

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

УДК-616.853.053

**ЖУРАЕВА ИРОДА АСАТУЛЛАЕВНА
ЭПИЛЕПСИЯ У ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ
ПАРАЛИЧОМ**

Специальность 5А720109 неврология
МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

На соискание степени магистра по неврологии

**Научный руководитель:
д.м.н., профессор Джурабекова А.Т.**

Самарканд - 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. Обзор литературы	11
1.1. Вопросы эпидемиологии, этиологии и патогенеза детского церебрального паралича в сочетании с эпилепсией.	11
1.2. Характер нейроморфологических изменений	16
1.3. Нейрофизиологические исследования	18
1.4. Состояние вегетативной нервной системы	21
1.5. Нейропсихологические особенности патологии	24
1.6. Биохимические изменения, ассоциированные с детским церебральным параличом и эпилепсией.	24
1.7. Ключевые проблемы лечения эпилепсии у детей с детским церебральным параличом.	28
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования.	32
ГЛАВА 3. Результаты собственных исследований	40
3.1. Частота возникновения и факторы риска развития эпилепсии у детей с детским церебральным параличом	40
3.2. Клинико-неврологическая характеристика детей с ДЦП и эпилепсией.	46
3.2.1. Общая характеристика наблюдаемых больных	46
3.2.2. Эпилепсия у детей с двойной гемиплегией	49
3.2.3. Эпилепсия у детей со спастической диплегией.	52
3.2.4. Эпилепсия у детей с гемипаретической формой детского церебрального паралича	55
3.2.5. Характеристика детей с атонически - астатической формой детского церебрального паралича и	57

эпилепсией	
3.2.6. Эпилепсия у детей с гиперкинетической формой детского церебрального паралича	58
ГЛАВА 4. Нейропсихологическая характеристика детей с детским церебральным параличом в сочетании с эпилепсией.	59
4.1. Психоневрологический профиль детей младшего возраста.	59
4.1.1. Нейропсихологическое обследование детей старше 7 лет.	64
4.2. Результаты исследования психоэмоционального статуса детей с детским церебральным параличом и эпилепсией.	66
ГЛАВА 5. Нейрофизиологическая характеристика детей с детским церебральным параличом в сочетании с эпилепсией и без нее.	71
5.1. Электроэнцефалографическое исследование при различных формах детского церебрального паралича в сочетании и без эпилепсии.	71
5.2. Характеристика активности ферментов трансмембранного транспорта у детей с детским церебральным параличом в сочетании с эпилепсией.	85
5.3. Эффективность топирамата в лечении эпилепсии у пациентов с детским церебральным параличом.	90
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	102
ВЫВОДЫ	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	114

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Абс.	- абсолютное значение
АОП	- активная ортостатическая проба
АТФ	- аденозинтрифосфорная кислота
АФС	- антифосфолипидный синдром
АЭП	- антиэпилептические препараты
БЭА	- биоэлектрическая активность
БАГМ	- биоэлектрическая активность головного мозга
ВГП	- Вторично-генерализованный приступ
ВК	- вегетативный коэффициент
Вне	- вегетативная нервная система
ВРС	- вариабельность ритма сердца
ГАМК	- Гамма аминomásляная кислота
ГСП	- генерализованный судорожный приступ
ДЦП	- детский церебральный паралич
ЗВ	- зрительное восприятие
И	- игровая деятельность
ИВЛ	- искусственная вентиляция легких
Инт.	- интеллектуальная деятельность
РIP	- импрессивная речь
КД	- конструктивная деятельность
КМ	- крупная моторика
КТ	- компьютерная томография
ЛГ	- левосторонний гемипарез
ЛТР	- лабиринтный тонический рефлекс
ММ	- мелкая моторика
МРТ	- магнитно-резонансная томография
НС Г	- пейросонография

Отн.	- относительное значение
Сам.	- навыки самообслуживания
СО	- социальное общение
СВ	- слуховое восприятие
СД	- спастическая гемиплегия
СПП	- сложный парциальный приступ
ПГ	- правосторонний гемипарез
ППП	- простой парциальный приступ
ЦНС	- центральная нервная система
ШТСР	- шейный тонический симметричный рефлекс
ШТАР	- шейный тонический асимметричный рефлекс
ЭР	- экспрессивная речь
СЭ	- симптоматическая эпилепсия
ЭЭГ	- электроэнцефалография
Э	- эпилепсия

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Распространенность детского церебрального паралича составляет 5-8 на 1000 населения, эпилепсии - 2-3% в детской популяции. Мнения о частоте встречаемости эпилепсии у детей с церебральными параличами по данным литературы довольно противоречивы от 11,5 до 90%. Проблема взаимосвязи этих заболеваний является чрезвычайно актуальной в детской неврологии. Ее значимость определяется: разнообразием клинических пароксизмов; резистентностью приступов к антиконвульсантной терапии в 25-30% случаев; усугублением под их влиянием степени тяжести уже имеющихся нервно-психических нарушений, усложнением проведения реабилитационных мероприятий (Ким.О.В. 2012).

В современной литературе обсуждается целый ряд аспектов данной проблемы: частота эпилепсии при ДЦП, самостоятельное это заболевание или один из синдромов ДЦП; почему у одних пациентов возникают приступы, а у других нет. Тем не менее, научных работ, посвященных характеристике эпилепсии при ДЦП недостаточно (Власенко С.В., и соавт. 2015). Мало изучены возрастные особенности (возраст манифестации приступов, семиология), факторы риска развития эпилепсии, какие морфофункциональные изменения служат основой для формирования эпилепсии; оказывает ли наличие эпилепсии у детей с ДЦП существенное влияние на их моторное, психоэмоциональное, речевое развитие; какие нейропсихологические особенности имеются у детей с ДЦП и эпилепсией; изменяется ли работа вегетативной нервной системы у таких пациентов, какие биохимические корреляты могут отражать тяжесть патологии, в какой зависимости они находятся от характера проводимой терапии антиэпилептическими препаратами. Этим и другим вопросам посвящены разделы данной работы (Давыдов С.О. и соавт.2015).

Двигательные расстройства у детей, страдающих ДЦП, редко носят изолированный характер. Как правило, они сопровождаются нарушением развития интеллектуально-речевых, перцептивных и коммуникативных функций. Специальные психологические исследования особенностей развития сенсорных, когнитивных и интеллектуальных процессов при ДЦП и эпилепсии в зарубежной и отечественной литературе представлены недостаточно и требуют дальнейшего изучения (Батышева Т.Т. и соавт. 2015). Практически не исследованы нейрохимические механизмы этой патологии. В клинической картине ДЦП важное место занимает выявляемая в 88% вегетативная дисфункция. Однако, единого мнения о характере этих нарушений, преобладании того или иного вегетативного тонуса при разных формах ДЦП нет (Глухова Л.Ю. 2012.).

Медицинским аспектам реабилитации детей с ограниченными возможностями, как правило, отводится приоритетное место. Тем не менее, эффект проводимых мероприятий не всегда достигает желаемого. В одних случаях это вообще отсутствие каких-либо результатов, в других - низкая эффективность, в-третьих - появление или учащение эпилептических припадков. Всесторонняя оценка факторов, способствующих манифестации эпилепсии, определяющих особенности течения и прогноз ДЦП - проблема, также требующая дальнейшего детального изучения (Бондаренко И.И. 2012).

Для лучшего понимания механизмов патогенеза эпилептических приступов у таких пациентов и прогноза их возникновения во время проведения реабилитационных мероприятий используется электроэнцефалография. Однако, данные о характере изменений ЭЭГ у детей достаточно неспецифичны, что объясняется их возраст - зависимой вариабельностью. В связи с этим спектральный анализ мощностей основных ритмов может быть использован как для оценки функционального состояния мозга, так и объективизации контроля эффективности лечения (Карлов В.А. и соавт. 2013).

Неадекватный подбор антиэпилептической терапии ведет к значительному ограничению использования эффективных методов реабилитационной терапии, что в свою очередь приводит к ухудшению не только двигательного, но и психо - речевого развития детей. Исследования эффективности различных АЭП при лечении эпилепсии у детей с ДЦП единичны и начали проводиться в последние годы. Сравнительных испытаний клинической эффективности топирамата при данной патологии в детской практике не проводилось (Евтушенко С.К. и соавт. 2015.).

Таким образом, изучение эпилепсии у детей с ДЦП, направленное на поиск клинических, психологических, нейрофизиологических и биохимических особенностей патологии, с комплексной оценкой эффективности антиэпилептического лечения данного заболевания является актуальным и перспективным (Кременчугская М.Р. и соавт. 2013.).

Цель. Изучить факторы риска, клинико-нейрофизиологические особенности течения эпилепсии у детей с детским церебральным параличом.

Задачи:

1. Изучить факторы риска, клинико-нейропсихологические и электроэнцефалографические особенности течения эпилепсии у детей с детским церебральным параличом.
2. Установить роль активности и изменений внутриклеточных натрия и кальция эритроцитов крови в клинико-патогенетических проявлениях заболевания.
3. Обосновать терапевтическую эффективность топирамата в лечении эпилепсии у детей с детским церебральным параличом.

Научная новизна исследования

Изучена структура эпилепсии в зависимости от возраста дебюта припадков, их дальнейшая трансформация. Установлены клинико-

электроэнцефалографические корреляции в зависимости от формы ДЦП, типа припадков, патоморфологических изменений по данным нейровизуализации (НСГ, КТ, МРТ), времени дебюта и возраста ребенка. Впервые клинические проявления заболевания проанализированы с позиции исследования variability ритма сердца. Обоснована целесообразность комплексного клиничко-нейрофизиологического подхода к диагностике заболевания.

Патогенетически обоснованы показания к применению в терапии эпилепсии у детей с ДЦП антиэпилептического препарата топирамат. Разработаны критерии эффективности лечения с учетом клиничко-нейрофизиологических и биохимических показателей.

Апробация работы: Утверждение диссертационной темы проведено на кафедральном заседании 30.10.2014г, на проблемной комиссии института 13.12.2014г. и на ученом совете Педиатрического факультета 27.01.2015г. Апробация защиты диссертационной работы проводились 6.12.2016 г на кафедральном заседании и 26.12.2016 г на межкафедральном заседании.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 6 научных работ: 4 статьи (из них 1 зарубежная), 2 тезиса (1 зарубежная). Тезисы изложены в: Научно-практическом журнале, Неврология 2015/2 Ташкент; Всеукраинский медицинский журнал молодых ученых, 2015. Буковинский медицинский университет. Участвовала в 71-й научно-практической конференции студентов, резидентов магистратуры, клинических ординаторов и молодых ученых с международным участием, «Актуальные проблемы современной медицины», 18-19 мая 2017 года СамМИ. Тема доклада «Эпилепсия у детей с детским церебральным параличом».

Статьи: «Инновационная наука и современное общество» НИЦ «Аэтерна» 5-февраля 2015г; «Проблемы биологии и медицины», СамМИ №2 (83) 2015. «Проблемы биологии и медицины», СамМИ №4,1(85) 2015. «Проблемы биологии и медицины», СамМИ №4,1(85) 2015.

Объём и структура работы. Диссертация изложена на 115 страницах компьютерного текста. Иллюстрирована 33 таблицами, 2 рисунков, компьютерного набора. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 5 глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы - 102 источника: из которых 70 отечественных и русскоязычных источников и 32 зарубежных.

Статистический анализ

Анализ материала проводился методом компьютерной обработки с использованием пакета статистических программ на собственном компьютере Pentium-4. Статистическая обработка материала включала обработку количественной оценки двигательных нарушений по шкалам; а также обработку полученных в результате исследования показаний когнитивных, психотических и вегетативных нарушений.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Вопросы эпидемиологии, этиологии и патогенеза детского церебрального паралича в сочетании с эпилепсией.

Патология нервной системы занимает до 60% в структуре общей инвалидности в Узбекистане, причем более 70% случаев являются врожденными или связанными с перинатальным периодом.[53]

Заболеваемость ДЦП в Узбекистане на 10 тысяч детского населения составляла за 2014-2015-2016-2017 гг, соответственно 1,1; 1,5; 0,7, а распространенность 20,3; 21,1; 21,2. По публикациям 2013 года распространенность ДЦП составляла 5-8 на 1000 населения, заболеваемость на 10000 детского населения - 0,42. Двигательные расстройства (параличи, парезы, расстройства координации, насильственные движения) являются клиническим ядром ДЦП. Однако, у 10-80% больных двигательные нарушения сочетаются с нарушениями психики, слуха, зрения, эпилепсией, гидроцефальным и другими синдромами.[68]

Этиологические и патогенетические факторы ДЦП весьма разнообразны. Поскольку в основе ДЦП лежит нарушение формирования мозга на ранних этапах онтогенеза, наибольшее значение придается влиянию вредных факторов в период беременности и родов. В настоящее время известно более 400 агентов, действие которых во время беременности может нарушать процессы эмбриогенеза[23]. Среди этиологических факторов ДЦП выделяют: отягощенный акушерский анамнез(самопроизвольные и медицинские аборт и т.п.), патологию беременности (угроза прерывания, гестоз, резус-конфликт и др.), травматическое поражение ЦНС во время родов, интранатальную асфиксию, внутриутробную инфекцию, соматические заболевания матери (эндокринные расстройства, сердечно-сосудистые заболевания, анемия и

др.), мальформации и нейрональные микродисплазии, генетические нарушения, иммуногенетическую предрасположенность по системе основного комплекса гистосовместимости, а также внутриутробную гипоксию плода на фоне фетоплацентарной недостаточности[15].

По мнению многих исследователей, формирование ДЦП связано с поражением нервной системы плода преимущественно в пре-, антенатальный период. Доля пре-, антенатальных факторов колеблется от 37% до 57-60%, интранатальных - варьирует от 27 до 40%, постнатальных - от 3,6 до 20-25%. С.К.Евтушенко выявляет 5 базисных факторов возможного происхождения ДЦП:

1. Недоношенность и незрелость, как проявление хронической трансплацентарной недостаточности и внутриутробной гипоксии плода (включая тяжелый токсикоз беременных и сохранение беременности в связи с угрозой ее срыва) - 55%.
2. Не диагностированная централизация кровообращения плода и увеличение мозгового кровотока в магистральных сосудах во второй половине беременности - 68%.
3. Применение акушерских пособий, «выдавливание плода», интенсивная стимуляция родовой деятельности и др. - 38%.
4. Асфиксия и родовая травма - 27%.
5. Несвоевременно и не по показаниям сделанное кесарево сечение - 33%.

