозга и в частности медио-базальные отделы височных долей, явно недостаточная. Согласно рекомендациям Международной Лиги против Эпилепсии (ILAE) КТ выбирается для пациентов с эпилепсией только при невозможности

проведения МРТ. Только в 50% случаев КТ выявляет структурные изменения в мозге при эпилепсии. При негативном результате КТ не исключается необходимость проведения МРТ (рекомендации ILAE). Таким образом, МРТ является в настоящее время методом выбора при диагностике эпилепсии. Преимуществом метода является отсутствие ионизирующего излучения, более высокая чувствительность и специфичность по сравнению с КТ, возможность многоплоскостной томографии мозга, высокое контрастное разрешение для мягких тканей. Как любой другой метод радиологии МРТ предполагает для получения объективной информации наличие предварительных клинических данных и результатов электроэнцефалографии. Это позволяет проводить исследования более целенаправленно и облегчает врачу-радиологу процесс интерпретации полученных томограмм.

Установлено, что преобладающее число доказанных очагов возникновения эпилепсии (до 80%) находится в височных долях, поэтому при планировании плоскости проведения томографии целесообразно использовать не традиционную орбито-меатальную линию, а модифицировать угол томографии для аксиальной и для коронарной плоскостью. При этом особое внимание нужно обратить на создание симметричного изображения височных долей (строго прямой угол с сагиттальной плоскостью). Протокол исследования желательно дополнять T1-взвешенными изображениями в сагиттальной плоскости для анализа срединных структур мозга. В целом T1-взвешенные изображения дают оптимальное разграничение анатомических структур, T2-взвешенные изображения имеет высокую чувствительность для выявления изменений содержания воды и железа в структурах мозга. T2*-взвешенные изображения (градиентное эхо) создают условия для выявления кальцинатов, но не могут достигать такой точности в определении их как КТ. Инверсия восстановления обеспечивает лучший контраст на T1-взвешенных изображениях.

Непременным условием является высокое пространственное разрешение систем для томографии, оптимальное соотношение сигнал/шум, которые позволяют проведение тонких срезов (от 1 до 3 мм) с высоким качеством изображений.

МРТ на основании использования магнитного поля позволяет получить детальные анатомические изображения головного мозга в различных плоскостях и на различном уровне, что позволяет определить очаг поражения. МРТ головного мозга проводилась 32 больным основной группы. МРТ выполнялась на аппарате фирмы Siemens с напряженностью магнитного поля 1,5Т. Магнитно-резонансная томография головного мозга проводилась в коронарной и саггитальной проекции в T1 режиме, в аксиальной проекции в T2 режиме. Толщина среза и шаг томографа 3-5 мм. Генерация радиочастотных импульсов осуществлялась в спин-решетчатом T1 и спин-эховом T2 режимах. Получают изображения суб- и супратенториальных образований ГМ (срез проводят параллельно орбитомеатальной линии). Обращают внимания на срединные структуры, боковые желудочки мозга, субарахноидальные пространства и латеральные щели, конвекситальные борозды, зоны с измененной плотностью, кости свода и основания черепа (на костном режиме), придаточные пазухи носа и т.д. Полученные изображения были подвергнуты качественному и количественному анализу.

К качественным характеристикам относятся наличие дополнительных теней (опухоли, гемorragии, ишемия, кисты), нарушение целостности костной ткани (переломы, деструкция), наличие масс эффекта, т.е. смещение структур.

Важнейшим количественным показателями являются размеры в мм желудочков мозга, плотность мозгового вещества с учетом возрастных градаций и с учетом клиники. Шкала плотностей от -1000 до 0, от 0 до +1000 ед. Хаунсфилда (H).

Детям грудного и младшего детского возраста применяли общую анестезию, в целях избегания появления двигательных артефактов на изображениях. Результаты интерпретировались специалистом радиологом.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере Pentium-4, с помощью пакета программ Microsoft Excel 2007 для Chip Windows XP 2011. Вычислялись среднеарифметический показатель (M), среднее квадратическое отклонение (σ), стандартная ошибка (m), критерий Стьюдента с вероятностью ошибки $t \geq 2$.

Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости $P < 0,05$.

Вывод к II главе

Исследовательская работа выполнялась в отделении детской неврологии клиник ТашПМИ. Объектом исследования послужили 79 детей, в возрасте от 6 месяцев до 14 лет, перенесших вторичный менингоэнцефалит. Больные, в зависимости от формирования симптоматической эпилепсии в восстановительном периоде, были распределены на 2 группы – с СЭ и без СЭ. Средний возраст больных в группах исследования был сопоставим.

Были изучены факторы риска развития СЭ при вторичных энцефалитах. При этом применялись элементы доказательной медицины – рассчитывался относительный шанс развития СЭ с учетом рассмотренных факторов риска.

В остром периоде вторичных энцефалитов тяжесть судорожных состояний была оценена согласно NHS3 шкале (National Hospital Seizures Severity Scale). Подробно рассмотрен характер судорожных припадков в остром периоде в обеих группах исследований. Проведены МРТ головного мозга и ЭЭГ, с целью сопоставления клинических показателей и результатов параклинических исследований.

ГЛАВА III

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Анализ перинатальных и наследственных факторов риска, обуславливающих развитие симптоматической эпилепсии

Всего проанализированы данные 79 больных с последствиями энцефалита различной этиологии. Диагноз ставился на основании анамнеза, результатов исследования неврологического статуса, клинко-лабораторного, нейровизуализационного (МРТ) и нейрофизиологического (ЭЭГ) методов исследований. Возраст больных колебался от 6 месяцев до 14 лет. Выборка была разделена на 2 группы:

I группа (основная группа) – 41 больной, с симптоматической эпилепсией, как результат перенесенного воспалительного заболевания головного мозга различной этиологии, средний возраст которых на момент обследования составил $6,65 \pm 0,53$ лет, из них 12 проспективных больных.

II групп (группа сравнения) – 38 больных, с последствиями энцефалитов различной этиологии без судорожных состояний, средний возраст которых был сопоставим с I группой, и составил $6,29 \pm 0,6$ лет, из них 14 проспективных больных.

Возрастное распределение групп исследования представлены на рисунке 3.1.

Гендерные различия больных основной группе были существенны и соотношение пациентов мужского пола к женскому составил 73,2% к 26,8%, в группе сравнения соответственно 63,2% и 36,9%.

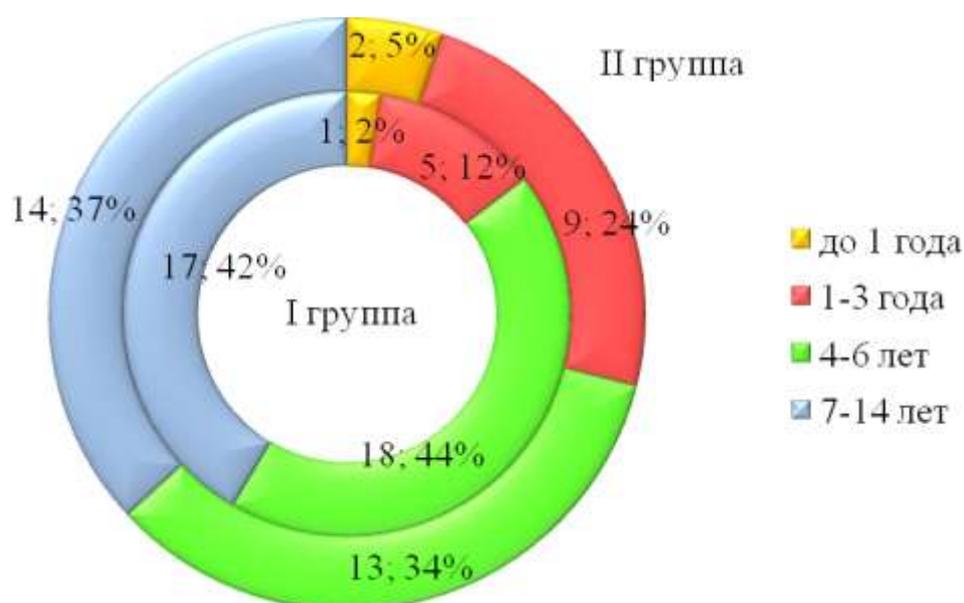


Рисунок 3.1. Распределение пациентов по возрасту в I и II группах.

Количество больных с последствиями энцефалитов превалировало в возрасте 4-6 и 7-14 лет.

Наиболее значимым фактором, способствующим развитию эпилепсии при энцефалитах, являются патогенные свойства возбудителя, взаимодействия микро- и макроорганизма. Для определения значимости их в формировании эпилептического очага нужно математически смоделировать процесс взаимодействия при условии наличия или отсутствия тех или иных факторов риска, увеличить число выборки до нескольких сот. В связи с ограниченностью наших возможностей мы сформировали группы исследования таким образом, что распределение групп исследования по этиологии были сопоставимы.

Так, во всех случаях энцефалиты развились вторично соответственно в I и во II группе: вследствие бронхопневмонии в 26 (63,4%) и 25 (65,8%) случаях, как осложнение вакцинации АКДС и корь в 13 (31,7%) и 10 (26,3%),

острых отитов среднего уха в 2 (4,9%) и 3 (7,9%) случаях соответственно (рис.3.2.).

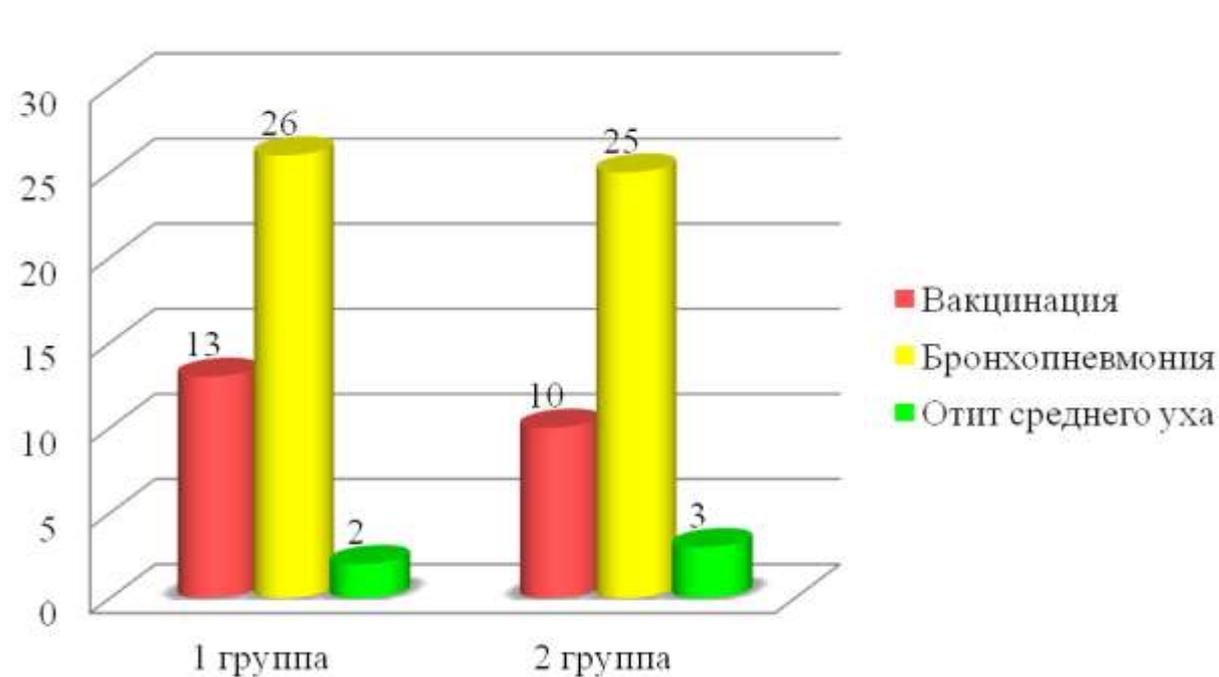


Рисунок 3.2. Заболевания, предшествовавшие энцефалиту в группах исследования (абс.).

Таким образом, объектом исследования стали больные с параинфекционными энцефалитами, как результат инфекционно-аллергической реакции на инфекционный агент и в большинстве случаев инициатором аутоиммунной реакции послужили вирусы и инактивированные частицы вирусов.

Естественно напрашивается вопрос – почему у одних больных в восстановительном и резидуальном периодах энцефалитов формируется стойкий эпилептический очаг, а у других больных нет. В связи с этим, нами проанализированы факторы риска и клиническая картина заболевания.