J.J.Volpe и M.Вах считают, что в большинстве случаев причиной возникновения неврологических нарушений у недоношенных детей является перивентрикулярная лейкомаляция, представляющая собой локальный или распространенный некроз беловещества вокруг боковых желудочков мозга (ПВЛ). Однако, по данным других авторов частота возникновения ДЦП при ПВЛ варьирует в широких пределах - от 38 до 93%[25].

Некоторые авторы рассматривают патологию перивентрикулярной области как текущий, возможно, иммунопатологический процесс.

Аутоиммунная теория, выдвинутая К.А.Семеновой, находит подтверждение в ряде фундаментальных исследований фетоплацентарной недостаточности. При этом многие авторы связывают ее развитие с микро- и макротромбозами сосудов плаценты, обусловленными антифосфолипидным синдромом (АФС). В патогенезе ДЦП у детей, рожденных от матерей с АФС, ведущую роль играют: фетоплацентарная недостаточность вследствие васкулярных инфарктов и некрозов плаценты; трансплацентарный переход антифосфолипидных антител от матери к ребенку; развитие внутримозговых геморрагий и перивентрикулярной лейкомаляции в связи с малым сроком гестации.[26].

В литературе имеются указания, что примерно в 2% случаев в развитии ДЦП играет роль генетический фактор. Известно, что 25-35% детей с ДЦП крайне трудно лечится или вообще не поддаются реабилитации. У этой категории больных был найден высокий уровень антигенов гистосовместимости -HLA-A2 и В35. Высказаны предположения о взаимосвязи антигенов гистосовместимости с генами эмбриональной дифференцировки. Рядом авторов установлена ассоциативная связь HLA-систем с возникновением, типом и характером течения такой патологии нервной системы как аномалии развития, эпилепсия и др[42]. Исследование М.Ф.Исмагилова с соавт. выявило ассоциированность ДЦП с HLA-антигеном В13, что, возможно, предопределяет особую восприимчивость мозга плода к повреждающим факторам, нарушающим программу нейроонтогенеза на ранних этапах внутриутробного развития. Кроме того, в пользу генетической природы ДЦП свидетельствуют случаи этой патологии у близнецов. Е.В.Цой с соавт. отмечает, что в монозиготных парах чаще наблюдается полное совпадение по форме, степени тяжести ДЦП, чем в дизиготных. Это может быть следствием наследственного предрасположения, проявляющегося в более сходных анатомических, энергообменных и метаболических особенностях у генетически идентичных партнеров[1,6].

Поскольку различные патогенные факторы могут вызывать сходные патоморфологические изменения, выявление ведущей причины ДЦП представляет большие трудности. С уверенностью можно говорить только о мультифакториальности данного заболевания и о том, что ДЦП развивается в результате действия комплекса неблагоприятных воздействий на одном или нескольких этапах развития. При этом ранее действующий фактор ослабляет защитные механизмы и как бы «сенсibiliзирует» мозговую ткань к последующему влиянию, которое в итоге и приводит к ДЦП[83].

Как уже было сказано, тяжесть ДЦП усугубляют эпилептические припадки. Наличие эпилепсии оказывает негативное действие на качество жизни больных, ухудшая их интеллектуальное и двигательное развитие. В подавляющем большинстве случаев эпилепсия при ДЦП носит симптоматический характер[97].

В возникновении эпилепсии, как и ДЦП, многие авторы большое значение придают факторам, действующим в пре-, и перинатальный период. Отмечается, что хроническая внутриутробная гипоксия плода, приводит к повреждениям в III и V развивающихся слоях неокортекса. Именно с деятельностью нейроглиальных элементов, с их концентрацией в поверхностных слоях коры, связывают возникновение эпилепсии. З.Ф.Акинина основными факторами риска в развитии нарушений ЦНС у новорожденных (в том числе ДЦП и эпилепсии) считает: респираторно-вирусную инфекцию у матери во время беременности, угрозу прерывания беременности, слабость родовой деятельности, затрудненное выведение плечиков, обвитие пуповиной, преждевременную отслойку плаценты, аномалии положения и предлежания плода во время родов. М.Л.Сумеркина говорит о том, что у больных ДЦП с эпилепсией коэффициент факторов риска (количество их на одного больного), действующих во время беременности и родов, значительно выше по сравнению с контрольной группой. Однако другими авторами не выделено

прямой связи между перинатальными факторами и возникновением эпилепсии[42]. Е.Д.Белоусова, проведя сравнение пре- и перинатальных факторов в двух группах больных с ДЦП - с эпилепсией и без таковой не обнаружила достоверных различий. Т.е. в данных исследованиях симптоматическая эпилепсия, как и ДЦП, обусловлена едиными структурными повреждениями головного мозга. Вероятно, перинатальная патология, способствуя морфофункциональной незрелости головного мозга, приводит к повышению судорожной готовности и риску возникновения эпилепсии[36,37].

Наиболее значимыми перинатальными факторами риска являются: не вынашивание беременности у матери в анамнезе, угроза прерывания во время данной беременности, нарушения фетоплацентарного кровотока, недоношенность, снижение оценки по шкале Апгар у новорожденного менее 5 баллов на второй минуте жизни, искусственная вентиляция легких и вскармливание через зонд, инфекции в неонатальном периоде и др. Те же факторы указываются и в структуре факторов риска формирования ДЦП. В связи с этим возникает вопрос, почему у одних детей с ДЦП развивается эпилепсия, а у других нет[31].

При эпилепсии, особенно при идиопатических формах, ведущую роль играют наследственные факторы. Обращает на себя внимание тот факт, что статистически значимым фактором риска развития эпилепсии у детей с ДЦП, является наличие эпилепсии и фебрильных судорог у родственников первой линии родства. С генетической точки зрения все формы эпилепсии можно подразделить на моногенные заболевания, заболевания с наследственной предрасположенностью и заболевания, в этиологии которых наследственные факторы, возможно, не играют значительной роли (последствия родовой травмы, ишемии мозга, черепно-мозговых травм, и пр.); «возможно» - поскольку нельзя исключить роли наследственных факторов и в этих случаях[34].

Таким образом, скорее всего, в развитие эпилептических приступов у детей с ДЦП играет роль совокупность множества факторов. Очевидно, что в результате действия на мозг патогенных (этиологических) факторов ДЦП формируется конечный патологический эффект и генератор усиленного биоэлектрического возбуждения[73].

1.2. Характер нейроморфологических изменений

Современные методы исследования (КТ, МРТ головного мозга) позволяют обнаружить морфологический субстрат и уточнить патогенетические механизмы возникновения двигательных расстройств и эпилептических приступов у данной категории пациентов[4].

По мнению разных авторов, нейровизуализационные изменения головного мозга выявляются у 47,7% - 70, 9% пациентов с церебральным параличом. Рентгенологическая картина церебральной патологии отличается выраженной индивидуальностью и разнообразием. Особенности этих нарушений зависят, главным образом, от времени действия патогенных факторов и в меньшей степени - от специфических свойств последних. Пренатальные повреждения, возникшие в 1 триместре беременности, приводят к формированию пороков развития нервной системы как в результате непосредственного тератогенного действия патогенного агента на эмбрион, так и ишемически-гипоксических поражений мозговой ткани. Провести четкую грань между пороками развития и деструктивными повреждениями в ранние сроки гестации очень трудно. По мере созревания плода и его адаптивных реакций ведущими становятся сосудистые расстройства (ишемия, кровоизлияния). Они способствуют развитию некроза, гликоза, кист, атрофии мозговой ткани[6,7].

Специфика морфологических нарушений зависит также от степени зрелости плода к рождению. Так многие авторы отмечают, что при гемипарезах преобладают контралатеральные паретичным конечностям кистозно-атрофические изменения двух основных видов - корково-подкорковые и перивентрикулярные. Перивентрикулярная лейкомаляция считается следствием гипоксически-ишемического поражения незрелого мозга, но может быть и следствием пренатального инсульта у доношенных детей и относиться к периоду между 28 и 35 неделями беременности (эта патология относительно чаще носит венозно-геморрагический характер). Приводя к односторонней перивентрикулярной атрофии, она является анатомическим субстратом гемипареза. В отличие от перивентрикулярной, корковая и подкорковая атрофии отражают преимущественно артериально-ишемическое поражение как зрелого, так и незрелого мозга (например, подкорковая лейкомаляция и инфаркт). И обнаруживаются чаще у доношенных, чем у недоношенных детей. Частой находкой у доношенных новорожденных являются корковые кровоизлияния. Аномалии развития мозга в виде микрополигирии, пахигирии, гетеротопии, агенезии мозолистого тела и прозрачной перегородки, аплазии мозжечка, ариэнцефалии выявлялись у 30% детей с ДЦП [27].

В исследованиях М.Ф.Исмагилова с соавт. томографические изменения были обнаружены у всех больных с двойной гемиплегией. В 74,4% случаев морфологические находки были у пациентов с гемипаретической формой. Исключением явилась лишь гиперкинетическая форма ДЦП: более чем у половины обследуемых визуальная патология церебральных структур не обнаружилась. Довольно часто у одного и того же больного обнаруживается несколько патологических вариантов КТ и МРТ изменений [48].

М.Л.Сумеркина с соавт. в исследованиях детей, страдающих ДЦП в сочетании с эпилепсией, выявили, что при гемипаретической форме ДЦП наиболее характерными являются расширение боковых желудочков, в

основном асимметричное, гемиатрофии, порэнцефалии на противоположной гемипарезу стороне. При атонически-астатической форме ДЦП преобладала наружная гидроцефалия и атрофия лобных и височных долей. При двойной гемиплегии чаще обнаруживались внутримозговые и арахноидальные кисты в обоих полушариях, наружная и внутренняя гидроцефалия с деформацией боковых желудочков и атрофия коры больших полушарий. На основании своих исследований авторы делают выводы, что эпилептические припадки являются следствием разрядов в перевозбужденных нейронах, окружающих очаг морфологического поражения в двигательной зоне коры больших полушарий [10].

Н.И.Ананьева и Е.Л.Вассерман говорят о преобладании у больных ДЦП с эпилепсией перивентрикулярной атрофии, свидетельствующей о пренатальном гипоксически-ишемическом поражении или, возможно, о паравентрикулярном кровоизлиянии. Кроме того, в своих исследованиях эти авторы выявили большую, чем описано в ряде других работ, долю изолированных корково-подкорковых поражений. Наличие корковых поражений, считают исследователи, определяет возникновение эпилептических приступов у данной группы пациентов [11].

1.3. Нейрофизиологические исследования

Высокая степень эпилептизации головного мозга у детей с перинатальной энцефалопатией и ДЦП связана с гетерохронным его развитием и наличием признаков морфофункциональной незрелости. При данной патологии на ЭЭГ преобладают признаки незрелости в виде наличия медленноволновых компонентов, снижение амплитуды и частоты альфа- ритма. У некоторых больных альфа-ритм нерегулярный, с неправильным распределением биопотенциалов. Отмечаются очаговые изменения ЭЭГ, билатерально-гиперсинхронные вспышки медленных

волн, иногда судорожные разряды, которые чаще выявляются при функциональных пробах. В отдельных случаях выявляется межполушарная асимметрия [4].

Н.К.Благосклонова с соавт. в нейрофизиологических исследованиях сна у детей с ДЦП описывает общемозговые, асимметричные и локальные изменения ЭЭГ. Среди общемозговых изменений автор выделяет умеренно выраженные, выраженные и грубо выраженные отклонения БЭА. Умеренно выраженные общемозговые изменения, проявляющиеся в виде небольшого снижения амплитуды фоновой БЭА, наличия небольшого количества асинхронных низковольтных колебаний бета- и дельта-диапазона, наслаивающихся на фоновую ЭЭГ [4,43]. Большой полиморфизм БЭА, а также патологическая гиперсинхронизация ритмики - часто сопутствуют негрубым церебральным нарушениям. Выраженные изменения ЭЭГ-картины характеризуются патологическими паттернами, связанными с задержкой коркового электрогенеза. Это может быть наличие периодической (альтернирующей) БЭА с чередованием вспышек высоковольтной острой дельта- и тета-активности, сменяющейся периодами сниженной или «нулевой» ЭЭГ. Кроме того, задержку коркового электрогенеза характеризуют отсутствие «ритма засыпания» к 8-9 мес. жизни ребенка и «веретен сна» в центральных отделах полушарий. К выраженным общемозговым изменениям относятся также патологические проявления «веретен сна» в различных формах, грубая экзальтация дельта-ритма, трансформация дельта-ритма в веретена альфа-ритма, а также увеличенная (по сравнению с нормой в 2-3 раза) амплитуда фоновой БЭА. Особое место занимают гиперсинхронизированные бета-ритмы с частотой 18-25/с. Гиперсинхронизация бета-ритмов наблюдается у большинства детей с тяжелой церебральной патологией (при двойной гемиплегии, тяжелой спастической диплегии, тяжелой форме атонически-астатического синдрома, гиперкинетической форме ДЦП). Наиболее часто гиперсинхронизированные бета-ритмы наблюдаются у больных ДЦП при

наличии в клинической картине заболевания патологических тонических рефлексов. Одним из наиболее грубых общемозговых изменений ЭЭГ является снижение уровня БЭА, когда амплитуда биопотенциалов не превышает 20-30-мкВ, а единственными выраженными электрическими колебаниями, встречающейся в фоновой ЭЭГ, являются эпилептические комплексы, часто в виде низковольтных типов, или в виде комплексов пик-волна. Асимметричные изменения ЭЭГ подразделяют на общие и регионарные. При общих межполушарных асимметриях патология преобладает в одном из полушарий и проявляется во всех или нескольких областях в виде частичной редукции корковой ритмики или ее экзальтации, а также в виде преобладания эпилептической активности или наличия низковольтных патологических бета- ритмов. Регионарные асимметрии характеризуются различием только в определенных областях. Часто регионарная асимметрия устанавливается в задних и центральных отделах полушарий [1,27].

Некоторые авторы рекомендуют использовать данные ЭЭГ в качестве критерия «функциональной зрелости» головного мозга детей с ДЦП, а также для выявления очаговых изменений, так называемой «латентной эпилепсии». Последняя обнаруживается у детей с ДЦП в 6,5% случаев, причем на ЭЭГ регистрируются сходные виды активности, что и у детей с эпилепсией. По мнению F.Gibbs и E.Gibbs, у детей с ДЦП эпилептиформная активность может служить маркером будущих приступов, однако в исследованиях последних лет сказано, что вероятность развития приступов у детей с эпилептиформностью составляет 5-8%. В работе В.Ю.Ноговицина с соавт. такой закономерности вообще не прослеживается. Отчетливой зависимости между типом пароксизмов и клинической картиной ДЦП, как правило, не прослеживается, за исключением гемипаретической формы [9].

У пациентов с ДЦП и эпилепсией на ЭЭГ можно обнаружить эпилептическую активность как генерализованную, так и очаговую. Чаще

всего очаги выявляются на фоне выраженных обшемозговых изменений ЭЭГ, что коррелирует с тяжестью клинической картины. Только в 18% случаев эпилептический очаг устанавливается при общей сохранности корковой ритмики. Корреляции между формой приступов и спецификой ЭЭГ-патологии прослеживаются лишь у детей с инфантильными спазмами, у которых наблюдается типичная картина типа гипсаритмии. По данным Н.К.Благосклоновой эпилептическая активность в ее типичных формах определяется почти в 100% наблюдений у детей с клонико-тоническими и клоническими судорогами, т.е. в случаях, когда присутствует клонический компонент припадка. При тонических судорогах эпилептическая активность встречается редко. По-видимому, это связано с тем, что тонические судороги протекают по типу усиленных тонических рефлексов, формируемых, как известно, на стволовом уровне, без вовлечения корковых структур [4,6].

1.4. Состояние вегетативной нервной системы

В клинической медицине большой интерес вызывают вопросы зависимости психовегетативных расстройств от локализации поражения головного мозга. Известно, что эпилептогенные фокусы не только являются причиной эпилептических припадков, но и нарушают интегративную деятельность всей лимбической системы, что приводит к возникновению синдрома вегетативной дистонии. В литературе есть указание на то, что вегетативная реактивность у больных эпилепсией, характеризуется высокой степенью лабильности, инвертированностью с преобладанием извращенных и торпидных реакций. Кроме того, характерно преобладание активности симпатического отдела ВНС. Вовлечение неспецифических структур головного мозга в результате патологических влияний эпилептического генератора, очевидно, создает условие для нарушения регуляторно-адаптационных функций ЦНС. Чем

раньше формируется эпилептический процесс, тем более выражены у больных вегетативные нарушения, проявляющиеся в изменении вегетативного тонуса, вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения деятельности систем организма [29].

Состояние ВНС у больных с ДЦП описано в ряде работ. Так, M.Feldkamp с соавт., проведя анкетный опрос родителей 452 детей с ДЦП, выявили стойкие вегетативные нарушения, уменьшающиеся с возрастом. В исследованиях, проведенных другими авторами, также указывается на стойкость вегетативных нарушений, связанных с морфологическими изменениями структур ядер среднего и продолговатого мозга, особенно чувствительных к гипоксии. Дисфункция стволовых и диэнцифальных структур преимущественно у больных со спастическими формами ДЦП подтверждена исследованиями коротко-латентных вызванных потенциалов. Кроме того, вегетативные нарушения могут быть обусловлены вторичной гиподинамией, вызванной как деформацией конечностей, так и задержкой статико-кинематических функций. При спастических формах ДЦП, помимо перманентных, отмечена высокая частота пароксизмальных вегетативных нарушений, особенно часто встречающихся у больных с двойной гемиплегией и реже с гемипаретической формой. Клиническая картина вегетативных пароксизмов включала диэнцефальные кризы по гипертермическому, вегетативно-сосудистому, вегетативно-висцеральным типам [47].

При исследовании вегетативного тонуса у больных с ДЦП выявлялась симпатикотония, проявляющаяся дефицитом массы тела и роста, бледностью кожных покровов, нормальной сальностью кожи с очагами повышенной сухости, акроцианозом, белым и розовым стойким дермографизмом, густой консистенцией слюны, легким или средне выраженным экзофтальмом, усилением блеска глаз, расширением зрачков. Определялись тахипноэ, тахикардия, увеличенное артериальное давление, повышение основного обмена. Также отмечены и парасимпатические

проявления - усиление сосудистого рисунка на коже головы, туловища, конечностей, очаги депигментации, гиперсаливация, зябкость, плохая переносимость холода. Однако, единого мнения, о преобладании того или иного вегетативного тонуса при разных формах ДЦП нет. По данным одних исследователей, при спастической диплегии доминирует парасимпатикотония, гиперкинетическая форма характеризуется симпатикотонией, при атонически-астатической, гемипаретической формами и двойной гемиплегией явного преобладания тонуса симпатического или парасимпатического отделов ВНС не отмечено [48,49].

При исследовании вегетативной реактивности у больных ДЦП установлены значительные расстройства с формированием синдрома вегетативной дистонии, как с симпатическим, так и парасимпатическим типом реакции. При этом одни авторы указывали, что у больных со спастическими формами определялись реакции ваготонической направленности, а другие выявили преобладание симпатикотонической и «извращенной» вегетативной реактивности [97].

В.А.Бронников при изучении ВНС у детей со спастическими формами ДЦП выявил преобладание симпатикотонии у больных с двойной гемиплегией и со спастической диплегией в ранней хронической резидуальной стадии, а парасимпатикотонии - в поздней хронической стадии заболевания. У пациентов с гемипарезами симпатикотония и ваготония отмечались во всех возрастных группах. Вегетативная реактивность и обеспечение деятельности проявлялись недостаточным функционированием эрготропных и избыточным - трофотропных систем. В исследованиях, проведенных автором в 2014 году, выявлены три варианта вегетативной регуляции у больных с ДЦП - с высоким, недостаточным и с функциональным напряжением адаптационно-компенсаторных систем. Первый характеризовался прогрессирующим течением, обусловленным истощением и нарастающей недостаточностью

эрготропных систем адаптации. Этот тип преобладал у больных с двойной гемиплегией и с тяжелой спастической диплегией. Второй тип отличался волнообразным течением адаптационно-компенсаторных процессов с периодической сменой эрготропных и трофотропных влияний. Он доминировал у больных со спастической диплегией средней степени тяжести. Для третьего типа было характерно регрессивное течение процессов с уменьшением степени дезадаптивных расстройств по мере развития ребенка. Такой тип течения преобладал у больных с гемипаретическими формами ДЦП [84].

Исследований, посвященных изучению состояния ВНС у детей с ДЦП и эпилепсией, в доступной литературе мы не нашли [96].

1.5. Нейropsychологические особенности патологии

Трудности реабилитации детей с ДЦП объясняются нарушением у них памяти, внимания, эмоционально-волевой сферы, сенсомоторными и речевыми расстройствами, обусловленными незрелостью нервной системы и рядом факторов (экзогенных, эндогенных, социальных, культурных), приводящих к задержке нервно-психического развития и нарушению социальной адаптации ребенка. Ряд авторов связывают нарушение познавательных процессов при ДЦП с двигательной недостаточностью, причем с увеличением тяжести дефекта эти расстройства более выражены. У детей с ДЦП наблюдаются существенные трудности пространственного анализа и синтеза, нарушения схемы тела, трудности словесного отражения пространственных отношений [73]. Кроме того, для формирования предметно-практической и познавательной деятельности значение имеет согласованность движений руки и глаза, которые в результате поражения двигательной сферы, а также мышечного аппарата глаз развиты недостаточно. Дети оказываются не в состоянии следить глазами за своими движениями, что препятствует развитию

манипулятивной, конструктивной и познавательной деятельности, а в дальнейшем тормозит формирование учебных навыков [90].

Возникновение дезинтеграции зрительного, проприоцептивного, тактильного, слухового восприятия приводит к вторичным задержкам интеллектуального, коммуникативного, речевого развития [77].

Сенсорное восприятие, которое включает в себя развитие зрительного, слухового, тактильного и кинестетического восприятия, также имеет большое значение для формирования высших психических функций. Сравнительные исследования особенностей осязательного и зрительного восприятия у дошкольников с ДЦП показали, что в основе нарушений восприятия и отображения фигур у таких детей лежит дефицит интегративной функции мозга. При этом степень тяжести двигательного дефекта не всегда является определяющим фактором в недоразвитии сенсорно-перцептивной деятельности [96].

Речевые нарушения у детей, страдающих ДЦП, проявляются задержкой формирования моторной речи в сочетании с различными формами дизартрии (псевдобульбарная, мозжечковая, экстрапирамидная). Они оказывают существенное влияние на развитие других психоневрологических функций, главным образом, интеллектуальных и коммуникативных. Тяжесть речевых нарушений зависит от времени поражения мозга в процессе онтогенеза и преимущественной локализации патологического процесса. Согласно исследованиям З.Ф.Акининой, речевые нарушения у детей с гемипарезами встречаются в 45,7% случаев, также, как и интеллектуально-мнестические расстройства [64].

В литературе есть указания на то, что у детей с эпилепсией также довольно часто отмечаются интеллектуально-мнестические расстройства. Сочетание ДЦП с эпилептическими припадками в значительной степени усугубляет степень нарушения нейропсихологических функций. В исследованиях В.А.Клименко состояние интеллектуально-психической сферы у больных ДЦП с эпилепсией определялось следующими данными.

Интеллектуально-психическое развитие соответствовало возрасту всего у 11% детей; в 47% была диагностирована олигофрения на уровне дебильности разной степени тяжести. Тотальная и субтотальная задержка интеллектуально-психического развития была выявлена у 34,8%, а психоорганический синдром у 17,4%. Последний характеризовался изменениями, прежде всего в эмоционально-волевой сфере; психомоторной расторможенностью, эмоциональной неустойчивостью, повышенной возбудимостью, приступами агрессии к окружающим. Исследование дефектов речи у этой категории больных говорит о том, что в основе их формирования лежит повреждение или аномальное развитие мозга. А.Е.Новиков в исследовании психоневрологических расстройств у детей с эпилепсией также отмечает, что в группе детей, у которых эпилептические приступы сочетались с ДЦП, преобладали аффективно-поведенческие расстройства, включающие тревожность, отвлекаемость, снижение внимания [66].

Преобладание механизмов диффузной активации над локальными объясняет феномен возникновения или усиления судорожных припадков при проведении афферентной стимуляции статико-моторных и психоречевых навыков [63].

1.6. Биохимические изменения, ассоциированные с детским церебральным параличом и эпилепсией.

В настоящее время установлено, что любой патологический процесс имеет в своей основе нарушение структурно-функциональной организации клетки, и, в первую очередь, клеточных мембран, их рецепторного аппарата. В свете этих данных определение структурно-функциональных характеристик биологических мембран может служить информативным показателем различных физиологических состояний организма. Полагают, что мембранные нарушения играют основную роль

при многих мышечных заболеваниях. В спастических мышцах и их нервных приборах обнаруживаются биохимические, метаболические и патоморфологические нарушения: снижение уровня АТФ, кальция, натрия, торможение активности $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФазы}$. Изменяется активность ферментов, ухудшаются реологические свойства крови, наблюдается разрастание соединительной ткани. В парализованных мышцах саркоплазматический ретикулум полностью не способен отвечать на электрическую стимуляцию. Известно, что нарушение проницаемости митохондриальной и цитоплазматической мембран ведет к изменению концентрационных потенциалов, обуславливающих эпилептогенез [67].

Снижение активности $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФазы}$, зависящее от тяжести и формы ДЦП выявлено в исследованиях Е.М.Васильевой. Автор показывает, что активность $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФазы}$ эритроцитов резко снижается при тяжелой форме спастической диплегии, но повышается у больных с атонически-астатической формой патологии. Активность Са, Mg-АТФазы, сниженная у большинства больных, повышается при атактико-гиперкинетической форме ДЦП. При всех формах церебрального паралича отмечено снижение концентрации свободного магния в эритроцитах. Снижение содержания магния в клетке приводит к увеличению входа в нее кальция и приросту его ионизированной фракции, что может сопровождаться развитием контрактур в мышечных тканях. В тоже время, мышечная ригидность и гиперметаболическое состояние может быть следствием повышенного выделения кальция из саркоплазматического ретикулума, что приводит к длительным сокращениям и контрактурам [76].

Метаболические изменения всегда предшествуют физиологическим нарушениям. В формировании эпилептического очага существенное значение имеют структурные и функциональные нарушения нейрональных мембран, во многом зависящие от состояния активности $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФазы}$. Известно, что судороги часто развиваются при снижении

содержания кальция или магния в крови. Полагают, что торможение Na^+ - K^+ -АТФазы может являться пусковым звеном повышения входа кальция внутрь нервных окончаний, осуществляющегося либо с помощью включения ионоселективных каналов, либо с помощью кальций-натриевого обменного механизма, а также увеличения концентрации калия во внеклеточной среде. В гомогенатах мозга больных, умерших от эпилепсии, активность Na^+ - K^+ -АТФазы была снижена по сравнению с контролем. Изменения регуляции вольтажзависимых каналов приводят к резкому возрастанию активности нейронов, формированию генератора патологически усиленного возбуждения в мозге и могут быть основополагающими в генерации эпилептической активности путем влияния на освобождение нейротрансмиттеров [50].

Таким образом, в настоящее время нет единого мнения о причинах и биохимических механизмах становления ДЦП и формирования у такой больной эпилепсии.

1.7. Ключевые проблемы лечения эпилепсии у детей с детским церебральным параличом.