Как известно, течение перинатального периода предопределяет, в большинстве случаев, развитие того или иного заболевания. В связи с этим, нами изучены особенности перинатального периода у больных, как основной группы, так и группы сравнения.

Рассчитан относительный шанс развития заболевания, в данном случае эпилепсии, в результате воздействия того или иного фактора риска. Показатели шанса рассчитываются с целью прогнозирования, а также выявления причинно-следственной связи. Следует отметить, что не всегда факторы риска являются причиной заболевания или исхода. Относительный шанс – это способ определения степени связи между фактором и заболеванием или его исходом [33].

Анализ факторов риска перинатального периода указывает на наличие хронической соматической патологии и гинекологических заболеваний матери во время беременности данным ребенком. У матерей детей основной группы наблюдалась следующая патология во время беременности: токсикозы беременных наблюдались у 30 (73,1%) пациентов, угроза прерывания беременности у 20 (48,8%) пациентов, выкидыши в анамнезе матери в 10 (24,4%) случаях, мертворождение в предыдущих беременностях в 3 (7,3%) случаях, гестозы беременных в 9 (21,95%), внутриутробные инфекции, такие как ЦМВ, ВПГ, токсоплазмоз, уреоплазмоз в 26 (63,4%) случаях. В группе сравнения показатели были несколько ниже, так токсикозы беременных наблюдались в 21 (55,3%) случае, угроза прерывания беременности в 7 (18,4%) случаях, выкидыши в анамнезе в 6 (15,8%), мертворождение в 3 (7,9%) случаях, гестозы в 7 (18,4%) случаях, внутриутробные инфекции в 5 (13,2%) случаях наблюдений.

Значительное воздействие на формирование нервной системы, в частности головного мозга, оказывает хронические и острые экстрагенитальные и гинекологические заболевания матери, перенесенные на период беременности. Так, матери пациентов основной группы переносили острые респираторные вирусные инфекции в 16 (39%) случаях, острые кишечные инфекции в 2 (4,9%) случаях и вирусным гепатитом В в 1 (2,44%) случае. В то же время матери пациентов группы сравнения перенесли ОРВИ в 4 (10,5%) случаях и ОКИ в 2 (5,3%) случаях.

Матери детей основной группы страдали анемией в 38 (92,7%) случаях наблюдений, заболеваниями дыхательных путей в 15 (36,6%) случаях, сердечнососудистыми заболеваниями в 12 (29,3%) случаях, острыми и хроническими заболеваниями мочевыводящих путей в 16 (39,2%) случаях, заболеваниями ЖКТ в 7 (17,1%) случаях, эндокринными заболеваниями такими как сахарный диабет и гипотиреоз в 10 (24,4%) случаях. Гинекологические заболевания матерей, как инфекция половых путей, истмоцервикальная недостаточность в 12 (29,3%) случаях наблюдений.

В группе сравнения анемией на период беременности была выявлена у 32 (84,2%) пациентов, заболевания дыхательных путей в 10 (26,3%) случаях, сердечно-сосудистые заболевания в 9 (23,7%) случаях, острые и хронические заболевания мочевыводящих путей в 6 (15,8%) случаях, заболевания ЖКТ в 10 (26,3%) случаях, эндокринные заболевания в 9 (23,7%) случаях. Гинекологические заболевания имели место в 6 (15,8%) наблюдениях (таблица 3.1.).

Таблица 3.1.

Перинатальный фон в группах исследования.

Перинатальные факторы риска	I группа	II группа	ОШ
Токсикозы	30 (73,1%)	21 (55,3%)	2,2
Угроза прерывания беременности	20 (48,8%)**	7 (18,4%)	4,2
Выкидыши у матери в анамнезе	10 (24,4%)	6 (15,8%)	2,1
Мертворожденность	3 (7,3%)	3 (7,9%)	0,9
Гестозы	9 (21,95%)	7 (18,4%)	1,24
Внутриутробные инфекции	26 (63,4%***)	5 (13,2%)	11,4
Острые инфекционные заболевания матери во время беременности:			
- ОРВИ;	16 (39%)*	4 (10,5%)	5,44
- ВГВ;	1 (2,44%)		2,0
- ОКИ.	2 (4,9%)	2 (5,3%)	0,92

Соматические заболевания матери во время беременности:			
- анемия;	38 (92,7%)	32 (84,2%)	2,4
-заболевания дыхательных путей;	15 (36,6%)	10 (26,3%)	1,6
- сердечно-сосудистые заболевания;	12 (29,3%)	9 (23,7%)	1,7
- острые и хронические заболевания мочевыводящих путей;	16 (39,2%)	6 (15,8%)	3,4
- заболевания ЖКТ;	7 (17,1%)	10 (26,3%)	0,58
- эндокринные заболевания.	10 (24,4%)	9 (23,7%)	1,03
Гинекологические заболевания матерей	12 (29,3%)	6 (15,8%)	2,2
Слабость родовой деятельности	12 (29,3%)	7 (18,4%)	1,8
Стремительные роды	4 (9,8%)	2 (5,3%)	1,94
Затяжные роды	12 (29,3%)	6 (15,8%)	2,2
Аномальное предлежание плода	4 (9,8%)	3 (7,9%)	1,26
Асфиксия при родах	17 (41,5%)*	7 (18,4%)	3,13
Кесарево сечение	8 (19,5%)	6 (15,8%)	1,28
Родовая травма	4 (9,8%)	4 (10,5%)	0,9
Сроки гестации			
- более 40 недель	2 (4,9%)	1 (2,6%)	1,89
- менее 28 недель	6 (14,6%)	2 (5,3%)	3,1
Вес ребенка при рождении			
- более 4000 гр	3 (7,3%)	3 (7,9%)	0,9
- менее 2500 гр	2 (4,9%)	3 (7,9%)	0,59

Уровень значимости * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,005$; *** - $P < 0,001$

При этом следует отметить, что у большинства матерей основной группы были определены более тяжелые степени анемии, нежели в группе сравнения. Так, из числа страдающих малокровием I степень анемии

наблюдалась у 12 (31,6%) и 23 (71,9%), II степень у 21 (55,3%) и 9 (28,1%) пациентов соответственно в I и во II группах исследования. III степень анемии в I группе была выявлена в 5 (13,2%) случаев, а во II группе случаев этой степени анемии не отмечалось (рис.3.3.).

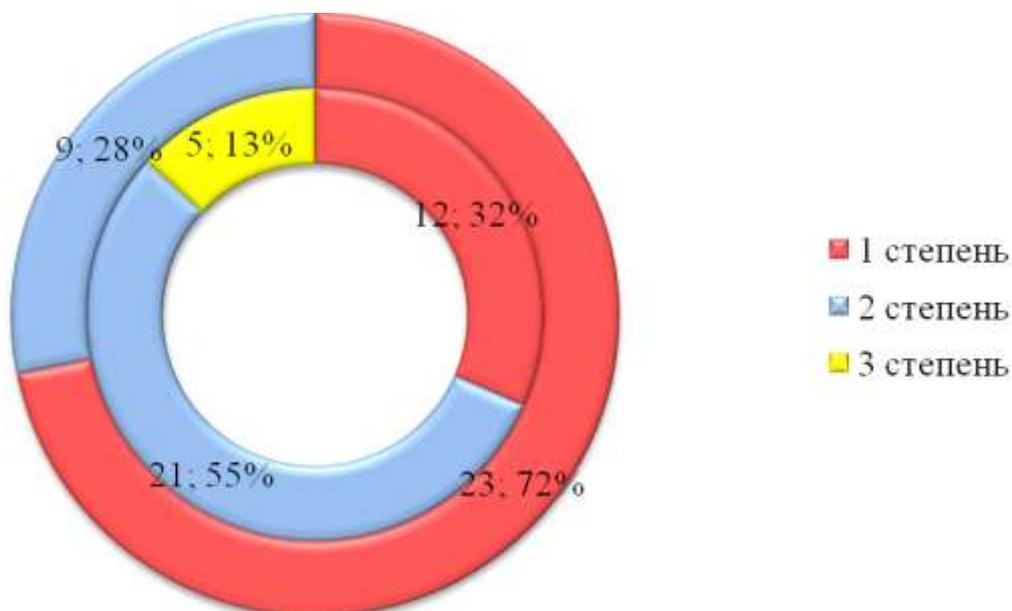


Рисунок 3.3. Степени анемии у матерей детей групп исследования.

Нарушения родовой деятельности и неблагоприятное течение интранатального периода имеет в последующем свои последствия и анализ этих не менее значительных факторов риска, нарушающих функции головного мозга, представляется нам важным, в связи, с чем мы провели некоторый анализ данных признаков.

В основной группе слабость родовой деятельности наблюдалась в 12 (29,3%) случаях, стремительные роды в 4 (9,8%), затяжные роды в 12 (29,3%) случаях. Аномальное предлежание плода наблюдалось в 4 (9,8%) наблюдениях. У превалирующего количества больных (17; 41,5%) отмечалась асфиксия при родах, родовая травма головного мозга наблюдалась у 4 (9,8%) детей. Путем кесарского сечения были рождены 8 (19,5%) детей основной группы, со сроком гестации более 40 недель 2 (4,9%) детей и недоношенными 6 (14,6%) детей.

При анализе данных интранатального периода у детей группы сравнения наблюдалась более благополучная картина, где количество детей родившихся в асфиксии (7; 18,4%) было достоверно меньше, чем в основной группе. Другие проанализированные факторы риска интранатального периода были сопоставимы с основной группой – слабость родовой деятельности наблюдалась в 7 (18,4%) случаях, стремительные роды в 2 (5,3%) случаях, затяжные роды в 6 (15,8%) случаях, аномальное предлежание плода в 3 (7,9%) случаях. Родовая травма головного мозга имела место в 4 (10,5%) случаях. Методом кесарского сечения были рождены 6 (15,8%) пациентов, 1 (2,6%) ребенок в данной группе родился со сроком гестации более 40 недель, недоношенными родились 2 (5,3%) детей. У большинства больных отмечалось сочетание нескольких факторов риска.

Хотя из таблицы 3.2. видно, что в основной группе достоверно чаще встречались всего 4 признака, анализ данных признаков при помощи сопряженной бинарной таблицы позволил оценить относительный шанс развития эпилепсии. Результат анализа интерпретировался следующим образом - значение относительного шанса более 1 свидетельствует о том, что риск заболеть у людей в группе, подверженной действию фактора выше, чем у людей в группе, не подверженной действию фактора, менее 1 значит шанс заболеть меньше и равен 1 шанс заболеть равен в обеих группах. При токсикозах беременных относительный шанс развития болезни был в 2,2 раза, угрозе прерывания беременности в 4,2 раза, асфиксии в 3,13 раза, заболеваниях МПС в 3,4 раза, анемии 2,4 раза, при ОРВИ в 5,44 раза выше относительно группы сравнения. Большой риск представляло ВУИ плода (11,4 раза выше).

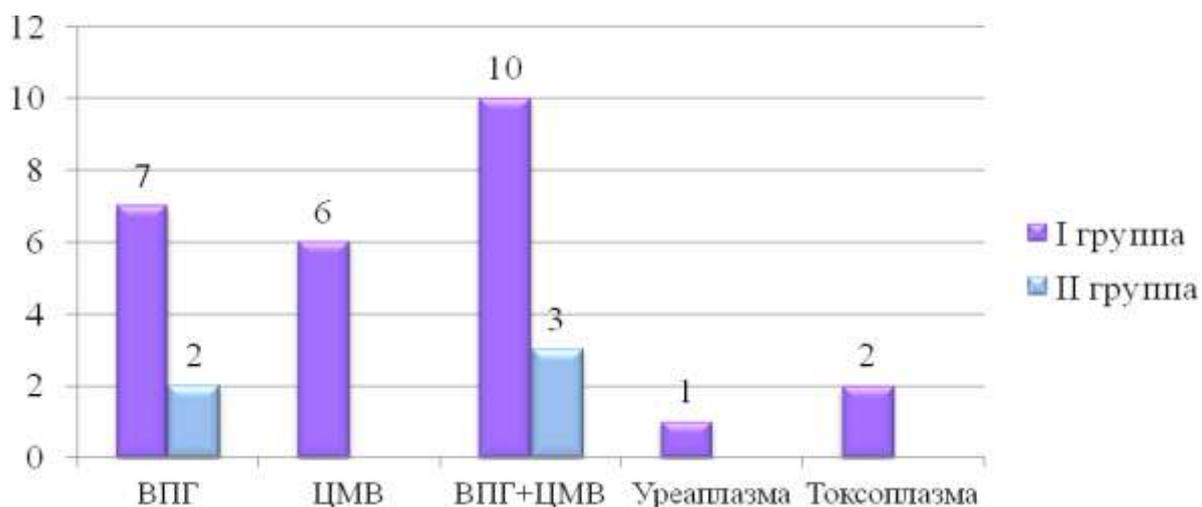


Рисунок 3.4. Внутриутробные инфекции, выявленные у больных.