Лечение церебральных параличей должно быть ранним, комплексным и непрерывным до достижения максимальной компенсации дефекта и социальной адаптации. Значительные трудности отмечаются при терапии больных ДЦП с эпилепсией, так как приступы резко ограничивают возможность активной тренировки возрастных навыков, широкого применения стимуляторов ЦНС и физиотерапевтических методов лечения [49,50].

Антиэпилептическую терапию больным ДЦП назначают индивидуально с учетом особенностей основного заболевания, характера пароксизмов, согласно международным стандартам лечения эпилепсии [50].

Препараты выбора при парциальных припадках (без вторичной генерализации или вторично-генерализованных) - вальпроаты и карбамазепины. Эти два препарата относятся к традиционным «антиконвульсантами первой очереди выбора». Одним из современных АЭП, отвечающим основным требованиям лечения эпилепсии (максимум эффективности при минимуме побочных реакций), является топирамат (топамакс) [21].

Топирамат представляет собой сульфатзамещенный моносахарид. Подобно карбамазепину он подавляет эпилептические разряды в нейроне, запирая зависимые от электрического напряжения натриевые каналы. Он также блокирует кальциевые каналы подобно вальпроевой кислоте. Третий механизм действия топирамата реализуется в активности ГАМК в области небензодиазепиновых ГАМК-рецепторов, повышая поляризацию мембраны и тормозя потенциалы действия [22].

ГАМКергический эффект, сближает топирамат с бензодиазепинами и вальпроевой кислотой, однако, действие в области небензодиазепиновых рецепторов объясняет, почему топирамат может оказаться эффективным в случае резистентности к упомянутым препаратам. Методом МРТ-спектроскопии было обнаружено, что у пациентов, леченых топамаксом, помимо увеличения в мозге уровня ГАМК, наблюдается достоверное нарастание количества ее метаболитов - гомокарназина и пирролидинона, обладающих также мощным противосудорожным эффектом, что объясняет пролонгированный период действия топамакса [21]. Наконец в экспериментах на крысах с припадками, вызванными каиновой кислотой, показано, что противосудорожный эффект топирамата связан с его антагонизмом к возбуждающим рецепторам глутаминовой кислоты. Комбинированное потенцирование ГАМК-рецепторов путем модуляции трансмембранного тока ионов хлора, торможение канатного подтипа возбуждающих глутаматных рецепторов отличают топамакс от других

АЭП, что может объяснять его эффективность и малую степень развития толерантности припадков к препарату [78].

Такая констелляция разносторонних механизмов действия, очевидно, объясняет эффективность топамакса в отношении широкого спектра припадков и форм эпилепсии, а также его эффективность в случаях резистентности к другим препаратам. Одновременное действие на каналы мембраны нейрона и на нейротрансмиттеры, вероятно, обеспечивает его эффективность при монотерапии в тех случаях, когда для контроля припадков требуются комбинации двух и более традиционных препаратов. Кроме того, установлено, что за счет блокады глутаматных рецепторов Na и Ca каналов уменьшается «оксидантный стресс» и, как следствие, улучшается функциональная активность поврежденных нейронов [86].

Топирамат быстро всасывается из кишечника. Пик его концентрации в плазме достигается через 2 часа. Препарат имеет линейную кинетику. С белками плазмы крови связывается 15-20% топирамата. Топирамат слабо метаболизируется в организме и на 80% выводится в неизменном виде. Он мало влияет на концентрации других антиконвульсантов и под его воздействием уровень вальпроевой кислоты снижается минимально (на 11%), концентрации карбомазепина, эпоксида карбомазепина и барбитуратов - не меняются. В свою очередь, фенитоин и карбомазепин несколько снижают концентрацию топирамата в плазме крови [78,83].

Безопасность и переносимость топирамата у детей рассмотрена в обзоре Р.М. Levisohn и О.Е. Трифановой. Отмечено, что наиболее частыми побочными эффектами у детей являются изменения со стороны ЦНС: сонливость, нарушения концентрации внимания, изменения поведения. Эти побочные эффекты возникали в начале терапии топираматом и в дальнейшем у большинства детей исчезали. Потеря массы тела и снижение аппетита развивались в первые 12-18 месяцев терапии, но не влияли на

темпы роста детей. В дальнейшем вес больных восстанавливался. По сравнению с взрослыми дети не предъявляли жалоб на парестезии, не было случаев афазии, реже встречались камни в почках. Не было зарегистрировано угрожающих жизни побочных эффектов. Ряд авторов указывают на возможность негативного влияния топирамата на психическое состояние детей. Р.А.Харитонов с соавт., напротив, отмечает положительное влияние этого препарата на психику ребенка [21,78].

К настоящему времени наибольшее число публикаций посвящено применению топирамата при симптоматической парциальной эпилепсии. Эта форма эпилепсии, вследствие выраженности функционально-морфологических церебральных расстройств, нередко резистентна к противосудорожной терапии. Нейрофизиологическое исследование А.И.Федина с соавт. и А.С.Шершевера с соавт. показало, что топамакс позволяет достоверно уменьшить число эпилептических приступов, как при симптоматической, так и при идиопатической эпилепсии вне зависимости от типа припадков (генерализованных и парциальных), что подтверждается положительной динамикой функционального состояния мозга при проведении ЭЭГ-мониторинга [69].

Таким образом, топирамат является эффективным и безопасным противосудорожным средством широкого спектра действия, который может быть использован как в монотерапии, так и в комбинации с другими антиконвульсантами практически при всех формах эпилепсии у детей [66].

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Проведено обследование в динамике наблюдения 139 детей с ДЦП (80 мальчиков и 59 девочек) в возрасте от 1 года до 14 лет, из них основную группу - ДЦП в сочетании с эпилепсией составили 68 пациентов (40 мальчиков, 28 девочек). Группу сравнения составили 71 ребенок, страдающий ДЦП. Сравнительная характеристика исследуемых групп по форме ДЦП, полу и возрасту представлена в таблице 1.

Таблица 1

Сравнительная характеристика основной группы и группы сравнения по форме ДЦП

Форма ДЦП	Основная группа (n=68)	Группа сравнения (n=71)	P по критерию хи- квадрат
Гемипаретическая форма	14	19	0,512

Двойная гемиплегия	28	19	0,106
Спастическая диплегия	18	24	0,449
Атонически-астатическая форма	5	7	0,865
Гиперкинетическая форма	3	2	0,961
Половой состав:			
• Мальчики	40	40	p=0,901;
• Девочки	28	31	хи-квадрат=0,02
Возраст, лет	5,8±4,2	6,2±4,1	По критерию Стьюдента p=0,583; t=0,551

Для изучения факторов риска методом «случай-контроль» отобрана контрольная группа (63 ребенка), имеющая сходство с основной по возрасту и полу. Основную группу составили 68 детей, страдающих ДЦП и эпилепсией. Сравнительная характеристика групп представлена в таблице 2.

Таблица 2

Характеристика детей с детским церебральным параличом в сочетании с эпилепсией и без неё по возрасту и полу

Исследуемые группы	Пол		Возраст
	Мальчики	Девочки	
Основная группа, n=68	40	28	5,8 ± 4,2
Контрольная группа, n=63	37	26	6,2 ± 4,1
Достоверность различий	хи-квадрат=0,028 p = 0,868		T=-0,551 P = 0,583

Диагноз ДЦП устанавливался согласно клинической и эволюционно-динамической классификациям.

Диагноз эпилепсии устанавливался на основании классификации эпилепсии, эпилептических синдромов и схожих заболеваний, и классификации эпилептических приступов.

Для оценки анамнестических данных был использован анкетный метод. Анкета предусматривала учет семейного, генеалогического, акушерского анамнеза, подробное описание первого и последующих приступов, эффект от проводимой терапии. Проводилась обработка амбулаторных карт, изучение выписок из истории болезни, документации МСЭК.

Неврологический осмотр осуществлялся по общепринятой схеме.

Нейрофизиологическое обследование включало:

1. Электроэнцефалографическое исследование с компьютерным анализом ЭЭГ на 21-канальном электроэнцефалографе «Энцефалан-131-03» фирмы «Медиком МТД». Electrodes накладывались по международной системе 10-20, в качестве референтных использовались ушные электроды. Визуальный анализ проводили по стандартной схеме. Все виды нарушений БЭА головного мозга были систематизированы по классификации ЭЭГ, принятой Международным обществом нейрофизиологов и по классификации Н.К.Благосклоновой.

ЭЭГ исследование было проведено у 68 детей, страдающих ДЦП в сочетании с эпилепсией - основная группа (из них у 58 проведен анализ спектра мощности ритмов), группу сравнения составили 58 пациентов, имеющих только двигательный дефект (таблица 3). Контрольная группа включала 30 здоровых детей аналогичного возраста ($6,9 \pm 4,5$) и пола (13 мальчиков, 17 девочек). Достоверность различий по возрасту с основной группой: $p=0,936$, $t=0,081$, с группой сравнения: $p=0,657$, $t=0,446$; по полу: $p=0,231$, хи-квадрат=1,436 и $p=0,951$, хи-квадрат=0,004 соответственно.

Таблица 3

Сравнительная характеристика групп по полу и возрасту при ЭЭГисследовании

Анализируемые показатели	Основная группа, n=68	Группа сравнения, n=58	Достоверность различий
Возраст, лет	6,8 ±4,3	6,4 ±3,7	P=0,580, t = 0,555
Половой состав (мальчики/девочки)	40/28	27/31	P=0,231, хи-квадрат= 1,432

С целью изучения влияния Э на формирование высших психических функций у пациентов от 1 года до 6 лет проводился анализ адаптированных карт психологического обследования детей дошкольного возраста И.А.Скворцова. Группу контроля составили дети с ДЦП аналогичного возраста и пола, не имеющие эпилептических приступов. Согласно этим картам оценивались следующие функции: крупная и мелкая моторика, зрительное и слуховое восприятие, навыки экспрессивной и импрессивной речи, развитие конструктивной, интеллектуальной и игровой деятельности, а также навыки самообслуживания и социального общения.

Для оценки высших корковых функций у пациентов старше 7 лет применяли методику нейропсихологического исследования А.Р.Лурия в модификации Э.Г.Симерницкой, И.А.Скворцова, Л.И.Московичюте и др. Всего было обследовано 14 детей с сочетанной патологией. Контрольную группу составили 15 пациентов аналогичного возраста и пола, наблюдавшихся только с двигательными нарушениями. Данная методика включает 67 основных проб и тестов, объединенных в свою очередь в 14 групп в соответствии с исследуемой функцией: праксиса, гнозиса, речи, памяти и мышления. Интерпретация результатов обследования включает психофизиологическую оценку нарушения функции и возможную

локализацию функциональной недостаточности в коре больших полушарий.

Для оценки психоэмоционального статуса детей старше 7 лет использовался второй субтест методики Люшера. Тест Люшера относится к категории проективных методов и основан на том, что предпочтения одних цветов другим связаны с устойчивыми личностными характеристиками испытуемого и особенностями его переживания актуальной ситуации. Он выявляет не только осознанное, субъективное отношение к цветовым эталонам, но также неосознанные реакции на них. Основную группу составили 14 пациентов с сочетанной патологией, контрольную - 15 детей, имеющих только двигательный дефект.

Пациенту предлагают 8 цветных карточек:

- 4 карточки с основными цветами: 1 - синий, 2 - зеленый, 3 - красный, 4 - желтый. Основные цвета отражают психологические потребности личности.

- 4 карточки с дополнительными цветами: 5 - фиолетовый, 6 - коричневый, 7 - черный и 8 - серый (нейтральный). Все дополнительные цвета (за исключением 5) связаны с негативными тенденциями: переживания, стресс, страх, тревожность, огорчение.

Ребенок выбирает цвета в порядке предпочтения: от самого приятного до самого неприятного, вызывающего антипатию 2 раза с интервалом в 2 минуты. Анализ результатов оценивался по второму выбору цветового ряда, поскольку выбор, сделанный на первом этапе, характеризует желаемое состояние, а на втором - действительное. По результатам тестирования была проведена оценка психоэмоционального статуса детей:

- определен уровень тревожности по общей сумме «!» (баллов), присвоенных цветам, условно обозначаемым как «источники стресса» и «патологической компенсации»

- определены «нормальная» (основные цвета на первых трех позициях цветового ряда) и «патологическая» (ахроматические цвета на первых позициях) компенсации при наличии тревоги
- выявление гаммы цветового предпочтения для каждой группы
- определена «актуальная» проблема по +/- функции (сочетание первого и последнего цветов ряда - источник стресса и избранная тактика разрешения) с использованием таблицы стандартных интерпретаций
- определен вегетативный коэффициент (ВК). При доминировании «теплых и активных» цветов (красный и желтый) $ВК > 1$ (4 балла и выше) предполагается установка на активную деятельность, подкрепленную достаточными энергоресурсами, т.е. доминирование симпатического отдела ВНС. При доминировании «холодных и пассивных» цветов (синий и зеленый) $ВК < 1$ (1-3 балла) предполагается установка на покой, отдых, минимизацию усилий, т.е. доминирование парасимпатического отдела ВНС.

Нейровизуализационные методы обследования включали компьютерную или магнитно-резонансную томографию головного мозга. Компьютерная томография на аппарате «SomatomART» фирмы «Siemens», Германия проведена у 63 детей. Томографический шаг 2, 3, 5, 10 мм. Магнитно-резонансная томография проанализирована у 24 пациентов.

Материалом биохимических исследований послужили периферическая кровь (плазма, эритроциты). Основная группа представлена детьми с ДЦП в сочетании с Э (30 человек), группа сравнения - ДЦП без Э (31 человек). Сравнительная характеристика групп представлена в таблице 7. Контрольную группу составили 15 здоровых детей аналогичного возраста ($11,9 \pm 3,5$) и пола (7 мальчиков, 8 девочек). Достоверность различий по возрасту с основной группой: $p=0,08$, $t=-1,793$, с группой сравнения: $p=0,603$, $t=-0,524$; по полу: $p=0,596$, хи-квадрат= $0,281$ и $p=0,837$, хи-квадрат= $0,042$.

Специальные биохимические методы включали:

- Определение общего внутриклеточного кальция.

Модификация унифицированного метода определения кальция в сыворотке крови с использованием набора реактивов фирмы PLIVA-Lachema. Принцип метода основан на том, что кальций образует с глиоксаль-бис-(2-оксианилом) в щелочной среде комплекс красного цвета, который определяют фотометрически. Интенсивность окраски пропорциональна концентрации кальция. Измерение оптической плотности проводилось на спектрофотометре при длине волны 540 нмоль, расчет в мкмоль/мл.

- Определение содержания натрия в эритроцитах.

Модификация фотометрического магний-уран или ацетатного метода с использованием реактивов для определения натрия в сыворотке крови фирмы Human (Германия) и 20% трихлоруксусной кислоты. Метод основан на том, что натрий осаждается магний-уранилацетатом; оставшиеся ионы уранила реагируют с тиогликоевой кислотой с образованием комплекса желто-коричневого цвета. Оптическая плотность реакционной смеси относительно холостой пробы по реагенту пропорциональна концентрации натрия.

- Определение Na^+ - K^+ - Mg^{12} и Ca^{+2} - АТФаз в эритроцитах.

Na^+ - K^+ и Mg^{2} -АТФазы определялись по методу А.М.Казеннова ссоавт., Ca^{+2} -АТФаза - по методу M.Reinilaetal. Определение активности ферментов трансмембранного транспорта ионов, локализованных в мембранах клеток, основано на изменении содержания фосфора неорганического в инкубационных средах за счет использования энергии АТФ в процессах активного транспорта. Активность Na^+ - K^+ -АТФазы рассчитывали по разнице между АТФазной активностью в средах, содержащих или не содержащих строфантин, так как строфантин специфически подавляет активность Na^+ - K^+ -АТФазы. Активность ферментов выражали в мкмоль Рн в час в 1 мл эритроцитов.

Лечение эпилепсии у детей с ДЦП проводилось строго индивидуально. Учитывались возраст больного, тип приступов, результаты обследований, наличие сопутствующей патологии, возможность побочных эффектов от препаратов. Терапию антиэпилептическим препаратом топирамат получили 19 детей с ДЦП и Э. Из них 10 человек принимали препарат в монотерапии, а 9 - в качестве дополнительного средства. В процессе лечения пациенты заполняли дневник приступов, где указывали дату продолжительность и подробное описание эпилептического приступа. Промежуточная оценка эффективности лечения проводилась ежемесячно врачом. Заключение о результативности лечения осуществлялось через 3 месяца с катamnестическим наблюдением в течение 6 месяцев.

Результаты исследований обработаны на персональном компьютере с помощью программного пакета статистической обработки данных Microsoft Excel/XP (2003) и программе «Biostat» (Version 4.03, перевод на русский язык «Практика», 1998). При этом анализировались: средняя величина вариационного ряда (M), стандартное отклонение (б). Достоверности различий количественного признака судили по t-критерию Стьюдента для независимых (несвязанных) групп, парному критерию Стьюдента для зависимых групп. В случае широкого диапазона показателей и неправильного распределения признака данные представлялись в виде Me и [25; 75] квартиля, достоверность различий оценивалась по критерию Манна-Уитни. Для описания качественных признаков велся подсчет абсолютных и относительных частот каждого признака. Сравнение по качественному бинарному признаку для независимых групп проводилось с построением таблиц сопряженности по критерию χ^2 , критерию Фишера, для зависимых групп - по критерию МакНимара. Суждение о наличии существенных различий между полученными результатами выносилось при вероятности ошибки первого рода $p < 0,05$.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Частота возникновения и факторы риска развития эпилепсии у детей с детским церебральным параличом

Максимальная частота ДЦП и Э отмечалась в возрасте от 1 до 6 лет - 22,9%, далее к наступлению пубертатного периода (11-12 лет), показатели снижались до 13,6%, а к 16-17 годам составляли 14,9% (таблица 3).

Что касается распределения по полу, то в целом частота встречаемости эпилепсии у мальчиков была выше, чем у девочек - 19% (39, n=205) и 15,3% (27, n=176) соответственно, ($p=0,417$). При этом преобладание мальчиков отмечалось во все возрастные периоды.

Распределение больных по форме ДЦП представлено в таблице 4. Полученные данные свидетельствуют о превалировании в структуре ДЦП (как без, так и в сочетании с эпилепсией) спастических форм.

При ДЦП без Э - доминировала спастическая диплегия (29,4%), двойная гемиплегия (24,1%), спастическая гемиплегия (21,3%).

Эпилептические приступы чаще возникали при двойной гемиплегии (45,4%), спастической диплегии (21,2%), спастической гемиплегии (15,2%).

До настоящего момента остается дискуссионным вопрос о причинах и факторах риска возникновения Э у детей с ДЦП. Независимо от того, является ли некий фактор риска причиной заболевания, его присутствие позволяет прогнозировать вероятность болезни. В нашем исследовании предполагаемые факторы риска развития Э изучались методом анкетирования родителей и анализа амбулаторных карт. Обследовано 68 детей, у которых ДЦП сочетался с Э и 63 ребенка только с двигательными нарушениями. Среди возможных факторов риска развития эпилепсии у детей с ДЦП нами проанализированы генетические и медико-биологические факторы (экзогенные воздействия пери- и постнатального периода).

Таблица 4

Распределение больных по форме детского церебрального паралича

Форма ДЦП		Общее количество детей с ДЦП	Количество детей с ДЦП в сочетании с эпилепсией
		%	%
Спастическая диплегия		29,4	21,2
Двойная спастическая гемиплегия		24,1	45,4
Спастическая гемиплегия	Левосторонняя	10,5	6,1
	Правосторонняя	10,8	9,1
Атонически-астатическая		10	10,6
Спастика-гиперкинетическая		7,3	-
Спастика-атактическая		7,9	7,6

Достоверного влияния наследственной предрасположенности в формировании Э в нашем исследовании не выявлено. Но в основной группе имелись указания на наличие судорожных приступов у родственников 5 пациентов, тогда как в группе сравнения - только у 1 ($p=0,246$, первая степень родства- 0, $p=0,140$). Доминирующим типом приступов среди родственников были генерализованные судорожные пароксизмы. В 2 случаях они были расценены как фебрильные судороги, в 2 случаях наличие приступов было связано с приемом алкоголя, в 1 - приступы отмечались с частотой 1 - 2 раза в год и провоцировались депривацией сна.

Медико-биологические факторы, влияющие на развитие Э, разделены на факторы пре- и перинатального периодов (таблица 5). Те или иные патологические факторы выявлены у всех детей, как в основной, так

и в контрольной группе. Однако в группе пациентов имеющих сочетанную патологию преобладало количество матерей, имеющих отягощенный акушерский анамнез (45,6%, против 25,4% в контрольной группе). У них чаще диагностировали хроническую внутриутробную гипоксию плода (53% и 33,3% соответственно). Новорожденные в большем количестве случаев подвергались аппаратной реанимации (69,1%, контрольная группа - 42,9%). Присутствие более 4 факторов риска, также, в большинстве случаев (58,8%) встречалось у детей основной группы (контрольная - 39,7%).

Для выявления достоверных статистически значимых различий в частоте встречаемости анализируемых факторов риска в основной и контрольных группах были построены таблицы сопряженности. Анализировали каждый фактор в отдельности. Наличие признака обозначалось (+), отсутствие (-). Из всех факторов риска развития эпилепсии при детском церебральном параличе статистически значимыми являлись:

1. Отягощенный акушерский анамнез матери.
2. Хроническая внутриутробная гипоксия плода.
3. Искусственная вентиляция легких у новорожденных.
4. Совокупность более 4 факторов риска.

Для выявления предполагаемых причин заболевания у всех пациентов были проанализированы результаты УЗИ головного мозга в период новорожденности по амбулаторным картам.

В неврологическом статусе больных с двойной гемиплегией со стороны краниальных нервов выявлены: полная атрофия зрительных нервов (4), частичная атрофия зрительных нервов (15), сходящееся косоглазие (20), расходящееся (5). Горизонтальный нистагм имел место у 9 пациентов. Псевдобульбарные расстройства отмечались во всех случаях. Изменения мышечного тонуса проявлялось у всех больных спастичностью. Удержание головы в большинстве случаев

характеризовалось кратковременностью (до нескольких секунд) и невозможностью при этом совершать активные повороты. У 7 больных этот навык сформировался к 9-12 месяцам, у 2 - с 2 лет. Сидение с фиксацией стало возможно с 3 лет у 5 детей. Перевороты со спины на живот освоили только 4 детей с 2-х лет. Имитация ходьбы и шагоподобные движения с поддержкой за плечи - у 6 пациентов.

Таблица 5

Частота пре- и перинатальных нарушений у детей с церебральным параличом в сочетании с эпилепсией и в контрольной группе

Пре- и перинатальные факторы риска		Дети с ДЦП в сочетании с Э	Дети с ДЦП без Э
		%	%
Вредные привычки матери	Курение	14,7	6,3
	Алкоголизм	1,5	1,6
Вредные привычки отца	Курение	66,2	44,4
	Алкоголизм	2,9	4,8
ОАА*		45,6	25,4
Угрозы прерывания		47,1	44,4
Гестоз		47,1	44,4
В/у хроническая гипоксия плода		53	33,3
Инфекционные заболевания во время беременности		26,5	20,6
Соматическая патология у матери во время беременности	Всего	50	52,4
	Бронхиальная астма	1,5	-
	Патология щитовидной железы (гипотиреоз)	7,4	3,2
	Анемия	22,1	27
	Миома матки	1,5	-
	Язва ДПК	1,5	-
	Обострение хронического гастрита	1,5	1,6
	Артериальная гипертензия	11,8	14,3
	ВСД по гипотоническому типу	2,9	6,3
Преждевременная отслойка плаценты		7,4	9,5
Преждевременные роды (< 37 недель)		64,7	71,4
Слабость родовых сил		14,7	20,6
Быстрые и стремительные роды		11,8	14,3
Оперативное вмешательство		39,7	30,2

Аппаратная реанимация (ИВЛ)	69,1	42,9
Совокупность более 4-х факторов риска.	58,8	39,7
Неотягощенный перинатальный фон	-	-

ОАА - отягощенный акушерский анамнез (аборты перед беременностью, выкидыши, мертворожденные)

Нейроморфологические изменения были выявлены в 100% случаев у детей имеющих сочетанную патологию и в 88,9% - имеющих только двигательный дефект (таблица 6). Несколько чаще в обеих группах встречались изменения гипоксически-геморрагического характера, но это разница не являлась статистически значимой ($p=0,661$).

Таблица 6

Характер морфологических изменений по данным нейросонографии у детей основной и контрольной группы в период новорожденности

Характер морфологических изменений по данным нейросонографии	Дети с ДЦП в сочетании с Э	Дети с ДЦП
	%	%
Гипоксически-геморрагически изменения	57,4	46
Гипоксически-ишемические изменения	42,6	42,9
Отсутствие морфологических изменений		11,1

Среди обследованных 48 составили больные, у которых двигательный дефект сочетался с Э и 39 - пациенты, не имеющие эпилептических приступов. Как видно из данных таблицы структурные изменения выявлялись в обеих группах, но чаще у больных с ДЦП и эпилепсией ($p=0,041$). При этом преобладала патология, связанная с перинатальным повреждением центральной нервной системы.

Статистически значимым явилось наличие у пациентов этой группы корковой атрофии ($p=10,027$ по критерию хи-квадрат).

Таблица 7

**Этиопатогенетическая идентификация структурных изменений,
выявленных при нейровизуализации**

Структурные изменения с этиопатогенетической идентификацией	Дети с ДЦП в сочетани и с Э	Дети с ДЦП
1. Последствия перинатального поражения ЦНС (гипоксически-ишемических, гипоксически-геморрагических, травматических, токсико-метаболических, инфекционных поражений ЦНС):	40 (83,3%)	30 (76,9%)
Атрофический процесс		
а) корковая атрофия	12	2
б) подкорковая атрофия	6	3
в) гемиатрофия	6	-
г) гипотрофия мозжечка	2	-
д) перивентрикулярная лейкомаляция	9	-
е) смешанная атрофия	9	5
1.2. Внутримозговые кисты и очаги пониженной плотности (ишемического, реже геморрагического характера)	6	7
1.3. Арахноидальные кисты	5	2
1.4. Гидроцефалия (внутренняя, наружная, смешанная, неуточненная, открытая)	20	9
2. Аномалии головного мозга	5 (10,4%)	1(2,6%)
а) микроцефалия	1	-
б) агенезия, гипоплазия мозолистого тела	3	1
в) аномалия желудочковой системы (киста большой цистерны)	1	-
3. Артерио-венозная мальформация	1 (2,1%)	-
Всего выявлено структурных изменений	46(95,8%)	31(79,5%)
Норма (не выявлено структурных изменений)	2 (4,2%)	8 (20,5%)

Примечание: - различные изменения могли встречаться у одного и того же больного, поэтому сумма не соответствует количеству больных.

Таким образом, наиболее значимыми факторами риска развития эпилепсии у детей с ДЦП являются: наличие у женщины отягощенного акушерского анамнеза, хроническая внутриутробная гипоксия плода, искусственная вентиляция легких у новорожденных, а также совокупность в одном случае более 4 факторов риска. Анализ структурных изменений головного мозга выявил, что у детей, имеющих кроме двигательного дефекта эпилептические приступы достоверно чаще встречается атрофия коры головного мозга.

3.2. Клинико-неврологическая характеристика детей с ДЦП и эпилепсией.

3.2.1. Общая характеристика наблюдаемых больных

Всего под нашим наблюдением находилось 139 пациентов с диагнозом ДЦП в возрасте от 1 года до 14 лет, из них у 68 детей двигательные расстройства сочетались с Э (40 мальчиков, 28 девочек). По двигательному дефекту дети были разделены на 5 групп (таблица 8). Среди обследованных пациентов 33,8% составили дети с двойной гемиплегией, 30,2% - со спастической диплегией, 23,7% - с гемипаретической формой. В 8,6% случаев была зафиксирована атонически-астатическая форма и в 3,6%-гиперкинетическая форма. Эпилептические припадки, в наших наблюдениях, преобладали у детей с двойной гемиплегией (41,2%). Несколько реже приступы встречались у больных спастической диплегией (26,5%) и гемипаретической формой (20,6%). При атонически-астатической и гиперкинетической формах ДЦП припадки отмечались редко (7,4% и 4,3% соответственно).