В связи с тем, что ВУИ в наших исследованиях имел больший вес среди других факторов риска, мы сочли не лишним проанализировать виды инфекционных агентов, где преваляло количество ВПГ (7; 26,9%) и ЦМВ (6; 23,1%), а также их сочетание (10; 38,5%), в меньшей степени были выявлены токсоплазма (2; 7,7%) и уреаплазма (1; 3,8%). В группе сравнения ВПГ был выявлен у 2 (40%) больных и сочетание ВПГ с ЦМВ у 3 (60%) больных из числа пациентов с ВУИ (рисунок 3.4.).

Таким образом, в основной группе исследования статистически достоверно чаще отмечались угроза прерывания беременности ($P < 0,005$), перенесенные острые респираторные вирусные инфекции ($P < 0,05$), асфиксия при родах ($P < 0,05$) и внутриутробное инфицирование плода ($P < 0,001$). Хотя достоверных различий в количестве матерей, страдающих анемией, в группах исследования не было, как упоминалось выше, отличия были в степени тяжести анемии. Так, в основной группе количество женщин с I степенью анемии было достоверно ниже ($P < 0,001$), в то время как количество женщин со II степенью достоверно выше ($P < 0,001$).

Из вышесказанного можно предположить, что защитные механизмы головного мозга, находившегося в условиях хронической гипоксии в антенатальном периоде, и подвергшегося острой гипоксии в интранатальном периоде «не справляются» с «наслаивающейся» инфекцией, что

обуславливает сенсбилизацию и в последующем извращенные, по типу аллергических, ответные реакции на инфекционные агенты.

В возникновении патологической электрической активности головного мозга решающее и немаловажное значение имеет наследственная отягощенность по эпилептическим синдромам. Нами изучен наследственный фон обследованных детей. Выявлено достоверное различие в наличии неблагоприятной наследственности в группах исследования, анализировалось наличие фебрильных припадков, эпилептических состояний и наличие «малых» эпилептических признаков – парасомнии, снохождение, сноговорение, ночные страхи, энурез, алкоголизм, психические расстройства и др.

Таблица 3.2.

Наследственная отягощенность больных по судорожным состояниям.

Фактор риска	I группа n=41	II группа n=38	ОШ
Фебрильные припадки у сибсов	21 (51,2%)***	6 (15,8%)	5,6
Фебрильные припадки у родителей	13 (31,7%)	7 (18,4%)	2,06
Фебрильные припадки у родственников	7 (17,1%)	8 (21,1%)	0,77
Эпилепсия у сибсов	15 (36,6%)*	3 (7,9%)	6,73
Эпилепсия у родителей	2 (4,88%)	1 (2,6%)	1,9
Эпилепсия у родственников	4 (14,6%)	2 (5,3%)	1,95
Малые эпилептические признаки у сибсов	16 (39,02%)*	7 (18,42%)	2,83
Малые эпилептические признаки у родителей	15 (36,6%)*	6 (15,8%)	3,08
Малые эпилептические признаки у родственников	6 (14,6%)	5 (13,2%)	1,13

Уровень значимости * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,002$; *** - $P < 0,001$

В формировании предрасположенности к эпилептическим состояниям имели достоверные значения фебрильные припадки у сибсов (21; 51,2%) детей I группы, эпилепсия у сибсов (15; 36,6%), «малые» эпилептические признаки у сибсов и родителей соответственно 39,02% и 36,6%. Соответственно были

высокими показателями относительного шанса фебрильных припадков у сибсов (5,6), эпилепсии у сибсов (6,73) относительно детей II группы, и менее значительными были цифры относительного шанса малых эпилептических приступов у сибсов (2,83) и у родителей (3,08).

Таким образом, в формировании эпилептического очага у больных наиболее весомое значение имеют перинатальные факторы риска – ВУИ плода, хроническая гипоксия плода, асфиксия новорожденного, перенесенные острые вирусные инфекции матери во время беременности, угроза выкидыша плода. Не исключено что, под маской ОРВИ протекают TORCH-инфекции, которые в свою очередь становятся фактором невынашивания плода и/или обуславливают повреждение головного мозга плода. В свою очередь, взаимодействие наследственной предрасположенности к нарушениям электрической активности головного и перинатальных неблагоприятных факторов обуславливает формирование эпилептического очага у больных под воздействием экзогенных факторов, в данном случае инфекционного агента.

3.2. Характер судорожных припадков в группах исследований

Выборка больных формировалась в различных периодах патологического процесса – 26 (32,9%) наблюдений в остром периоде, и 53 (67,1%) в восстановительном и резидуальном периодах воспалительного заболевания головного мозга. Анализ характера приступов и клинической картины заболевания в острый период был осуществлен согласно данным взятым из медицинской документации у ретроспективно обследованных больных. Дебют заболевания в основной группе приходился в преобладающих случаях на возраст до 1 года (60,98%), на 1-3 года в 29,27% и на возраст 4-6 лет в (9,76%) случаях. Средний возраст дебюта заболевания в основной группе составил $1,4 \pm 0,21$ года (рис 3.5.).

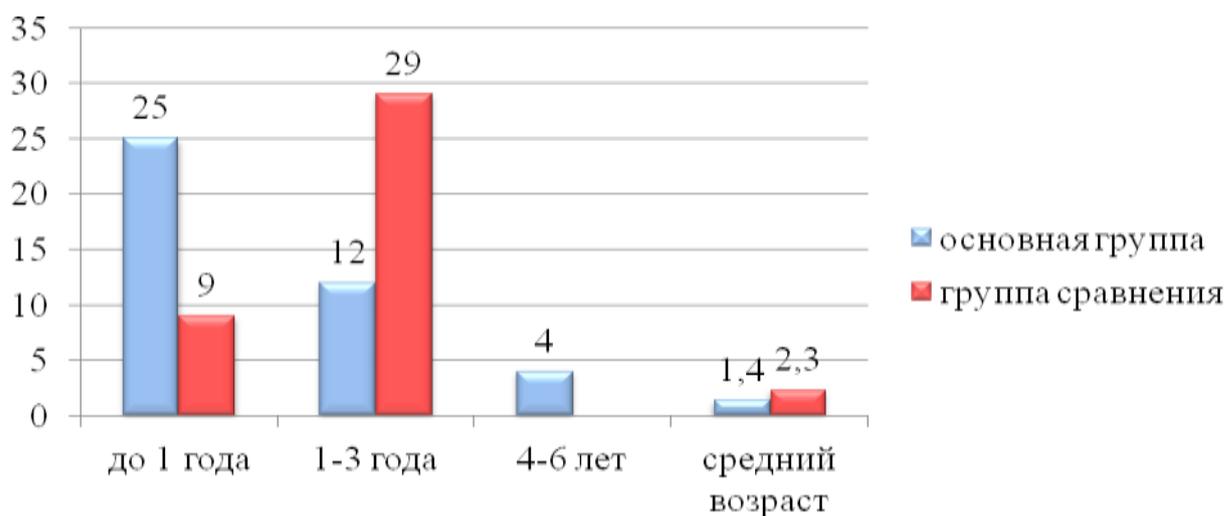


Рисунок. 3.5. **Возраст дебюта энцефалита.**

В группе сравнения острый период заболевания приходился на возраст от 4-х месяцев до 6 лет, 9 (23,7%) из них были в возрасте до 1 года, остальные 29 (76,3%) старше 1 года. Средний возраст больных группы сравнения составил $2,4 \pm 0,3$ года, то есть возраст дебюта заболевания в данной группе был несколько выше (рис.3.5.).

Одним из основных критериев, свидетельствующих о вовлечение в патологический процесс головного мозга, являются стойкие очаговые неврологические симптомы. Клиническая картина заболевания инициировалась симптомами основного заболевания, на фоне которого развился энцефалит. Неврологическая симптоматика проявлялась общемозговыми, менингеальными, очаговыми, общеинфекционными симптомами.

Степень нарушения сознания в известной мере отражает тяжесть заболевания. Она варьировала в широких пределах от делириозного до коматозного состояния. У 32 (78%) больных основной группы нарушения сознания начинались делириозным синдромом, у 9 (22%) патологической сонливостью, из них в последующем у 12 (29%) развилось коматозное состояние. В 14 (36,8%) случаях у детей группы сравнения наблюдался делирий, в 17 (44,7%) случаях сопорозное состояние, в 7 (18,4%) случаях

сомнолencia, в данной группе у 11 (28,9%) больных развилась в последующем кома.

Очаговая неврологическая симптоматика проявлялась нарушениями функций черепно-мозговых нервов, нарушениями в двигательной и чувствительной сфере, высшими корковыми нарушениями.

Со стороны черепно-мозговых нервов у больных основной группы отмечались сходящееся косоглазие в 14 (34,1%) случаях, расходящееся косоглазие в 6 (14,6%) случаях, центральный парез лицевого нерва во всех случаях наблюдений, центральный парез подъязычного нерва в 38 (92,7%) случаях. В двигательной сфере преобладали пирамидные нарушения в виде гемипареза в 8 (19,5%) случаях, тетрапареза в 33 (80%) случаях. Соответственно у больных наблюдались и другие признаки центрального паралича – повышение сухожильных рефлексов, снижение поверхностных рефлексов во всех случаях. Экстрапирамидная симптоматика проявлялась миоклоническими гиперкинезами в 6 (14,6%) случаях.

Таблица 3.3.

Клинико-неврологическая характеристика обследованных больных в остром периоде энцефалитов

Симптомы	I группа n=41	II группа n=38
Черепно-мозговые нервы		
- strabismus convergens	14 (34,1%)	11 (28,9%)
- strabismus divergens	6 (14,6%)	9 (23,7%)
- центральный парез VII пары	41 (100%)	36 (94,7%)
- центральный парез XII пары	38 (92,7%)	37 (97,4%)
Пирамидные нарушения		
Гемипарез	8 (19,5%)	10 (26,3%)
Тетрапарез	33 (80%)	28 (73,7%)
Гиперрефлексия сухожильных рефлексов	41 (100%)	38 (100%)

Патологические рефлексy	38 (92,7%)	37 (97,4%)
Экстрапирамидные нарушения	3 (7,3%)	2 (5,3%)
Судорожные припадки		
- генерализованные	26 (63,4%)	23 (60,5%)
- парциальные со вторичной генерализацией	15 (36,6%)	5 (13,2%)

У детей группы сравнения клиническая картина неврологического дефицита была схожей, и наблюдалась центральная недостаточность лицевого и подъязычного нервов в 36 (94,7%) и 37 (97,4%) случаях соответственно, нарушения функций глазодвигательных мышц в виде сходящегося и расходящегося косоглазия в 11 (28,9%) и 9 (23,7%) случаях соответственно. Спастический гемипарез отмечался у 10 (26,3%) больных, спастический тетрапарез у 28 (73,7%) больных, гиперрефлексия сухожильных рефлексов отмечалась во всех случаях наблюдений, патологические рефлексy в 37 (97,4%) случаях. Экстрапирамидные расстройства в виде гиперкинезов в 2 (5,3%) случаев.

Анализируя в целом клиническую картину острого периода энцефалита, следует отметить, что судороги являются одним из симптомов энцефалитов. Эпилептические приступы в клинической картине острого периода энцефалитов определялись в большинстве случаев (69; 87,3%) в группах исследования. Но в основной группе характер эпилептических приступов отличался полиморфизмом, генерализованные припадки отмечались в 15 (36,6%) случаях, генерализованные припадки с фокальным компонентом в 26 (63,4%) случаях. В группе сравнения генерализованные припадки отмечались в 23 (60,5%) и генерализованные припадки с фокальным компонентом в 5 (13,2%) наблюдениях (рис.3.6.).

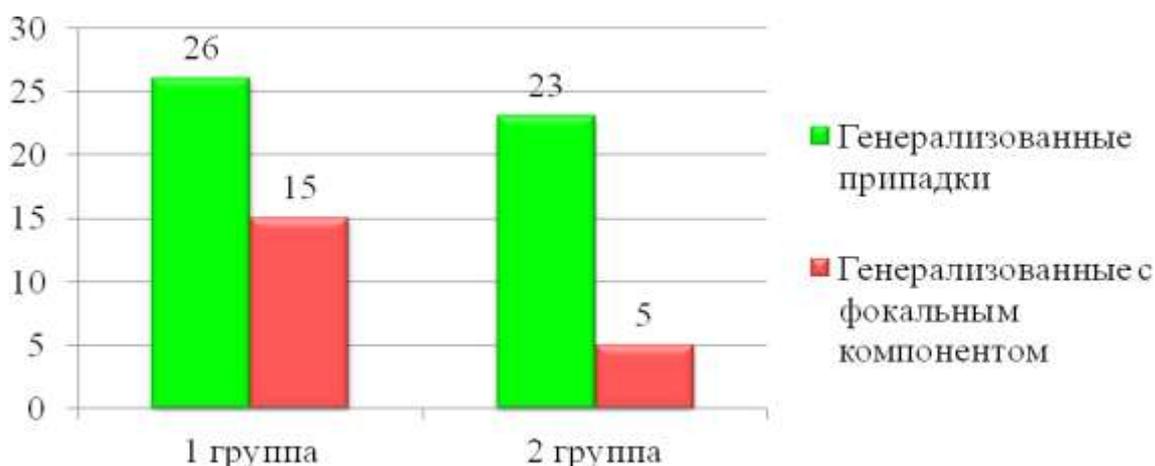


Рисунок 3.6. Характер приступов у детей групп исследования.

В остром периоде заболевания, в основной группе, генерализованные судорожные приступы были тонико-клонического (6; 14,6%), тонического (3; 7,3%), клонического (2; 4,9%), миоклонического характера (2; 4,9%). Инфантильные спазмы имели место в (2; 4,9%) случаях.



Рисунок 3.7. Типы генерализованных судорожных приступов в острый период болезни.

В группе сравнения преобладали тонико-клонические судороги (14; 60,9%), и несколько меньшее количество тонических (6; 26,1%) и клонических приступов (3; 13%) (рис.3.7.).

Парциальные припадки со вторичной генерализацией в основной группе характеризовались наличием моторного фокального компонента – адверсивного (12; 29,3%), оперкулярного (9; 21,9%), «джексоновского марша» (5; 12,2%), с последующей трансформацией в генерализованные тонические припадки. В группе сравнения отмечалась аналогичная картина – адверсивный компонент присутствовал в 3 (60%) случаях, оперкулярный компонент в 2 (40%) случаях.

Судорожные припадки в основной группе носили повторный характер, причем у 5 (12,2%) из них вплоть до эпилептического статуса. Следует отметить, что у 17 (41,5%) больных основной группы судорожные припадки были первым симптомом заболевания, и в последующем присоединились очаговые неврологические симптомы. У детей группы сравнения судорожные припадки были однократными в 21 (75%) случае и повторными в 7 (25%) случаях.

Тяжесть судорожных припадков в остром периоде заболевания мы могли оценить только у 26 проспективно обследованных больных, которые нами наблюдались в динамике. Так, согласно NHS3 шкале тяжести судорожных припадков суммарная оценка у детей основной группы составила $18,25 \pm 0,41$ балл и у детей группы сравнения $15,4 \pm 0,26$ баллов ($P < 0,001$). Достоверных различий тяжести судорог в зависимости от типа (генерализованных или парциальных со вторичной генерализацией) припадков в обеих группах выявлено не было. Частота и тяжесть эпилептических припадков коррелировала с тяжестью заболевания.

В восстановительном и резидуальном периодах заболевания у детей основной группы судорожные припадки носили генерализованный характер в 11 (26,8%) случае, парциальный со вторичной генерализацией в 18 (43,9%) случаях, сложные парциальные припадки в 5 (12,2%) случаях и парциальный характер в 7 (17,1%) наблюдениях (рис.3.8.).



Рисунок 3.8. Характер приступов у детей основной группы в восстановительном и резидуальном периодах заболевания.

Отмечались следующие типы генерализованных приступов: миоклонические приступы в 2 (18,2%) случаях, атонические приступы в 3 (27,3%) случаях, изолированные тонические приступы в 2 (18,2%) случаях, тонико-клонические приступы в 2 (18,2%) случаях и инфантильные спазмы в 2 (18,2%) случаях (рис. 3.9.).

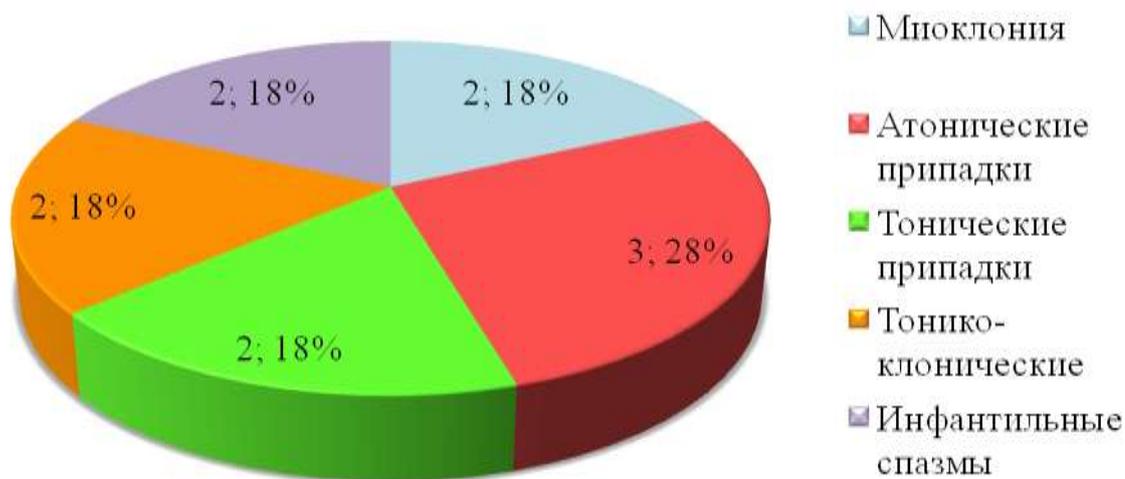


Рисунок 3.9. Характер генерализованных судорожных приступов у детей основной группы в восстановительном и резидуальном периодах.

Теоретически при симптоматических эпилепсиях должны превалировать парциальные, вторично-генерализованные припадки. Наличие первично генерализованных припадков можно объяснить тем, что возраст детей не позволяет визуально определить другие парциальные компоненты (сенсорные, афатические, аффективные, когнитивные и т.д.) кроме как двигательных, наличие этих компонентов можно установить на ЭЭГ в момент припадка. Кроме того, наследственная отягощенность пациентов по эпилептическим состояниям позволяет делать предположения, что энцефалиты как бы инициировали появление первично-генерализованных форм припадков.

Таким образом, в остром периоде заболевания у детей основной группы и группы сравнения преобладали генерализованные припадки, в то же самое время количество детей генерализованных припадков с фокальным компонентом достоверно ($P < 0,05$) было больше в основной группе.

Наличие весомых перинатальных факторов риска в анамнезе больных – ВУИ, инфекционные заболевания матери во время беременности, а также неблагоприятное завершение предыдущих беременностей (мертворождение, выкидыши) и патология рассматриваемой беременности сподвигло нас на поиск причин этих различий. С этой целью нами проанализировано содержание в крови IgM к ВПГ и ЦМВ, а также IgG к ВПГ и ЦМВ.

Иммуноферментный анализ сыворотки крови на содержание IgM к ВПГ и ЦМВ, свидетельствующего об остром процессе и IgG к ВПГ и ЦМВ, свидетельствующего о хронизации процесса, показало нарастание этих цифр в основной группе.

Так, в основной группе титр IgM к ВПГ возрос по отношению к нормальным показателям более чем десятки раз у 9 (21,9%) больных и титр IgM к ЦМВ у 8 (19,5%) пациентов, средние показатели составили соответственно $1,72 \pm 0,03$ ед. и $1,94 \pm 0,05$ ед. У остальных больных титры антител были в пределах нормальных величин (0,4 ед). Практически у всех больных основной группы наблюдалось повышение титра IgG ВПГ, и в

среднем этот показатель составил $2,52 \pm 0,05$ ед. Повышение титра IgG ЦМВ наблюдалось у 15 (36,6%) больных. У больных группы сравнения эти показатели не превышали предельных величин нормы (0,3ед.) и в среднем составили IgM ВПГ $0,25 \pm 0,005$ ед., IgM ЦМВ $0,26 \pm 0,006$ ед., IgG ВПГ $0,2 \pm 0,002$ ед., IgG ЦМВ $0,11 \pm 0,001$ ед., что достоверно ниже показателей основной группы (табл.3.4).

Таблица 3.4.

Титры антител к ВПГ и ЦМВ

	I группа	II группа
IgM ВПГ	$0,37 \pm 0,13$	$0,25 \pm 0,005$
IgM ЦМВ	$0,38 \pm 0,13$	$0,26 \pm 0,006$
IgG ВПГ	$2,52 \pm 0,05^{***}$	$0,2 \pm 0,002$
IgG ЦМВ	$0,87 \pm 0,19^{***}$	$0,11 \pm 0,001$

Уровень значимости *** - $P < 0,001$

Таким образом, достоверное повышение титра антител фракции IgG к ВПГ и ЦМВ свидетельствует о латентном течении инфекции, которая как бы подготавливает «почву» для патологического электрогенеза нейронами головного мозга.

3.3. Результаты нейрофизиологических и нейровизуализационных исследований

Эксперты ВОЗ определяют эпилепсию у человека как хроническое заболевание головного мозга или как болезненное состояние, имеющее в различных случаях различную этиологию и характеризующуюся повторными припадками, вызываемыми различными механизмами. Согласно этому определению главным клиническим проявлением эпилепсии являются спонтанные, повторно развертывающиеся эпилептические припадки. Среди механизмов развертывания эпилептических приступов наиболее изученным является гиперсинхронный, чрезмерный разряд нейронных популяций, охватывающий одну или несколько функциональных систем мозга, либо

распространяющийся на весь мозг, а также на нейромышечную и нейровисцеральную периферию [43]. В течение нескольких последних десятилетий наиболее адекватной и доступной методикой регистрации “чрезмерных нейронных разрядов” зарекомендовала себя ЭЭГ, которая характеризуется у больных эпилепсией специфическими графоэлементами – “пиками” и комплексами “пик-волна”. Для обозначения начальных этапов эпилептогенеза, и ранних проявлений эпилепсии исследователи использовали различные термины, например, “скрытая”, “латентная”, “маскированная” эпилепсия и др. Латентный период эпилепсии выделяли Н.В. Поповиченко и С.Д. Расин (1977) и исчисляли его с момента воздействия первичного патогенного фактора до первого эпилептического припадка. По данным авторов продолжительность этого периода колебалась от нескольких месяцев до нескольких лет. D. Schmidt (1984) считал “латентной” эпилепсией все наблюдения, в которых типичные эпилептические ЭЭГ изменения регистрировались у клинически здоровых лиц. A. Metthes (1984) называл подобные случаи “биоэлектрической” эпилепсией. “Скрытую” эпилепсию выделяли П.А. Наджаров и Н.С. Шумский (1960), а H.D. Peterman и Ch. Grubler (1971) использовали термин “маскированная” эпилепсия для обозначения неэпилептических церебральных пароксизмов у детей, сопровождающихся специфическими для эпилепсии изменениями ЭЭГ.

Всем больным проводилась стандартная запись ЭЭГ с последующим анализом, данные интерпретировались согласно Кливлендской классификации ЭЭГ. Проспективно обследованным 26 больным ЭЭГ проводилась в динамике, как в острый период, так и в восстановительный период болезни. 53 ретроспективным больным проводилась ЭЭГ только в более поздние стадии болезни.