Возраст манифестации приступов в зависимости от формы ДЦП представлен в таблице 9. Как видно из таблицы в основной массе случаев эпилептические приступы дебютировали в возрасте до 5 лет, причем, чем тяжелее двигательный дефект, тем, раньше манифестация эпилепсии. После 5-летнего возраста вероятность развития эпилепсии у ребенка с ДЦП снижалась. Полученные результаты согласуются с данными литературы.

Таблица 8.

Распределение детей по формам ДЦП

Формы ДЦП	Число детей с ДПД, без Э		Число детей с ДЦП в сочетании с Э		Всего
	%		%		%
Гемипаретическая форма	26,8		20,6		23,7
Двойная гемиплегия	26,8		41,2		33,8
Спастическая диплегия	33,8		26,5		30,2
Атонически-астатическая форма	9,9		7,4		8,6
Гиперкинетическая форма	2,8		4,3		3,6

Таблица 9

Возраст дебюта эпилепсии при разных формах ДЦП

Форма ДЦП	Число объектов исследования	Медиа на	Интерквартильный размах
Двойная гемиплегия	28	12 мес.	3,75 : 24 (мес.)
Атонически-астатическая форма	5	5 мес.	4 : 6 (мес.)

Спастическая диплегия	18	3,5 года	2 :4 (года)
Гемипаретическая форма	14	3 года	1 : 3,75 (года)
Гиперкинетическая форма	3	3,5 года	2,75 : 4 (года)

Характер дебютных приступов в зависимости от формы ДЦП представлен в таблице 10. В большинстве случаев преимущество дебюта осталось за генерализованными приступами. В группе детей страдающих атонически-астатической формой ДЦП в 60% случаев дебютными приступами были инфантильные спазмы.

Таблица 10

Дебютные приступы при разных формах ДЦП (абс.)

Формы ДЦП	Инфантиль- ныеспазмы	ПП П	СП П	ВГ П	Эпи- статус
Спастическая диплегия (п =18)	3	3	4	8	0
Гемипаретическая форма (п =14)	0	1	5	7	1
Двойная гемиплегия (п =28)	5	3	5	13	2
Атонически астатическая форма (п =5)	3	0	0	2	0
Гиперкинетическая форма(п=3)	0	0	0	2	1

Примечание: ППП - простые парциальные приступы, СПП - сложные парциальные приступы. ВГП - вторично-генерализованный приступ.

По форме эпилепсии больные распределились следующим образом. Симптоматическая генерализованная эпилепсия была диагностирована в 6

(8,8%) случаях, из них синдром Веста - 5 (7,4%), синдром Леннокса-Гасто - 1 (1,4%) случай. Симптоматическая и предположительно симптоматическая парциальная эпилепсия выявлена в 82,3% случаев (56 человек). В структуре парциальных форм преобладали лобные эпилепсии - 38 человек (67,9%), височные эпилепсии составляли 12 человек (21,4%), лобно-височные - 5 (8,9%), и теменные 1 пациент (1,8%). Ситуационно-обусловленные приступы (фебрильные судороги) наблюдались у 6 детей, что составило 8,8%.

Ниже мы рассмотрим более подробно каждую из пяти групп.

3.2.2. Эпилепсия у детей с двойной гемиплегией

Под наблюдением с этой формой заболевания находилось 47 пациентов (30 мальчиков и 17 девочек). У 28 детей (20 мальчиков, 8 девочек) двигательные расстройства сочетались с Э. У большинства пациентов, этой группы (23 человека - 82,1%), приступы манифестировали в возрасте до 3 лет. Из них с рождения припадки зафиксированы у 5 (17,9%), в возрасте до 1 года - у 10 пациентов (35,7%), в период с 1 до 3 лет - у 8 (28,6%). У 5 больных (17,8%) приступы манифестировали в возрасте 4-5 лет. У 4 (14,2 %) пациентов они были спровоцированы инфекцией с фебрильной температурой.

Семиология приступов отличалась клиническим полиморфизмом. У 2 пациентов с синдромом Веста наблюдались приступы по типу инфантильных спазмов. У 1 пациента с диагностированным синдромом Леннокса-Гасто (ранее он наблюдался с синдромом Веста) были зафиксированы аксиальные тонические, атонические приступы в виде «кивков», а также приступы в виде кратковременных застываний.

Среди пациентов с фокальной лобно-долевой эпилепсией (17 человек) у 11 отмечались вторично-генерализованные приступы. Фокальные моторные приступы по типу джексоновского марша

наблюдались у 6 пациентов, из них у 3 с вторичной генерализацией в виде тонико-клонического (1), тонического аксиального (1) и глобального тонического приступа (1). Приступы, обусловленные наличием очага в дополнительной моторной зоне (5 человек) зафиксированы в виде билатерального или одностороннего тонического отведения рук, сопровождающиеся покраснением лица, криком и тоническим поворотом головы и (или) глаз, из них у 3 - ВГП. У 3 детей наблюдались сложные парциальные приступы в виде двигательных автоматизмов (сжимание, разжимание рук в кулак, педалирование ногами), из них у 2 - с последующими ВГП (1 тонико-клонический, 1 тонический аксиальный). У 3 детей были зафиксированы полиморфные приступы в виде тонических поворотов головы и глаз, серийных «кивков», тонических постуральных приступов с последующей вторичной генерализацией. У 1 пациента с височно-долевой эпилепсией наблюдались психомоторные приступы, в форме ороалиментарных автоматизмов с последующим тоническим напряжением конечностей. У второго пациента приступы протекали с остановкой взора, облизыванием губ, тоническим поворотом головы и глаз и последующим развитием генерализованного тонико-клонического приступа. У 1 ребенка, который наблюдался с лобно-височной эпилепсией, были зафиксированы полиморфные приступы в виде гемиконвульсий в руке или дистонической установки кисти с последующим тоническим поворотом головы и генерализованным тоническим или тонико-клоническим приступом. У 5 пациентов наблюдались атипичные, сложные фебрильные приступы.

В неврологическом статусе больных с двойной гемиплегией со стороны краниальных нервов выявлены: полная атрофия зрительных нервов (4), частичная атрофия зрительных нервов (15), сходящееся косоглазие (20), расходящееся (5). Горизонтальный нистагм имел место у 9 пациентов. Псевдобульбарные расстройства отмечались во всех случаях. Изменения мышечного тонуса проявлялось у всех больных спастичностью.

Повышение мышечного тонуса преобладало в дистальных отделах конечностей, приводящих мышцах бедер, пронаторах рук, в икроножных мышцах и супинаторах стоп, что приводило к развитию патологических установок в конечностях. В верхних конечностях формировалась пронаторо-сгибательно-приводящая контрактура с флексорной установкой кистей. В ногах - сгибательные установки в коленных суставах (28), приводящие в бедрах (18), среди которых с внутренней ротацией бедер 7, с экстензорной - 6. У 12 больных в возрасте с 3-10 лет, определялись фиксированные контрактуры конечностей. У больных в возрасте 1-3 лет отмечались функциональные контрактуры конечностей, активное выведение из которых было возможно. Перераспределению мышечного тонуса и формированию патологических установок способствовали наличие лабиринтного тонического рефлекса (ЛТР), шейного тонического симметричного (СШТР) и асимметричного (АШТР), нарастание которых отмечено у детей в возрасте до 8 лет. Действие ЛТР отмечалось у 31 в горизонтальном положении и у 26 в вертикальном. СШТР у 14 больных определялся в вертикальном и горизонтальном положениях, АШТР выявлялся у 22 детей. Высокие сухожильные рефлексы с расширенной зоной их вызывания имели место у всех больных и сопровождалась патологическими рефлексамии.

Удержание головы в большинстве случаев характеризовалось кратковременностью (до нескольких секунд) и невозможностью при этом совершать активные повороты. У 7 больных этот навык сформировался к 9-12 месяцам, у 2 - с 2 лет. Сидение с фиксацией стало возможно с 3 лет у 5 детей. Перевороты со спины на живот освоили только 4 детей с 2-х лет. Имитация ходьбы и шагоподобные движения с поддержкой за плечи - у 6 пациентов. В остальных наблюдениях этот навык отсутствовал. Психоречевая сфера характеризовалась выраженной задержкой ее развития. Голосовые реакции в большинстве наблюдений характеризовались скудностью, не дифференцированностью. И только у 1 больного к 2 годам

появилось произношение отдельных слогов, а к трем - он стал произносить 5 простых слов. Из-за нарушения мышечного тонуса артикуляционной мускулатуры у всех больных отмечалась тяжелая дизартрия, в частности, спастико-паретическая - 10, псевдобульбарная - 14. У 32 детей этой группы наблюдалась сенсорно-моторная алалия.

В целом у детей с двойной гемиплегией, не зависимо от наличия эпилептических приступов, наблюдались грубые двигательные нарушения, сопровождающиеся патологией черепных нервов и расстройствами психоречевой сферы тяжелой степени.

3.2.3. Эпилепсия у детей со спастической диплегией.

В данной группе под наблюдением находилось 42 ребенка (20 мальчиков и 22 девочки). Из них двигательный дефект в сочетании с эпилептическими приступами наблюдался у 18 человек (8 мальчиков, 10 девочек).

У пациентов с этой формой заболевания судороги манифестировали в возрасте до 1 года у 5 человек (27,8%), с 1 года до 3 лет у 4 детей (22,2%), с 4-5 лет – у 8 (44,4%). У одного ребенка приступы впервые возникли в возрасте 10 лет (5,6%). Из этих детей в период новорожденности припадки наблюдались у 3-х человек и вновь возникли у 1 ребенка в возрасте 8 месяцев, у 1 – в возрасте полутора лет и у 1 – в возрасте 4 лет.

Лобно-долевая фокальная эпилепсия диагностирована у 9 пациентов. Из них у 4 детей наблюдались парциальные миоклонии, простые моторные приступы в виде гемиконвульсий в руке с адверсивным поворотом головы и глаз, сопровождающиеся вегетативной симптоматикой (покраснение лица, рвота) с последующей вторичной генерализацией (генерализованные тонические и тонико-клонические приступы). У одного ребенка наблюдались тонические постуральные приступы с преимущественным вовлечением верхних конечностей с

тоническим поворотом головы и глаз. У 2 детей сложные парциальные приступы в виде тонического напряжения конечностей, гримасы испуга с последующим мочеиспусканием или дефекацией. У 1 – по типу складываний в виде кивков с последующим тоническим напряжением рук, у 1 ребенка – психомоторные приступы страха с вокализацией (вскрикивания) и педалирующими движениями ногами.

Среди 6 пациентов, наблюдавшихся с височно-долевой эпилепсией только у 1 наблюдались простые приступы в виде дистонической установки кисти. У остальных 5 были вторично-генерализованные приступы, которые начинались с ороалиментарных (2), кистевых автоматизмов (1) и (или) вегетативных (3) симптомов (расширение зрачков, рвота, побледнение).

Лобно-височная фокальная эпилепсия диагностирована у 2 пациентов. В этих случаях наблюдались вторично-генерализованные тонические приступы, которым предшествовали или тонический поворот головы и глаз с гемиконвульсией, или остановка взора с ороалиментарными автоматизмами и вегетативными симптомами (покраснение, слюнотечение). 1 пациент наблюдался с атипичными фебрильными пароксизмами.

Клинически дети со спастической диплегией характеризовались сходящимся стробизмом в 16 наблюдениях, расходящимся – в 4, центральным парезом мышц лица (12), горизонтальным нистагмом (3), девиацией языка (5). Признаки псевдобульбарного синдрома наблюдались у 34 больных. Частичная атрофия зрительных нервов была выявлена в 7 случаях (причем 6 из них были дети, страдающие эпилепсией). У одного ребенка была выявлена нейросенсорная тугоухость. Повышение мышечного тонуса преобладало в сгибателях нижних конечностях и икроножных мышцах, меньшая спастичность наблюдалась в сгибателях верхних конечностей, больших грудных и трапецевидных мышцах. В связи с этим у некоторых больных формировались разнообразные

патологические установки. В плечевом поясе у 12 пациентов отмечались пронаторно-сгибательно-приводящая установка рук и поднятие плеч вверх, из них 10 были дети с Э. В ногах преобладала сгибательная установка в коленных суставах (32 пациента), реже фиксировалась экстензорная установка (4 детей). Внутренняя ротация бедер отмечена у 22 больных (из них 14 с Э). Деформация стоп характеризовалась наличием эквинуса с 2-х сторон (40 детей). Рефлекторная сфера характеризовалась оживлением сухожильных рефлексов и наличием патологических стопных знаков у всех больных. Постуральные тонические рефлексы также отмечались у всех пациентов. Действие ЛТР в положение лежа наблюдалось у 7 детей младшего возраста. У 5 больных в возрасте 3-5 лет его действие отмечено преимущественно в вертикальном положении. СШТР вызывался у 5 детей в возрасте до 3 лет, а в старшем возрасте у 10 больных в вертикальном положении. АШТР определялся у 2 больных в возрасте до 1,5 лет.

Навык удержания головы был освоен большинством пациентов к 6 месяцам (28), из них 12 дети с Э, у 2 пациентов с эпилепсией к году, и остальные 14 наблюдаемых удерживали голову к 3-4 месяцам. Возможность садиться самостоятельно у 25 детей появилась в возрасте от 1,5 лет. Двое пациентов освоили сидение к 1 году и 17 (из них 11 с Э) – лишь к двум годам. Самостоятельно не могли ходить (передвигались только с посторонней помощью, с поддержкой за плечи или две руки) 9 детей (из них 7 с Э). Остальные могли передвигаться самостоятельно. Походка была спастико-паретическая. Этот навык был освоен большинством пациентов к 2-3 годам.

Речевое развитие характеризовалось нормальным формированием у 10 больных (все дети без Э) и у 34 - его задержкой. У 1 ребенка (без эпилептических приступов) диагностирована моторная алалия. В 38 случаях имела место псевдобульбарная дизартрия разной степени тяжести.