По характеру изменений основных нейрофизиологических параметров ЭЭГ нами получены следующие данные. У больных основной группы в остром периоде в 5 (41,6%) случаях наблюдений зарегистрированы

выраженные общемозговые изменения биоэлектрической активности головного мозга с заинтересованностью глубинных медиобазальных отделов полушарий, с наличием признаков фокальной эпилептиформной активности и вторичной билатеральной синхронизацией или генерализацией, при этом в большом количестве регистрировались θ - и Δ -колебания, указывающие на снижение функциональной активности головного мозга. Резкое угнетение биоэлектрической активности (БЭА) головного мозга наблюдалось у 1 (8,3%) больного с глубоким нарушением сознания. У 7 (58,3%) больных с генерализованными судорожными припадками на ЭЭГ регистрировалась билатеральная синхронная полиспайк активность частотой в среднем $23,2 \pm 0,24$ Гц, из них с последующими появлением медленноволновой активности в 2 (16,7%) случаях наблюдений. Из 4 больных с генерализованными припадками с фокальным компонентом у 2 (16,7%) отмечалось региональное замедление фоновой активности в виде локальной высокоамплитудной медленноволновой активности. У остальных 2 (16,7%) больных регистрировалась локальная эпилептиформная «пик-волновая» активность.

В группе сравнения у больных с генерализованными припадками в остром периоде отмечалось резкое угнетение БЭА активности головного мозга в 2 (14,3%) случаях. Эпилептиформная диффузная пик-волновая активность регистрировалась у 8 (57,1%) больных. У 4 больных с генерализованными припадками с фокальным компонентом отмечались комплексы пик-медленная волна преимущественно в теменно-височных (3; 21,4%) и лобно-теменных отделах головного мозга.

Следует отметить, что у большинства больных электроэнцефалограмма снималась непосредственно после припадков, что несколько искажает ЭЭГ картину и несколько теряется объективность метода.

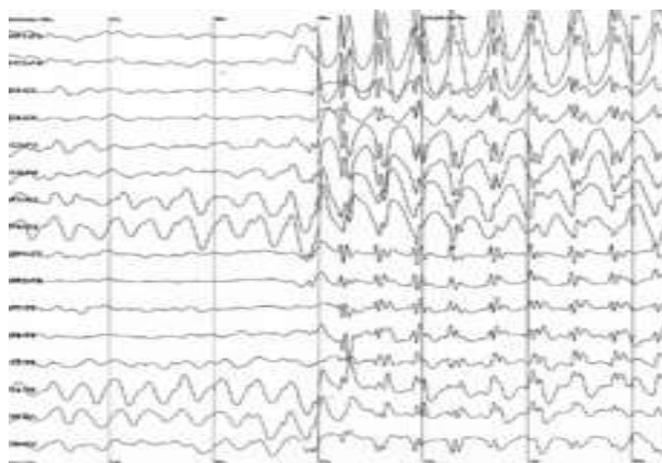


Рисунок 3.10. Эпилептиформная пик-волновая активность в правом полушарии головного мозга с преимущественной локализацией в теменно-височных, лобно-теменных отделах головного мозга.

В восстановительном и резидуальных периодах болезни у больных группы сравнения в 23 (60,5%) случаях наблюдений отмечены легкие изменения биоэлектрической активности с признаками дисфункции, преимущественно неспецифических срединных структур мозга без фокальных изменений и пароксизмальной активности, при этом из них у 7 (18,4%) на ЭЭГ локально зарегистрированы условно патологические паттерны в виде медленно волновой активности и межполушарная асимметрия у 3 (7,9%) больных.

У 15 (39,5%) больных отмечены умеренные общемозговые изменения биоэлектрической активности, из них у 3 (7,9%) наблюдались нарушения формирования основных фаз сна.



Рисунок 3.11. Умеренные общемозговые изменения БЭА головного мозга с нарушением пространственного распределения основного ритма.

У больных основной группы ЭЭГ картина соответствовала типам припадков. При первично генерализованных припадках (11; 26,8%) на ЭЭГ наблюдалась диффузная эпилептиформная активность в виде высокоамплитудных полипик-волн (3; 27,3%), комплекса острых-медленных волн (2; 18,2%), гипсаритмии (2; 18,2%), билатерально-синхронных вспышек острых волн (4; 36,4%).

У 7 (17,1%) больных с парциальными припадками наблюдались комплексы спайк-волна в лобных отведениях на контрлатеральном (адверсивным) судорогам стороне в 3 (42,9%) случаях, в 4 (57,1%) случаях с «джексоновским маршем» эпилептиформная активность отмечалась в лобно-центральной области.

У 5 (12,2%) больных со сложными парциальными припадками (с автоматизмами) отмечались умеренные изменения БЭА с высокоамплитудными θ -волнами на стороне противоположной судорогам в моторной зоне коры головного мозга, с зеркальным распространением на унилатеральное полушарие.

Таблица 3.5.

Изменения на ЭЭГ у больных групп исследования.

	Острый период		Восстановительный период	
	I группа n=12	II группа n=14	I группа n=41	II группа n=38
Билатерально-синхронная спайк-волновая активность			6 (14,6%)	
Высокоамплитудная полипик-волновая активность	7 (58,3%)		2 (4,9%)	
Комплексы острая-медленная			12	

волна			(29,3%)	
Диффузные вспышки острых высокоамплитудных волн		2 (14,3%)	10 (24,4%)	
Локальная высокоамплитудная медленноволновая активность	2 (16,7%)			
Вспышки пик-медленных волн		4 (28,6%)	8 (19,5%)	
Вспышки полиморфных θ -волн			2 (4,9%)	
Медленноволновая активность	3 (25%)	8 (57,1%)		7 (18,4%)
Межполушарная асимметрия				3 (7,9%)
Низкоамплитудный дезорганизованный θ -ритм и высокочастотный β -ритм ареактивного характера				28 (73,7%)
Из них угнетение БЭА ГМ	1 (8%)	2 (14,3%)		

У 18 (43,9%) больных с парциальными припадками со вторичной генерализацией отмечались билатерально-синхронные θ -волны (7; 38,9%), эпилептиформная островолновая активность в нижневисочной области (8; 44,5%), спайк-волновая активность в лобно-теменной области (3; 16,7%).

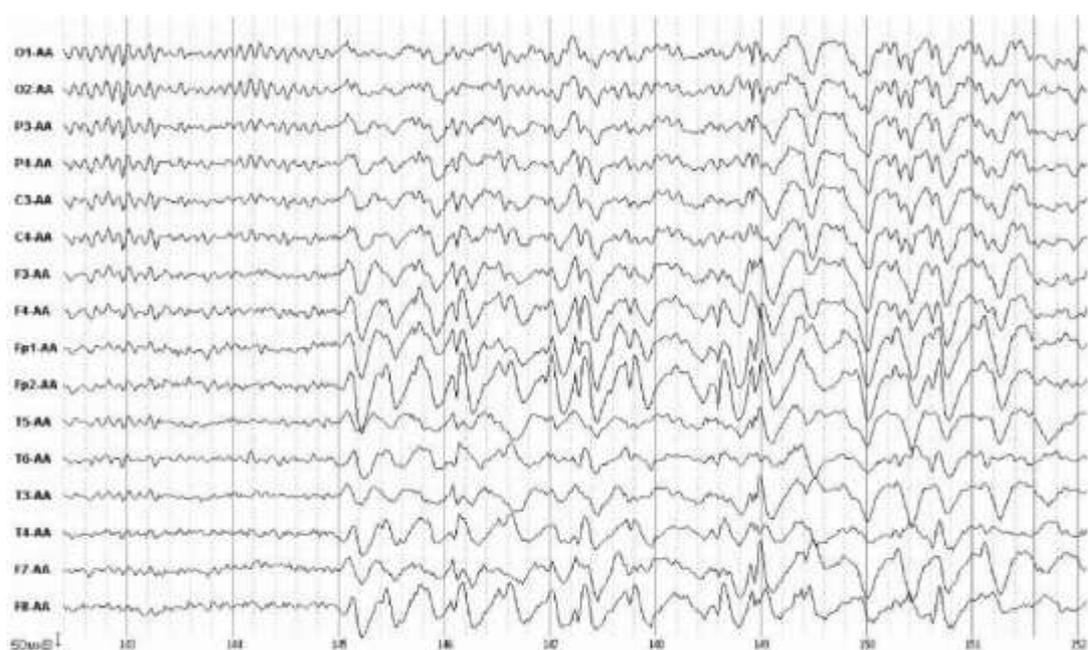


Рисунок 3.12. Умеренные изменениями БЭА с высокоамплитудными θ -волнами на стороне противоположной

судорогам в моторной зоне коры головного мозга, с зеркальным распространением на унилатеральное полушарие.

Таким образом, у больных с энцефалитами в остром периоде заболевания преобладают генерализованные припадки, обусловленные, отеком головного мозга, наличие фокального компонента можно объяснить неравномерностью отека головного мозга в целом и непосредственным повреждающим действием реактивированной латентной инфекции ВПГ и ЦМВ у детей основной группы ($P < 0,001$).

С целью аргументировать вышеизложенное высказывание мы провели МРТ головного мозга детям основной группы и группы сравнения.

В последние два десятилетия XX века появились новые и весьма информативные методы диагностики или визуализации структур головного мозга, которые совершили настоящий переворот в медицине. Это компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), однопротонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT) и позитронно-эмиссионная томография (PET). Особенно большое значение эти методы приобретают в связи с развитием прецизионной хирургии фокальной эпилепсии, так как позволяют очень точно локализовать эпилептогенную зону в головном мозге. Среди этих методов ведущая роль, несомненно, принадлежит МРТ.

Согласно рекомендациям Международной Лиги против Эпилепсии (ILAE) КТ выбирается для пациентов с эпилепсией только при невозможности проведения МРТ. Только в 50% случаев КТ выявляет структурные изменения в мозге при эпилепсии. При негативном результате КТ не исключается необходимость проведения МРТ (рекомендации ILAE). Таким образом, МРТ является в настоящее время методом выбора при диагностике эпилепсии. Преимуществом метода является отсутствие ионизирующего излучения, более высокая чувствительность и

специфичность по сравнению с КТ, возможность многоплоскостной томографии мозга, высокое контрастное разрешение для мягких тканей [2].

Магнитно-резонансная томография проведена 26 больным в остром периоде, и 23 больным в восстановительном и резидуальном периодах заболевания.

У 12 больных детей основной группы в остром периоде заболевания на МРТ выявлены признаки диффузного отека головного мозга в 7 (58,3%) случаях. Признаки отека головного мозга проявлялись расширением боковых желудочков и субарахноидального пространства. Из этого количества больных у 3 (25%) наблюдалось вовлечение в процесс белого вещества головного мозга – демиелинизация перивентрикулярных и субкортикальных областей. У 5 (41,7%) больных с генерализованными припадками с фокальным компонентом определялись в области коры головного участка пониженной плотности в лобно-теменных отделах коры головного мозга билатерально у 1 (8,3%) больного, у 4 (33,3%) в височной доле, причем из них у 1 (8,3%) билатерально и у 3 (25%) больных унилатерально. У 6 (50%) больных выявлены кальцификаты в области подкорковых ганглиев, свидетельствующих о перенесенной ВУИ.

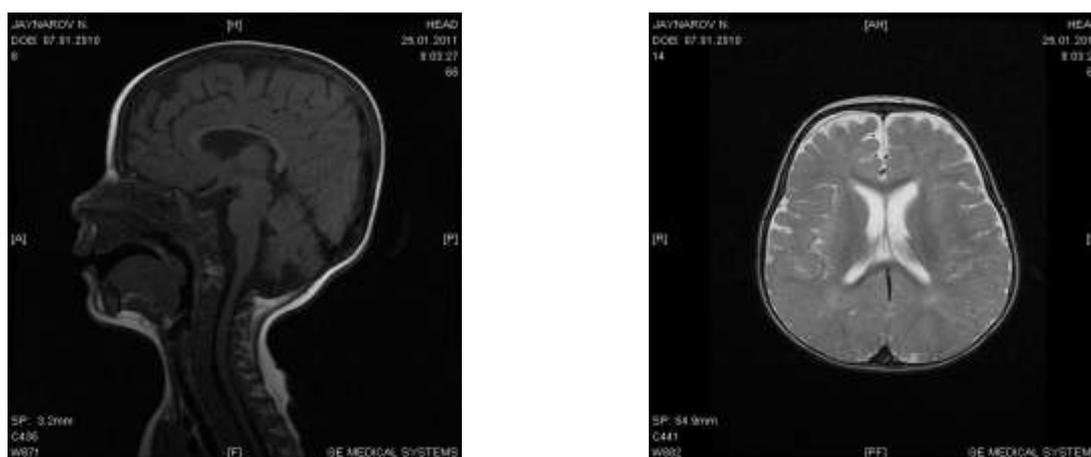


Рисунок 3.13. Атрофия теменно-височных отделов головного мозга

У 10 (71,4%) больных с генерализованными припадками группы сравнения на МРТ очаговых изменений не выявлено, изменения носили

скорее диффузный характер и свидетельствовали об отеке головного мозга. У 4 (28,6%) пациентов с фокальными компонентами генерализованных припадков, отмечались признаки локального отека головного мозга, проявляющиеся снижением плотности вещества головного мозга локально и смещением срединных структур контрлатерально, асимметрией боковых желудочков.

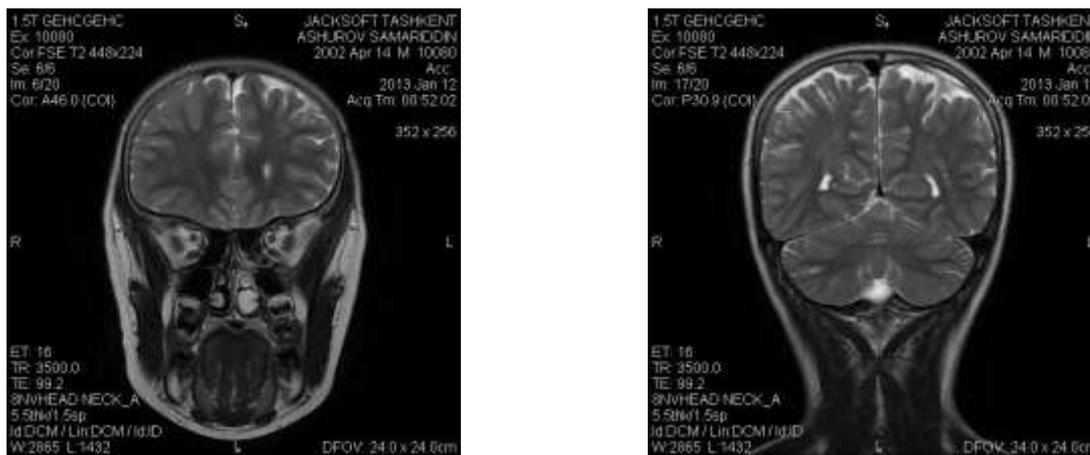


Рисунок 3.14. Атрофия лобно-теменных отделов головного мозга

В восстановительном и резидуальном периодах заболевания у детей основной группы структурные изменения на МРТ трансформировали в атрофию головного мозга, преимущественно лобно-теменно-височных долей, в 5 (41,7%) случаях, более локальная атрофия коры головного мозга в 8 (66,6%) случаях, из них у 4 (33,3%) атрофия височной доли, у 2 (16,6%) атрофия теменной доли (парциальные припадки типа «джексоновского марша») и у 2 (16,6%) атрофия лобной коры головного мозга (парциальные припадки со вторичной генерализацией припадки адверсивного и оперкулярного характера). Поствоспалительные кисты выявлены у 6 (50%) пациентов, которые преимущественно локализовались в лобно-теменных (4; 33,3%) и височно-теменных долях (2; 16,7%). У 4 (33,3%) из этих пациентов тип припадков носил парциальный характер с моторным компонентом и у 2

(16,7%) пациентов с локализацией кист височно-теменных отделах отмечались сложные парциальные припадки со вторичной генерализацией.

У 11 больных группы сравнения грубых структурных изменений не выявлено, отмечалась лишь симметричная легкая корковая атрофия лобно-теменных отделов головного мозга.

Таким образом, при анализе данных томографии в остром периоде изменения были выявлены во всех случаях, от диффузных неспецифических воспалительных изменений в виде отека до локальных деструктивных изменений в коре головного мозга и демиелинизацией перивентрикулярного белого вещества. Характер изменений в группах исследования отличается. В основной группе с высоким титром IgG к ВПГ и ЦМВ структурные изменения носят более грубый характер с последующим формированием поствоспалительных кист и грубых локальных атрофических явлений. В то время как в группе сравнения преобладают диффузные изменения в виде отека головного мозга в остром периоде и атрофией коры головного мозга в восстановительном и резидуальном периодах.

Вывод к III главе

Изучение факторов риска формирования эпилептических состояний у детей раннего возраста позволило сделать вывод, что неблагоприятные факторы в антенатальном, перинатальном и постнатальном периодах оказывают существенное влияние на возникновение эпилептических приступов. При этом у больных с симптоматической эпилепсией статистически достоверно чаще отмечается угроза прерывания беременности ($P < 0,005$), перенесенные острые респираторные вирусные инфекции ($P < 0,05$), асфиксия при родах ($P < 0,05$) и внутриутробное инфицирование плода ($P < 0,001$), степень тяжести анемии у матери во время беременности

($P < 0,001$). Наибольшее значение имеет и генетическая отягощённость по эпилепсии, особенно, в первой степени родства, таких как фебрильные припадки у сибсов ($P < 0,001$), эпилепсия у сибсов ($P < 0,002$) и малые эпилептические приступы у сибсов и родителей ($P < 0,05$). В свою очередь, взаимодействие наследственной предрасположенности к нарушениям электрической активности головного и перинатальных неблагоприятных обуславливает формирование эпилептического очага у больных под воздействием экзогенных факторов, в данном случае инфекционного агента. Достоверное повышение титра антител фракции IgG к ВПГ и ЦМВ свидетельствует об обострении латентной инфекции, у больных с симптоматической эпилепсией, которая как бы подготавливает «почву» для патологического электрогенеза нейронами головного мозга. Это подтверждает точку зрения, что эпилепсия является полигенно-наследуемым заболеванием, и по наследству передаётся тип реагирования пароксизмальным разрядом в ответ на воздействие эндогенных либо экзогенных факторов.

При анализе данных электроэнцефалографического обследования и методов нейровизуализации, более неблагоприятно выглядят в прогностическом отношении дети основной группы, так как у них достоверно чаще обнаруживаются патологические изменения на ЭЭГ, включая эпилептические паттерны, а также патологические изменения при нейровизуализации (МРТ головного мозга). По данным нейрофизиологического исследования, у пациентов с неблагоприятным течением эпилепсии патологическую активность на ЭЭГ удастся обнаружить в 100% случаев, и более часто она представлена региональной эпилептиформной активностью.

Патологические изменения на МРТ головного мозга (включающие корково-подкорковую и локальную атрофию, кисты, очаги пониженной и повышенной плотности, кальцинаты) чаще выявлялись у пациентов основной группы, что подтверждает роль выявленных при нейровизуализации очаговых структурных изменений мозга в инициации и распространении

эпилептического потенциала, которые ухудшают прогноз заболевания. В прогностическом отношении более благоприятным явились диффузные невыраженные атрофические изменения на МРТ, и наличие первично генерализованных эпилептических паттернов на ЭЭГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпилепсия – одно из самых частых заболеваний нервной системы у детей, которое занимает третье место в структуре болезней нервной системы. Эпилепсия представляет собой хроническое заболевание головного мозга, характеризующееся повторными непровоцируемыми приступами нарушений двигательных, чувствительных, мыслительных или психических функций, возникающих вследствие чрезмерных нейронных разрядов [8]. Частота эпилепсии в популяции высока и достигает 0,5 - 0,75%, а среди детского населения - до 1%. У 70% пациентов эпилепсия дебютирует в детском возрасте и считается одним из основных заболеваний в педиатрической неврологии [2,3]. Согласно данным ВОЗ за последнее десятилетие отмечается рост инфекционных заболеваний нервной системы, в том числе энцефалитов и менингитов [14], на долю детского населения приходится 75% данной патологии.

Анализируя в целом клиническую картину острого периода энцефалита, следует отметить, что судороги являются одним из симптомов заболевания. Развитие эпилептических приступов и их характер не являются нозологически специфическими и могут наблюдаться не только при энцефалитах вирусной, но и бактериальной этиологии, при гнойных менингитах, абсцессах головного мозга [19]. Клинические особенности эпилептических припадков в остром периоде энцефалитов различной этиологии у детей недостаточно изучены до настоящего времени. Не изучен также прогноз трансформации эпилептических приступов в остром периоде острых энцефалитов в симптоматическую эпилепсию в последующем [34,51]. Раннее прогнозирование формирования эпилептического очага при острых воспалительных заболеваниях головного мозга и своевременное назначение адекватного лечения в соответствии с формой заболевания позволит предотвратить формирование устойчивой эпилептической системы и значительно улучшить прогноз.

Цель исследования. Определить особенности эпилептогенеза у детей при энцефалитах различной этиологии.

Эпилепсия, согласно одной из дефиниций, является полигенно наследуемым заболеванием, и по наследству передаётся тип реагирования пароксизмальным разрядом нейронов головного мозга на экзо- или эндогенное воздействие. Поэтому, изучение факторов риска и определение наиболее значимых из них, влияющих на возникновение патологической активности в нейронах головного мозга, является необходимым условием в прогнозировании течения заболевания. Большинство исследователей проведены изыскания именно в этом направлении, и результаты этих исследований в превалирующих случаях противоречивы. Результаты одних исследований позволили сделать вывод, что неблагоприятные факторы в антенатальном, перинатальном и постнатальном периодах не оказывают существенного влияния на возникновение эпилептических приступов, в то время как наибольшее значение имеет генетическая отягощённость по эпилепсии в первой степени родства по материнской линии [62].

Согласно результатам других исследований перинатальные факторы риска наряду с генетической отягощённостью имеют значительный вес в формировании эпилептического очага в головном мозге независимо от этиологии заболевания, результаты этих исследований были оформлены в виде компьютерной программы, позволяющей прогнозировать развитие эпилепсии в том или ином конкретном случае [16].

Соответственно схеме S. Spenser 1998 г. [48] первая категория характеризуется на макроуровне врожденным нарушением развития (дисгенезия), на микроуровне синаптической дезорганизацией, на функциональном уровне нейрональной сверхчувствительностью. Соответствующие изменения второй категории - приобретенные нарушения развития мозга, синаптическая реорганизация и нейрональная сверхчувствительность. Третья категория характеризуется на макроуровне последствиями экзогенного поражения - посттравматическими,

поствоспалительными и др., на микроуровне нарушениями в системе капилляр-нейроцит-глиоцит с развитием фокальной ишемии, на функциональном уровне превалированием возбуждения или дефицитом ингибирования.

Наши результаты наблюдения пациентов в остром, восстановительном и резидуальном периодах заболевания показали, что в группе с симптоматической эпилепсией статистически достоверно чаще отмечались угроза прерывания беременности ($P < 0,005$), перенесенные острые респираторные вирусные инфекции ($P < 0,05$), асфиксия при родах ($P < 0,05$) и внутриутробное инфицирование плода ($P < 0,001$). Хотя достоверных различий в количестве матерей, страдающих анемией, в группах исследования не было, как упоминалось выше, отличия были в степени тяжести анемии. Так, в основной группе количество женщин с I степенью анемии было достоверно ниже ($P < 0,001$), в то время как количество женщин со II степенью достоверно выше ($P < 0,001$).

Наибольшее значение имеет и генетическая отягощённость по эпилепсии, особенно, в первой степени родства, таких как фебрильные припадки у сибсов ($P < 0,001$), эпилепсия у сибсов ($P < 0,002$) и «малые эпилептические» (парасомнии, снохождение, сноговорение, ночные страхи, энурез, алкоголизм, психические расстройства и др.) у сибсов и родителей ($P < 0,05$). Соответственно были высокими показатели относительного шанса фебрильных припадков у сибсов (5,6), эпилепсии у сибсов (6,73) относительно детей II группы, и менее значительными были цифры относительного шанса малых эпилептических признаков у сибсов (2,83) и у родителей (3,08). В свою очередь, взаимодействие наследственной предрасположенности к нарушениям электрической активности головного и перинатальных неблагоприятий обуславливает формирование эпилептического очага у больных под воздействием экзогенных факторов, в данном случае инфекционного агента.