Таким образом, у большинства пациентов, имеющих эпилептические приступы, наблюдаются более выраженные двигательные нарушения (патологические установки верхних и нижних конечностей), чаще выявляется патология черепных нервов (атрофия зрительных нервов, нарушения слуха) и, как следствие, задержка формирования статико-моторных навыков и речевого развития.

3.2.4. Эпилепсия у детей с гемипаретической формой детского церебрального паралича

Данную группу наблюдений составили 33 человека (15 мальчиков и 16 девочек). Из них у 14 больных гемипарез сочетался с эпилепсией (7 мальчиков и 7 девочек).

В этой группе до 1 года приступы впервые возникли у 5 детей (35,7%), в возрасте с 1 до 3 лет - у 4 пациентов (28,6%), с 3 до 5 лет - в 4 случаях (28,6%), у 1 (7,1%) приступ впервые случился в 11 лет. Дебютными приступами у 3 детей (28,5%) были простые парциальные с последующей вторичной генерализацией, у 1 (7,1%) - без вторичной генерализации. У 4 (28,6%) пациентов эпилепсия манифестировала с генерализованных тонических (1), атонических (1) и тонико-клонических (2) приступов, у 5 (35,8%) детей родители описывали сложные парциальные приступы.

С лобно-долевой Э наблюдалось 7 человек. Фокальные моторные приступы с джексоновским маршем с последующими тонико-клоническими приступами наблюдались у 2 человек, у 1 из них, кроме того, были приступы в форме замиранья с вокализацией или глотательными движениями с дальнейшими двигательными автоматизмами в виде педалирования. Приступы, исходящие из дополнительной моторной зоны в виде одностороннего или двустороннего тонического напряжения конечностей с последующим поворотом головы и

глаз зафиксированы у 3 человек. У 1 пациента наблюдались приступы по типу «складывания», у 1 - полиморфные приступы в форме замирания, приседания (атонические), клонических судорог в паретической конечности с последующим адвесивным поворотом головы с вторичной генерализацией или без неё. У 4 пациентов с височной эпилепсией мы могли наблюдать дистоническую установку кисти (2), вегетативные симптомы (2) в форме рвоты, побледнения; шум в ухе с ороалиментарными автоматизмами (1), адверсивный поворот головы (2) и с ВГП (2) тонического характера. У 1 пациента с теменной эпилепсией приступы начинались с ощущения ползания мурашек по руке и (или) ноге с последующей дистонической установкой кисти и (или) тонико-клоническим приступом. У 1 пациента диагностирована лобно-височная эпилепсия, у него наблюдались затяжные приступы тонико-клонического характера, которые начинались с отведения головы в сторону, мочеиспускания.

Неврологический статус характеризовался сходящимся косоглазием у 10 больных (из них 8 с Э), частичной атрофией зрительных нервов у 1, расходящимся стробизмом у 3. Центральный парез мимических мышц лица наблюдался у 9 пациентов (из них 7 с Э). Изменение мышечного тонуса в сгибателях, глубоких пронаторах руки и разгибателях ног отмечалось у всех пациентов. При анализе патологических установок в конечностях пронаторно-сгибательно-приводящий вариант в руке на стороне поражения выявлялся у 24 больных (из них 14 с Э). Сгибательная установка в коленном суставе отмечена у 16 детей, сочетавшаяся с внутренней ротацией бедра - у 12 (из них 10 с Э). Экстензорная установка наблюдалась у 4 больных. Эквинус имел место в дистальном отделе нижней конечности во всех наблюдениях. Рефлекторная сфера характеризовалась оживлением сухожильных рефлексов, расширением рефлексогенных зон, наличием патологических стопных знаков у всех больных. Действие постуральных тонических рефлексов отмечалось, в

основном, в вертикальном положении: ЛТР у 10 больных, СШТР у 6. У остальных детей их действие клинически не определялось. Развитие речевых навыков у 26 больных характеризовалось произношением отдельных слов к 1 году и 2 месяцам жизни. До полутора лет это было возможно в 5 наблюдениях и у одного больного - к 2 годам. В большинстве наблюдений (20) фразовая речь сформировалась к 2,5 годам, у 10 пациентов - к 3,5 годам и у 2 - к четырем годам жизни. Моторная алалия выявлялась у 4 пациентов (из них у двух с сочетанной патологией). Явления тяжелой дизартрии наблюдались у 8 пациентов (из них 5 с Э), средней степени у 10 (из них 6 с Э), легкой степени тяжести у 6 пациентов (1 с Э).

Таким образом, при гемипаретической форме ДЦП в сочетании с эпилепсией отмечены более грубые нарушения мышечного тонуса, приводящие к патологическим установкам конечностей у большего числа пациентов, чаще выявлялась патология черепно-мозговых нервов (сходящееся косоглазие, асимметрия лица) и речевого развития.

3.2.5. Характеристика детей с атонически - астатической формой детского церебрального паралича и эпилепсией

Данная форма ДЦП в нашем исследовании была представлена 12 пациентами, в возрасте до 6 лет - 11 больных (7 мальчиков и 4 девочки) и один ребенок в возрасте 11 лет. Из них с Э было 5 детей (1 девочка и 4 мальчика).

У 4 пациентов эпилепсия манифестировала в возрасте 4-6 месяцев, и только у 1 ребенка приступ впервые возник в возрасте 2-х лет и был спровоцирован вирусной инфекцией с фебрильной температурой. Дебютными приступами у 3 пациентов (60%) были инфантильные спазмы, у 2 - генерализованный тонико-клонический приступ. У 1 пациента,

приступ был спровоцирован фебрильной температурой и в течение двух лет подобные эпизоды не повторялись.

В неврологическом статусе со стороны краниальных нервов мы наблюдали сходящийся стробизм в 3 случаях, расходящийся - в 2-х, частичная атрофия зрительных нервов - у 4 пациентов.

Со стороны мышечного тонуса у всех пациентов наблюдалась выраженная мышечная гипотония. При этом в руках тонус был несколько выше, чем в ногах. Дети предпочитали лежать на спине, были мало активны. Навык удержания головы был приобретен к полутора-двум годам жизни. Поворот со спины на живот 4 детей освоили к 2 годам и трое к 3 годам жизни.

В положении сидя, позу удерживали 3 из семи пациентов (приобрели этот навык в возрасте 3 лет), при этом был выражен кифоз грудного отдела позвоночника. Стоять кратковременно возле опоры мог только 1 ребенок, (к 7 годам). Самостоятельно не ходил ни один ребенок. Сухожильные рефлексы во всех случаях были оживлены, выявлялись патологические стопные знаки. Развитие речи во всех случаях происходило с выраженной задержкой. Голосовые реакции в большинстве наблюдений характеризовались скудностью, не дифференцированностью. И только у двух больных к 2 годам появилось произношение отдельных слогов.

Таким образом, клинически дети с атонически-астатической формой ДЦП характеризовались выраженной задержкой психо-речевого и моторного развития, вне зависимости от наличия эпилепсии.

3.2.6. Эпилепсия у детей с гиперкинетической формой детского церебрального паралича

С этой формой заболевания под наблюдением находилось 5 детей (1 девочка и 4 мальчиков), из них двигательные нарушения сочетались с Э

у 3 мальчиков. Без приступов под наблюдением было двое детей - мальчик 17 лет и девочка 12 лет.

Впервые эпилептический приступ возник у 1 ребенка в период новорожденности, у одного в возрасте 2 лет и у одного в 4 года 10 месяцев. Манифестировала эпилепсия у 2 пациентов с генерализованных тонико-клонических приступов, у 1 - с эписпатуса и у 1 - с полиморфного приступа в виде тонического отведения головы и глаз с клонусами в левых конечностях.

Неврологический статус со стороны краниальных нервов характеризовался сходящимся стробизмом (3), частичной атрофией зрительного нерва (2), нейросенсорной тугоухостью (1). У одного пациента имел место горизонтальный нистагм. У всех больных отмечено повышение мышечного тонуса. Сухожильные рефлексy также были повышены, во всех случаях определялись патологические стопные знаки. У 4 детей гиперкинезы можно было наблюдать в виде атетоза, у 1 ребенка младшего возраста наблюдалась торсионная дистония. У всех пациентов гиперкинезы усиливались при движении и исчезали во сне. В положении лежа ШТАР определялся в 3 наблюдениях, ШТСР - в 2.

Психоречевая сфера развивалась с выраженной задержкой у 3 детей. У них к двум годам отмечалось только скудное гуление, не было произношения отдельных слогов. У 1 ребенка развитие речи характеризовалось нормальным развитием, у 2 пациентов наблюдалась выраженная подкорковая дизартрия, и 1 ребенок, страдающий нейросенсорной тугоухостью, не умел говорить, объяснялся жестами или письменной речью. Развитие крупной моторики у 4 больных шло с небольшой задержкой. Навык сидения ими был освоен в возрасте от 8 месяцев до полутора лет. Самостоятельно ходить эти пациенты могли уже к 2 годам жизни. Пациент младшего возраста (2 года) развивался с выраженной задержкой: не сидел самостоятельно и, из-за выраженных гиперкинезов, не мог переворачиваться.

Глава 4. НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ В СОЧЕТАНИИ С ЭПИЛЕПСИЕЙ.

4.1. Психоневрологический профиль детей младшего возраста.

Для изучения формирования высших психических функций у детей с ДЦП в возрасте до 6 лет использовалась формализованная карта исследования психоневрологических функций у детей первых 7 лет жизни, разработанная И.А.Скворцовым. Было обследовано 52 ребенка с ДЦП в сочетании с эпилепсией, контрольную группу составили 56 детей,

имеющих только двигательный дефект. Анализ проводился с учетом формы ДЦП.

Первую группу наблюдений составили дети с двойной гемиплегией. Всего под наблюдением находилось 40 человек. Данные психомоторного развития детей этой группы в зависимости от наличия эпилептических пароксизмов. Статико-моторные функции у всех пациентов характеризовались выраженной задержкой. Достоверных различий между группами не выявлено, исключение составили только данные по зрительному восприятию ($p=0,001$), что вероятно, это связано с большей частотой атрофии зрительного нерва у детей с ДЦП и Э (65%), в сравнение с группой контроля (23,5%). Психоречевая сфера в обеих группах также отличалась значительной задержкой. Голосовые реакции в большинстве наблюдений отличались скудностью и не дифференцированностью. И только у одного больного к 2 годам появилось произношение отдельных слогов, а к трем он стал произносить 5 простых слов. Полностью отсутствовали какие-либо навыки конструирования. Интеллектуальная деятельность также характеризовалась значительным отставанием.

Только у 10 детей старше 2 лет, проявлялся интерес к игрушкам, они пытались следить глазами, откуда и куда падает предмет, пытались трясти погремушку и проявляли радость, когда она загремит. Навыки социального общения в большинстве случаев сводились к тому, что дети узнавали близких людей (проявляли радость). И только один ребенок владел указательным жестом и пытался выражать желания звуками и жестикуляцией. Навыки самообслуживания отсутствовали во всех случаях.

Таким образом, при данной форме ДЦП наличие Э существенно не влияло на развитие ребенка. Отставание в психомоторном развитии у данной категории больных обусловлено тяжелым двигательным дефектом вследствие грубого повреждения головного мозга.

Следующую группу наблюдений составили дети со спастической диплегией. С этой формой ДЦП под наблюдением находилось 34 ребенка. Из них у 13 пациентов двигательные нарушения сочетались с Э.

В обеих группах ни один ребенок по всем параметрам не соответствовал своей возрастной категории (таблица 11). Однако, в контрольной группе у 6 детей (28,5%) было выявлено отставание только в отношении развития навыков крупной моторики (дети передвигались только с посторонней помощью или на костылях). Еще у 4 детей (19,1%) кроме задержки в моторном, было отставание и в речевом развитии, хотя все остальные навыки соответствовали возрастной норме. В 52,4% случаев (11) было выявлено отставание по всем параметрам в большей или меньшей степени.

В основной группе только у 2 пациентов (15,4%) все навыки, кроме развития крупной моторики, были развиты соответственно возрасту. Во всех других случаях (84,6%), отмечалось выраженное в большей или меньшей степени отставание по всем категориям. Достоверно медленнее ($p=0,047$) шло развитие мелкой моторики, что вероятно связано с наличием пронаторно-сгибательно-приводящей установки рук практически у половины из наблюдаемых этой группы (10 пациентов). Интеллектуальное развитие у 4 детей (4 - 5 лет) было в пределах возрастной нормы.

Таблица 11

Психоневрологический профиль детей от 1 года до 6 лет со спастической диплегией

Навыки	Психомоторное развитие детей с ДЦП и Э (n=13), годы	Психомоторное развитие детей с ДЦП без Э (n=21), годы	Достоверность Различий по критерию Манна-Уитни
--------	---	---	--

КМ	1,1 ± 0,4	1,6 ± 1,2	0,747
ММ	1,6 ± 0,8	2,5 ± 1,3	0,047
ЗВ	2,4 ± 1,3	2,8 ± 1,5	0,647
СВ	2,7 ± 1,2	3,1 ± 1,4	0,484
ЭР	2,5 ± 1,1	2,7 ± 1,6	0,812
ИР	2,6 ± 1,3	2,5 ± 1,1	0,891
КД	1,2 ± 0,8	2,1 ± 1,2	0,028
Инт.	2,1 ± 1,4	2,3 ± 1,3	0,658
Соц.	2,4 ± 1,2	2,8 ± 1,4	0,507
Сам.	2,0 ± 0,8	2,5 ± 1,5	0,734
Игра	2,1 ± 0,8	3,4 ± 1,4	0,030
Средний возраст	3,9 ± 1,3	3,2 ± 1,3	0,177

Однако, достоверно хуже у детей имеющих Э развивались навыки конструирования ($p=0,028$). Только один ребенок к 5 годам мог построить дом из кубиков, выкладывал мозаику. Навыки самообслуживания характеризовались тем, что большинство пациентов (29) могли принимать пищу самостоятельно, 10 детей могли сами одеваться, умели причесываться и т.п. Игровая деятельность достоверно ($p=0,030$) лучше была развита у детей, не имеющих Э. У них к трем годам можно было наблюдать ролевые, совместные сюжетные игры («я - мама»: кормит, баюкает игрушку и т.п.) тогда как у детей имеющих сочетанную патологию подобные игры можно было увидеть только в более старшем возрасте (4-5-6 лет).