Дебют заболевания в основной группе приходился в преобладающих случаях на возраст до 1 года (60,98%), на 1-3 года в 29,27% и на возраст 4-6 лет в (9,76%) случаях. Средний возраст дебюта заболевания в основной группе заболевания составил $1,4 \pm 0,21$ года. В группе сравнения острый период заболевания приходился на возраст от 4-х месяцев до 6 лет, 9 (23,7%) из них были в возрасте до 1 года, остальные 29 (76,3%) старше 1 года. Средний возраст больных группы сравнения составил $2,4 \pm 0,3$ года, то есть возраст дебюта заболевания в данной группе был несколько выше. Одним из основных критериев, свидетельствующих о вовлечение в патологический процесс головного мозга, являются стойкие очаговые неврологические симптомы. Клиническая картина заболевания инициировалась симптомами основного заболевания, на фоне которого развился энцефалит. Анализируя в целом клиническую картину острого периода энцефалита, следует отметить, что судороги являются одним из симптомов энцефалитов. Эпилептические приступы в клинической картине острого периода энцефалитов определялись в большинстве случаев (69; 87,3%) в группах исследования. Но в основной группе характер эпилептических приступов отличался полиморфизмом, генерализованные припадки отмечались в 15 (36,6%) случаях, генерализованные припадки с фокальным компонентом в 26 (63,4%) случаях. В группе сравнения генерализованные припадки отмечались в 23 (60,5%) и генерализованные припадки с фокальным компонентом в 5 (13,2%) наблюдениях. В остром периоде заболевания, в основной группе, генерализованные судорожные припадки были тонико-клонического (6; 23,1%), тонического (3; 11,5%), клонического (2; 7,7%), миоклонического характера (2; 7,7%). Инфантильные спазмы имели место в (2; 7,7%) случаях. В группе сравнения преобладали тонико-клонические судороги (14; 60,9%), и несколько меньшее количество тонических (6; 26,1%) и клонических припадков (3; 13%). Парциальные припадки со вторичной генерализацией в основной группе характеризовались наличием моторного фокального компонента – адверсивного (12; 80%), оперкулярного (9; 60%),

«джексоновского марша» (5; 33,3%), с последующей трансформацией в генерализованные тонические припадки. В группе сравнения отмечалась аналогичная картина – адверсивный компонент присутствовал в 3 (60%) случаях, оперкулярный компонент в 2 (40%) случаях.

Судорожные припадки в основной группе носили повторный характер, причем у 5 (12,2%) больных вплоть до эпилептического статуса. Следует отметить, что у 17 (41,5%) больных основной группы судорожные припадки были первым симптомом заболевания, и в последующем присоединились очаговые неврологические симптомы. У детей группы сравнения судорожные припадки были однократными в 21 (75%) случае и повторными в 7 (25%) случаях. По мнению Карлова В.А. при симптоматических эпилепсиях необязательно наличие парциального компонента. В наших исследованиях в восстановительном и резидуальном периодах заболевания у детей основной группы судорожные припадки носили генерализованный характер в 11 (26,8%) случае, парциальный со вторичной генерализацией в 18 (43,9%) случаях, сложные парциальные припадки в 5 (12,2%) случаях и парциальный характер в 7 (17,1%) наблюдениях. Отмечались следующие типы генерализованных припадков: миоклонические припадки в 2 (18,2%) случаях, атонические припадки в 3 (27,3%) случаях, изолированные тонические припадки в 2 (18,2%) случаях, тонико-клонические припадки в 2 (18,2%) случаях и инфантильные спазмы в 2 (18,2%) случаях. Наличие весомых перинатальных факторов риска в анамнезе больных – ВУИ, инфекционные заболевания матери во время беременности, а также неблагоприятное завершение предыдущих беременностей (мертворождение, выкидыши) и патология рассматриваемой беременности сподвигло нас на поиск причин этих различий. С этой целью нами проанализировано содержание в крови IgM к ВПГ и ЦМВ, а также IgG к ВПГ и ЦМВ.

Иммуноферментный анализ сыворотки крови на содержание IgM к ВПГ и ЦМВ, свидетельствующего об остром процессе и IgG к ВПГ и ЦМВ,

свидетельствующего о хронизации процесса, показало нарастание этих цифр в основной группе.

Так, в основной группе титр IgM к ВПГ возрос по отношению к нормальным показателям более чем десятки раз у 9 (21,9%) больных и титр IgM к ЦМВ у 8 (19,5%) пациентов, средние показатели составили соответственно $1,72 \pm 0,03$ ед/л и $1,94 \pm 0,05$ ед/л. У остальных больных титры антител были в пределах нормальных величин (0,4 ед/л). Практически у всех больных основной группы наблюдалось повышение титра IgG ВПГ, и в среднем этот показатель составил $2,52 \pm 0,05$ ед/л. Повышение титра IgG ЦМВ наблюдалось у 15 (36,6%) больных. У больных группы сравнения эти показатели не превышали предельных величин нормы (0,3 ед.) и в среднем составили IgM ВПГ $0,25 \pm 0,005$ ед., IgM ЦМВ $0,26 \pm 0,006$ ед., IgG ВПГ $0,2 \pm 0,002$ ед., IgG ЦМВ $0,11 \pm 0,001$ ед., что достоверно ниже показателей основной группы.

У больных в остром периоде энцефалитов наблюдалось развитие отека головного мозга, что определило наличие генерализованных припадков. Локальный отек с последующим распространением его в пределах обеих гемисфер обусловило появление генерализованных припадков с фокальным компонентом. В целом у больных с энцефалитами в остром периоде заболевания преобладают генерализованные припадки, обусловленные, отеком головного мозга, наличие фокального компонента можно объяснить неравномерностью отека головного мозга в целом и непосредственным повреждающим действием реактивированной латентной инфекции ВПГ и ЦМВ у детей основной группы. При анализе данных томографии в остром периоде изменения были выявлены во всех случаях, от диффузных неспецифических воспалительных изменений в виде отека до локальных деструктивных изменений в коре головного мозга и демиелинизацией перивентрикулярного белого вещества. Характер изменений в группах исследования отличается. В основной группе с высоким титром IgG к ВПГ и ЦМВ структурные изменения носят более грубый характер с последующим

формированием поствоспалительных кист и грубых локальных атрофических явлений. В то время как в группе сравнения преобладают диффузные изменения в виде отека головного мозга в остром периоде и атрофией коры головного мозга в восстановительном и резидуальном периодах.

Таким образом, неблагоприятным по отношению развития эпилепсии у детей с энцефалитами являются: наличие неблагоприятных перинатальных факторов риска, отягощенный генетический анамнез по фебрильным припадкам, эпилепсии и «малым эпилептическим» в первом степени родства, наличие фокального компонента судорожных припадков, очаговые изменения и наличие кальцификатов на МРТ головного мозга, повышенное содержание в крови IgG к ВПГ и IgG к ЦМВ.

ВЫВОДЫ

1. В формировании СЭ имеют весомое значение перинатальные факторы риска - угроза прерывания беременности ($P<0,005$), перенесенные острые респираторные вирусные инфекции ($P<0,05$), асфиксия при родах ($P<0,05$) и внутриутробное инфицирование плода ($P<0,001$), степень тяжести анемии у матери во время беременности ($P<0,001$).
2. Относительный шанс развития эпилепсии повышалась при генетической отягощённости по эпилепсии, особенно, в первой степени родства, таких как фебрильные припадки у сибсов ($P<0,001$), эпилепсия у сибсов ($P<0,002$) и малые эпилептические приступы у сибсов и родителей ($P<0,05$).
3. У больных со вторичными энцефалитами в остром периоде наблюдается преобладание генерализованных припадков (55,1%), парциальные припадки со вторичной генерализацией (44,9%) преобладали у больных с высоким содержанием в крови IgG к ВПГ и IgG к ЦМВ.
4. В остром периоде вторичных энцефалитов на МРТ определяются диффузные (71,4%) и локальные (28,6%) гиподенсивные участки в T1 режиме, обусловленные распространенным и локальным отеком головного мозга. При энцефалитах, сопровождающихся активацией латентной ВПГ и ЦМВ инфекций, патологические изменения на МРТ головного мозга отличаются корково-подкорковой и локальной атрофией коры (58,3%), формированием постинфекционных кист (50%), наличием кальцификатов (50%).
5. Для вторичных энцефалитов характерен полиморфизм ЭЭГ, при этом у детей с повышенным содержанием в крови IgG к ВПГ и IgG к ЦМВ достоверно чаще ($P<0,001$) выявляются патологические эпилептические паттерны, с сохранением их в восстановительном и резидуальном периодах.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью определения прогноза развития эпилепсии больным в остром периоде энцефалитов рекомендуется проводить электроэнцефалографическое исследование и МРТ головного мозга.
2. При наличии фокального компонента судорожных припадков, упорном характере эпилептических приступов, наличии структурных изменений на МРТ головного мозга целесообразно исследование сыворотки крови больных на содержание IgG к ВПГ и IgG к ЦМВ.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Sadikova G.K., Sharipova N.R., Khalilova A.E. Convulsive conditions in children with consequences of meningocephelatis. European journal of neurology, abstracts of the 12th Congress of the EFNS, Madrid, Spain /August 23-26,2008., p 202.
2. Садыкова Г.К., Шарипова Н.Р. Халилова А.Э. Судорожные состояния у детей с последствиями менингоэнцефалитов. Научно-практический журнал Неврология 3-4/2008. Материалы IV съезда неврологов Узбекистана, стр. 168.
3. Халилова А.Э., Шарипова Н.Р., Свистунова О.В., Файзуллаев Б.Ф. Фармакорезистентные эпилепсии у детей в структуре эпилептических синдромов. Научно-практический журнал Неврология 4/2010.стр 46-48.
4. Садыкова Г.К., Шарипова Н.Р. Этиологическая структура симптоматической эпилепсии при инфекционных заболеваниях головного мозга. Научно-практический журнал Неврология 4/2011.стр. 135.
5. Халилова А.Э. Шарипова Н.Р. Резистентные эпилептические приступы у детей. Научно-практический журнал Неврология 4/2011.стр. 152.
6. Халилова А.Э., Шарипова Н.Р. Опыт применения препарата депакин-хроносфера у детей с фармакорезистентной эпилепсией. XVIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», Москва, 2011г., стр.355.
7. Садыкова Г.К., Шарипова Н.Р., Халилова А.Э. Факторы определяющие эпилептогенез при менингоэнцефалитах.//Научно-практический журнал Неврология 3-4/2012.стр. 196.
8. Садыкова Г.К., Шарипова Н.Р., Халилова А.Э. Структура симптоматической эпилепсии у детей. //Научно-практический журнал Неврология 2/2013.стр. 89.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

I. Произведения Президента республики Узбекистан

1. И.А.Каримов. Высокая духовность – непобедимая сила.-Т.2008.-С.80.
2. Национальная модель охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане. Выступление И.А.Каримова в 26.11.11г. во дворце Симпозиумов.
3. О роли и значении малого бизнеса и частного предпринимательства в реализации социально-экономической политики в Узбекистане. Выступление Президента Республики Узбекистан И.Каримова на открытии международной конференции «О роли и значении малого бизнеса и частного предпринимательства в реализации социально-экономической политики в Узбекистане», сентябрь, 2012г.

II. Основная литература

4. Гузева В.И.; Гузева В.В., Гузева О.В. Основные этиопатогенетические факторы и их значение в клинике, прогнозе и лечении эпилепсии у детей / Эпилепсия. -СПб;: СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2010. С.263-322.
5. Бадалян О.Л. Возрастные особенности эпилепсии у детей и подростков // Дисс. д.м.н. М., 2004 242 с.
6. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография с элементами эпилептологии // Москва, 2002. -С. 185-195.
7. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология. М.: МИА, 2002.- 415 с.
8. Зенков Л.Р. Лечение эпилепсии. М.: ИИА «Ремедиум», 2001. 232 с.
9. Карлов В.А. Лечение эпилепсии / Эпилепсия. - СПб.: СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2010. С.701-749.
10. Карлов В.А. Основные принципы терапии эпилептических припадков // Неврологический журнал. 1997. - №5: - С.4-8;
11. Петрухин А.С. Эпилепсия: частота в популяции и факторы риска ее развития. В кн.: Петрухин А.С. (ред.), Мухин К.Ю., Благодосклонова Н.К., Алиханов А.А. Эпилептология детского возраста: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2000: 44-62.

III. Дополнительная литература

12. Анзимиров В.Л., Арзипова Н.А., Болдырева Г.Н. Нейрофизиологические исследования в клинике // М.: Антидор, 2001. -С.96-102.
13. Белоусова Е.Д, Ермаков А.Ю. Предложения по новой классификации; эпилептических приступов и эпилептических синдромов / Эпилепсия. — СПб.: СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2010. С.243-262.
14. Белоусова Е.Д. Комплаентность у детей и: подростков,; страдающих эпилепсией // Сб. «Эпилептология в медицине XXI века». М. -2009. С. 465-472.
15. Белоусова Е.Д. Судорожный синдром при детском церебральном параличе и его связь с дисгенезиями мозга // Дисс. д.м.н. М., 2004. 213 с.
16. Броди М. Течение и рациональная терапия эпилепсии // Сб. «Эпилепсия -медико-социальные аспекты, диагностика и лечение». М.2004.- С.62-88.
17. Бурд С.Г. Клинико-генетические аспекты дифференцированной терапии эпилепсии: автореферат дисс. . д-ра мед. наук / С.Г. Бурд. М., 2007. - 24с.
18. Гехт А.Б. Эпидемиология и течение эпилепсии // Сб. «Эпилептология в медицине XXI века». М: -2009.-С: 45-56.
19. Гехт А.Б. Качество жизни больных эпилепсией //, Сб. «Эпилепсия - диагностика, лечение; социальные аспекты». М.— 2005. С.120-124.
20. Гехт А.Б. Эпилепсия // Энциклопедия психиатрии: Руководство для практикующих врачей. М., 2004: С. 9-21.
21. Громов С.А. Ремиссии эпилепсии. Классификация, диагностика, клиника / Эпилепсия.СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2010. С.839-856.
22. Гуляева Н.В. Эпилепсия, гибель нейронов и нейрогенез // Сб. «Эпилептология в медицине XXI века». М. 2009. - С. 119-132.
23. Гусев Е.И., Гехт А.Б., Мильчакова Л.Е., Чурилин Ю.Ю. Эпидемиология эпилепсии / Эпилепсия. СПб.: СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2010. С.51-63.
24. Деконенко Е.П. Лечение вирусных энцефалитов // Неврологический журнал. -1998. -№6. -С.4-7.

25. Зенков Л.Р. Рациональная политерапия эпилепсии // Альманах клинической медицины. 2005. - Т УШ., 4 З. - С.132-135.
26. Зенков Л.Р. Эпилепсия Кожевникова или «синдром Расмуссена»? // Неврологический журнал. -2001.-№ 2. -С.58-63.
27. Зенков Л.Р: Эпилептические энцефалопатии и непароксизмальные эпилептические расстройства / Эпилепсия: — СПб.: СПб; НИПНИ им. В.М: Бехтерева, 2010: С.362-387.
28. Казаковцев Б.А. Эпилептические психозы / Эпилепсия. — СПб.: СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2010. С.507-520.
29. Калинин В.В. Взаимоотношения аффективных и тревожных расстройств у больных-эпилепсией / Эпилепсия: СПб.: СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева 2010. С.491-506.
30. Калинина Л.В., Мухин К.Ю., Колпакчи Л.М., Айвазян С.О., Левин П.Г. Хронический прогрессирующий очаговый энцефалит Расмуссена // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. -1996. -Том 96. -№ 2. -С.21-25.
31. Карлов В.А. Эпилепсия. М., 1990- 336 с.
32. Карлов В.А., Гнездицкий В.В: Абсансная эпилепсия у детей и взрослых. М.: «Пресссервис», 2005. 63 с.
33. Киссин М.Я. Изменения личности- у больных эпилепсией // Сб. «Эпилептология в медицине XXI века». М: -2009: С. 205-208.
34. Котов А.С., Волкова Е.К., Зюкин А.И. и др. Эпидемиологические показатели эпилепсии в Наро-Фоминском районе Московской области // Вестник практической неврологии. 2003. - № 7. — С. 81-84.
35. Котов С.В., Рудакова И.Г., Котов А.С., Белова Ю.А. Оптимизация ведения больных эпилепсией в Московской области. //Мат.науч.конф «VI Восточно-европейская конференция «Эпилепсия и клиническая нейрофизиология». — Гурзуф, 2004. — С. 26-27. Левин Я.И., Тарасов Б.А. Эпилепсия и сон / Эпилепсия. СПб.: СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2010. С.565-584.

36. Маслова О.И. Тактика реабилитации детей с задержками нервно-психического развития // Русский мед. журнал. 2000. - Том 8. - №18.
37. Медведев М.И. Резистентные эпилептические синдромы раннего детского возраста // Автореф. дисс. д.м.н. -М., 1998. 42 с.
38. Медведев М.И. Резистентные эпилептические синдромы раннего детского возраста // Автореф. дис. д-ра мед.наук. -М., 1998. -С. 38.
39. Михайлов. В.А. Стигматизация, качество жизни и реабилитация больных эпилепсией // Сб. «Эпилептология в медицине XXI века». М. — 2009. С. 61-76.
40. Мухин К.Ю. Височная эпилепсия // Эпилептология детского возраста / Под ред. А.С.Петрухина. -2000. -С.143-146.
41. Мухин К.Ю. Височная эпилепсия // Эпилептология детского возраста: Руководство для врачей/ Под. Ред. А.С. Петрухина. М.: Медицина, 2000. - С. 142-160.
42. Мухин К.Ю. Разрушительная эпилептическая энцефалопатия. у детей, школьного возраста / Эпилепсия. СПб.: СПб НИПНИ им. В'М: Бехтерева, 2010. С.353-361.
43. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Эпилепсия. Определение, классификация // Эпилепсия: Атлас электро-клинической диагностики. — М.: Альварес Паблишинг, 2004. -С.389-406.
44. Мухин К.Ю., Петрухин. А.С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. М.: Арт-Бизнес-Центр, 2000. - 319с.
45. Надеждина М.В. Клиника острых и хронических форм клещевого энцефалита, оптимизация лечения в остром периоде (клинико-физиологическое исследование). // Автореф. дис. д-ра мед.наук. - г.Екатеринбург. -2001.
46. Незнанов Н.Г., Киссин М.Я». Изменения личности у больных эпилепсией / Эпилепсия. СПб.: СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2010. С.463-490.

47. Одинак М.М., Труфанов Г.Е., Базилевич С.Н. и др. Функциональная нейровизуализация в эпилептологии / Эпилепсия. СПб.: СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2010. С. 164-184.
48. Петрухин А.С., Гуляева С.Е., Мухин К.Ю. Эпилепсия Кожевникова и энцефалит Рассмусена // Эпилептология детского возраста / Под ред. А.С.Петрухина. -2000. -С. 117-125.
49. Протас И.И., Недзведь М.К., Коломиец А.Г. и др. Особенности клинического течения хронического герпетического энцефалита у детей // Педиатрия. -1997. N 2. -С.82-85.
50. Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова (1926-2001). Итоги и перспективы научной и практической деятельности / Под ред. В.П. Берснева. СПб.: Изд-во РНХИ им. проф. А.Л. Поленова -Эскулап, 2003.-С. 51-52.
51. Сорокина М.Н., Безухов С.М., Аксенов О.А. Опыт применения ацикловира при лечении герпетического энцефалита у детей // Актуальные вопросы клиники, лечения и профилактики инфекционных заболеваний у детей. СПб-1996. -С.34-37.
52. Федина А.И. Лекарственные взаимодействия при эпилепсии / Эпилепсия. — СПб.: СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2010. С.750-796.
53. Черняк З.В. Методы нейровизуализации в диагностике эпилепсии: обзор по материалам журнала "Epilepsia". -2001. -№6. -С.59-63.
54. Abe T., Date M. Rubella virus // Nippon Rinsho. -1997. -v.55. -№ 4. -P.865-869.
55. Aghakhani Y, Rosati A, Olivier A, et al. The predictive localizing value of tonic limb posturing in supplementary sensorimotor seizures. Neurology. 2004;62(12):2256-2261.
56. Aicardi J/ Epilepsy in children/ -New York: Raven Press. -1994. -P.325.
57. Andrews P.I., McNamara J.O., Lewis D.V. Clinical and electroencephalographic correlates in Rasmussen's encephalitis // Epilepsia. -1997. -v.38. -№ 2. -P.189-194.

58. Bachli E., Kagi M.K., Krause M. Varicella and neurological complications in
59. Berg A., Shinnar S., Shapiro E.D. et al. Risk factors for a first febrile seizure: a matched case-control study // *Epilepsia*. -1995. -v,36. —P.334-341.
60. Chang D.I., Park J.H., Chung K.C. Encephalitis and polyradiculoneuritis following rubella virus infection a case report // *J.Korean Med.Sci*. -1997. -v. 12. -№ 2. -P.168-170.
61. Eriksson K.J., Koivikko M.J. Status epilepticus in children: aetiology, treatment and outcome (see comments) // *Dev.Med.Child Neurol*. -1997. -v.39. -№ 10. -P.652-658.
62. Free S.L., Li L.M., Fish D.K., Shorvon S.D., Stevens J.M. Bilateral hippocampal Volume loss in patients with a history of encephalitis or meningitis // *Epilepsia*. -1996. -v.37. -№ 4. -P.400-405.
63. Hokkanen I., Poutiainen E., Valanne L., Salonen O., Iivanainen M., Launes J. Cognitive impairment after acute encephalitis: comparison of herpes simplex and other aetiologies // *J.Neurol.Neurosurgery Psych*. -1996. -v.61. -№ 11. -P.478-484.
64. ILAE commission report. Myoclonus and epilepsy in childhood // *Epilepsia*. -1997. -v.38. -№ 11. -P.1251-1254.
65. Jay V., Hwang P., Hoffman H.J. et al. Intractable seizure disorder associated with chronic herpes infection. HSV1 detection in tissue by the polymerase chain reaction // *Childs Nerv. Syst*. -1998. -v. 14(1-2). -P. 15-20.
66. Joshioka M., Kuroki S., Mizue H. Clinical and electroencephalographic studies of postencephalitic epilepsy // *Acta.Pediatr.Jpn*. -1989. -v.31. -№ 4. -P.480-483.
67. Kennedy C.R. Acute viral encephalitis in childhood // *BMG* -1995. -v.310. -P.139-140.
68. Kimura S., Nezu A., Ohtsuki N., Tanaka M., Takeshita S. Clinical studies on 35 patients with infection-related acute encephalopathy // *No To Hattatsu*. -1998. -v.30. -№ 3. -P.244-249.

69. Lee Y.H., Lee B.I., Park S.C., Kim J.Y. et.al. Experiences of epilepsy surgery in intractable seizure with past history of CNS infection // *Yonsei Med. J.* - 1997. V.38. -№2. -P.73-78.
70. Lipkin W.I. European consensus on viral encephalitis // *Lancet.* -1997. -V.349. -P.299-300.
71. Marks D.A., Kim J., Spenser S.S. Characteristics of intractable seizures following meningitis and encephalitis // *Neurology/* -1992/ -v.42. -P. 1513-1518.
72. McGrath N., Anderson N., Crosson M.C., Powell K.F. Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir: diagnosis and long term outcome // *J.Nerol.Neurosurg.Psychiatry.* -1997. -v.63. -№ 9.-P.321-326.
73. Sakamoto T., Yamamura H., Harimoto K., Inoue S. Encephalitis located at bilateral corpus collosum on MRI a case report // *No To Shinkei.* -1997. -v.49. -№ 4. -P.349-352.
74. Shibata M., Imanaka J., Shima M., Joshioka A. A case of postencephalitic intractable partial epilepsy with multiple brain lesion demonstrated by MRI // *No-To-Hattatsu.* -1997 Nov.-v.29(6). -P.481-487.
75. Shinjo H., Ueki A., Miwa C., Morita Y. A case of chronic encephalitis due to double infection with herpes simplex and measles viruses // *No To Shinkei.* - 1997. -v.49. -№ 11. -P.1021-1026.
76. Shorvon S. The epidemiology of epilepsy / In: Duncan J.S., Gill J.Q. Lecture notes. British branch of the International League against epilepsy // Oxford: Keble College. -1995. -P. 1-6.
77. Tamura T., Morikawa A., Kiruchi K. Diffuse white matter lesions associated with herpes simplex encephalitis as observed on magnetic resonance imaging // *Brain. Dev.* -1996. -v.18. -№ 2. -P.150-152.
78. Utley T.F., Ogden J.A., Gibb A. The long-term neuropsychological outcome of herpes simplex encephalitis in a series of unselected survivors // *Neuropsychiatry Neuropsycholbehav Neurol.* -1997. -v. 10. -№3. -P. 180-189.