Таким образом, отставание в психомоторном развитии при наличии Э у детей со спастической диплегией было более выражено, чем у детей контрольной группы. Однако, достоверные различия выявлены лишь в развитии мелкой моторики, конструктивной и игровой деятельности.

С гемипаретической формой ДЦП под наблюдением находилось 18 детей (из них 7 пациенты с эпилепсией). Психомоторное развитие детей с гемипарезом, не имеющих Э в 4 случаях по всем параметрам соответствовало возрастной норме.

Достоверные различия между группами были выявлены в отношении развития мелкой моторики, конструктивной и интеллектуальной деятельности. Нужно отметить, что задания, проводимые на развитие мелкой моторики, выполнялись здоровой рукой. Еще у 4 пациентов было выявлено отставание в развитии экспрессивной речи, конструктивной, интеллектуальной деятельности. Трое пациентов по всем параметрам отставали от возрастной нормы. Дети, у которых двигательный дефект сочетался с Э, развивались несколько медленнее. Только у 2 пациентов все навыки соответствовали возрастным нормам. В остальных 5 случаях выявлялось отставание, выраженное в большей или меньшей степени, по всем параметрам.

С атонически-астагической формой ДЦП наблюдались 7 детей, из них 5 - с Э. Средний возраст детей составил $3,4 \pm 0,7$ лет.

Не зависимо от наличия Э, все дети значительно отставали от своей возрастной нормы в моторном, речевом и интеллектуальном развитии. Навыки крупной моторики не превышали во всех случаях 6-7 месячного возраста, т.е. дети могли самостоятельно сидеть, ползать, ходить. Зрительное восприятие в обеих группах ограничивалось тем, что пациенты могли прослеживать глазами на 180 градусов, узнавали мать ($3 \pm 1,9$ мес.). Речевое развитие как у пациентов с эпилепсией, так и без нее, в среднем соответствовало $8,5 \pm 1,2$ месяцам, что характеризовалось умением пациентов гулить, произносить отдельные слоги. Навыки конструирования отсутствовали. Интеллектуальная деятельность характеризовалась значительным отставанием. Только у 3 детей в возрасте 4 лет, отмечался интерес к игрушкам (сидели глазами, пытались трясти погремушку и проявляли радость, когда она загремит). Навыки социального общения в

большинстве случаев сводились к узнаванию близких людей (проявляли радость). Навыки самообслуживания отсутствовали во всех случаях.

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что наличие Э не оказывает существенного влияния на развитие детей с тяжелыми, плохо курабельными формами ДЦП (двойная гемиплегия и атонически-астатическая формы). Кроме того, у большинства пациентов (85,2%), независимо от формы ДЦП и наличия Э было выявлено отставание в формировании навыков конструирования. Только у 16 из всех наблюдаемых детей (14,8%) конструктивная деятельность была развита соответственно возрасту. Дети с менее грубым двигательным дефектом (спастическая диплегия и гемипаретическая форма ДЦП), имеющие Э, развивались по всем параметрам несколько медленнее, чем их сверстники без эпилепсии. В группе спастической диплегией достоверные различия выявлены в развитии мелкой моторики, конструктивной и игровой деятельности. В группе гемипаретической формой - мелкой моторики, конструктивной и интеллектуальной деятельности.

4.1.1. Нейропсихологическое обследование детей старше 7 лет.

Для нейропсихологического обследования детей старшего возраста (29 детей в возрасте от 7 до 17 лет, из которых у 14 детей двигательные нарушения сочетались с Э.) применяли методику адаптированного нейропсихологического исследования, которая позволяет оценить состояние высших корковых функций, определить преимущественную локализацию функциональной недостаточности различных отделов коры головного мозга. Распределение по формам ДЦП представлено в таблице 12.

Таблица 12

Распределение больных в старшей возрастной группе по формам ДЦП

Формы ДЦП		Дети с ДЦП в сочетании с Э (n=14)	Дети с ДЦП (n=15)
Гемипаретическая форма	Правосторонний гемипарез (ПГ)	3	2
	Левосторонний гемипарез (ЛГ)	4	6
Спаستическая диплегия (СД)		5	5
Спастика-гиперкинетическая форма (СГФ)		2	2

Результаты нейропсихологического тестирования показали, что наибольшие изменения у детей с ДЦП отмечались при исследовании кинестетического и динамического праксиса, слухо-моторной координации, слухо-речевой и зрительной памяти. При исследовании речи отмечалось сокращение словарного запаса, в первую очередь за счет трудных в моторном отношении слов, бедность грамматического строя (использовали короткие фразы, простые грамматические конструкции). Часть детей испытывала трудности при построении развернутого рассказа. Данные нарушения свидетельствуют о задержке формирования серийной организации движений, которая распространяется и на речевую функцию. Преобладание тех или иных нарушений в зависимости от формы ДЦП не выявлено.

Выраженность нарушений преобладала в группе детей с ДЦП и Э. У них достоверно чаще ($p=0,025$) выявлялось нарушения динамического праксиса, в частности, динамической организации движений ($p=0,009$), нарушение зрительной памяти ($p=0,017$), дети этой группы медленнее запоминали предложенные стимулы. Кроме того, у них несколько чаще встречались нарушения пространственного праксиса ($p=0,06$),

сенситивного гнозиса ($p=0,042$), речи ($p=0,139$), затруднения при решении математических примеров ($p=0,08$) и задач ($p=0,128$).

В большинстве проб, особенно связанных с двигательным актом, в обеих группах отмечались нарушения кинестетической основы и зрительнопространственной организации движений, обусловленные дисфункцией теменных долей (кинестетический праксис - 13 детей с Э и 11 - без Э), проб на слухо-моторные координации (12 пациентов в основной и 9 в группе сравнения). При исследовании слухо-речевой памяти в 9 случаях в группе ДЦП с Э выявлено затруднения при запоминании и в 10 - тормозимость следов. В группе детей, имеющих только двигательные нарушения - 6 и 7 пациентов соответственно. При исследовании зрительной памяти в группе ДЦП с Э замедленность запоминания выявлена у 10 детей, в группе ДЦП - 3, тормозимость следов у 9 и у 7 детей соответственно.

Анализ топической организации мозговой недостаточности у детей с ДЦП демонстрирует дисфункцию всех отделов коры больших полушарий, вне зависимости от наличия эпилепсии (по 10 детей в обеих группах имеют сочетанную дисфункцию теменных, лобных и височных долей полушарий). Недостаточность функций затылочных долей отмечается у 4 детей с ДЦП в сочетании эпилепсией и у 3 наблюдаемых с изолированными двигательными нарушениями. Детей, имеющих кроме двигательного дефекта эпилептические приступы, отличает большее количество случаев поражения срединных структур мозга (9 - дети с ДЦП и Э, и 3 - дети с ДЦП).

Таким образом, нейропсихологическое обследование детей с ДЦП показывает, что корковые дисфункции не укладываются у них в один синдром, а отличаются качественным многообразием. Это говорит о неспецифичности нейропсихологической симптоматики и неопределенности ее топической диагностики. Исследование показывает более выраженные нарушения у детей, имеющих сочетанную патологию.

Задержка формирования ВПФ у этой группы носит тотальный характер и занимает важное место в общем психическом недоразвитии ребенка. Высокий процент поражения срединных структур у детей с эпилепсией, свидетельствует о нарушении межполушарных взаимодействий, что отрицательно влияет на развитие нормальной доминантности полушарий и их деятельности как единой функциональной системы.

4.2. Результаты исследования психоэмоционального статуса детей с детским церебральным параличом и эпилепсией.

Для оценки психоэмоциональной сферы детей с ДЦП и эпилепсией проводилось тестирование по методике М.Люшера. Она является индикатором дезадаптации и степени выраженности эмоциональной напряженности. Была проведена оценка психоэмоционального статуса, определен уровень тревожности, гамма цветового предпочтения и вегетативный коэффициент.

В основе определения уровня тревоги и компенсации (интенсивность тревоги) находится порядок расположения основных цветов (красного, желтого, зеленого и синего) в начале или конце ряда и смещение дополнительных цветов (черного, серого и коричневого) на первые места. В соответствии с расположением цвета начисляются условные баллы «!». Тревога в целом оценивается суммой знаков «!», числовое выражение баллов от 0 до 12. Чем больше баллов, тем выше уровень тревожности. В психологии тревожность рассматривается как отрицательно окрашенные переживания внутреннего беспокойства, озабоченности. По данным литературы у детей с ДЦП отмечается высокий уровень тревожности.

При исследовании вегетативного тонуса у детей основной группы преобладание симпатической направленности вегетативной регуляции - ВК (вегетативный коэффициент) >4 баллов выявлен у 64,3% у пациентов, в

группе сравнения - у 86,7% (таблица 13). Как видно из таблицы, у пациентов, имеющих только двигательный дефект преобладало количество случаев, когда ВК равен 4-5 баллов, что свидетельствует об установке на активные действия и об оптимальной мобилизации физических и психических ресурсов [Тимофеев В.И., 2013].

В нашем исследовании повышение уровня тревоги выявлено у 23 детей с ДЦП (79,3%). В основной группе (дети с ДЦП с Э) тревожность выявлена у 13 детей, в группе сравнения (ДЦП без эпилепсии) у 10 пациентов. Общий уровень тревоги между группами не имел достоверных отличий ($p=0,200$), хотя количество детей, не имеющих тревожности в группе сравнения было выше чем в основной (5 против 1) (рис. 1).

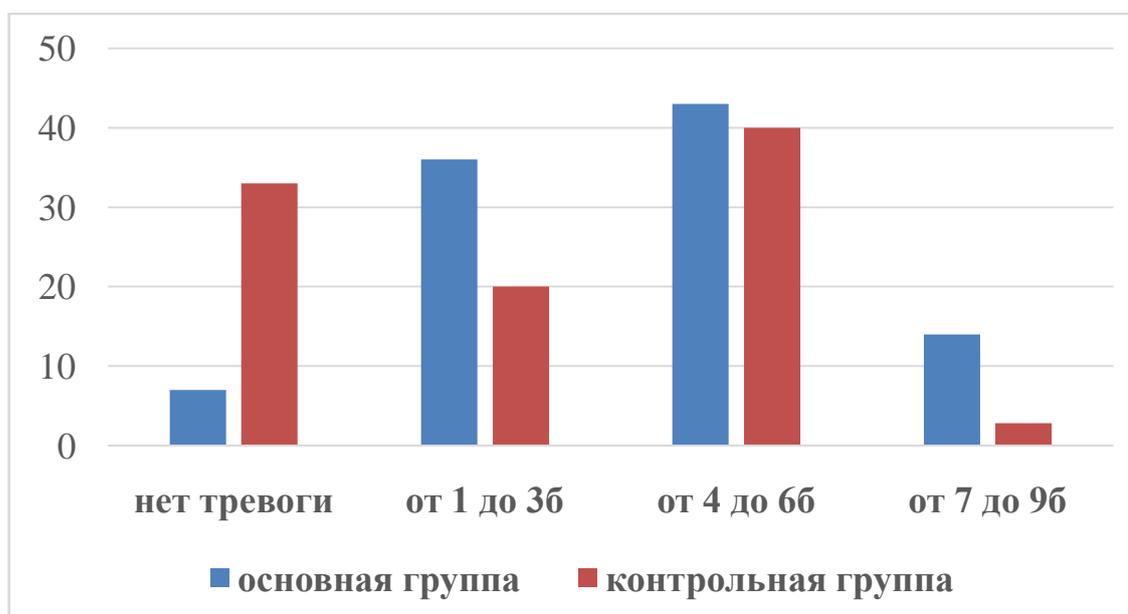


Рис. 1. Уровень тревоги у детей с детским церебральным параличом в сочетании с эпилепсией (основная группа) и без нее (группа сравнения).

В основной группе (ДЦП и эпилепсия) нет явного предпочтения той или иной направленности, но по сравнению с группой сравнения выявляется преобладание случаев, когда ВК равен 3 баллам. Это говорит о невысоком энергетическом потенциале, достаточном для успешной деятельности лишь в привычных спокойных условиях.

**Показатели вегетативного тонуса у детей с детским
церебральным параличом и эпилепсией**

Вегетативный коэффициент	1-2балла	3балла	4-5баллов	6-7баллов
Дети с ДЦП и эпилепсией		5 (35,7%)	5 (35,7%)	4 (28,6%)
Дети с ДЦП		2(13,3%)	10(66,7%)	3 (20%)

Сочетание источников стресса с патологической компенсацией в обеих группах не имело достоверных различий ($p=0,596$) и составляло 35,7% у детей основной группы и 20% - в группе сравнения. При этом нормальная компенсация (расположение на первых местах основных цветов) была ниже у детей с ДЦП и Э (57,1%) по сравнению с группой ДЦП (73,3%), $p=0,599$. Это свидетельствует о более глубоких психологических проблемах пациентов с сочетанной патологией, когда дети, не находя правильного выхода из создавшейся ситуации, выбирают тип поведения, лишь временно вызывающий облегчение.

Выявить «актуальную» проблему, с которой связана эмоциональная напряженность, позволяет анализ +/- функции (сочетание цветов первого и последнего ряда). Среди спектра «актуальных проблем» на первый план в обеих группах выходят проблемы связанные с ограничением свободы действий, стремление избавиться от запретов и самоутвердиться (выбор пар +4- 7, +3- 7, +2- 7, +5-). Однако пациентов с сочетанной патологией отличают более глубокие психологические проблемы, о чем говорят пары +1- 3, +2- 4.

Изучение гаммы цветовых предпочтений выявило следующие результаты. Дети, у которых двигательные нарушения сочетались с Э, на первое место ставили синий, красный и желтый цвета, в 2 случаях предпочтение было отдано зеленому цвету. В группе ДЦП большее

количество детей предпочли желтый цвет (33,3%), второе место разделили зеленый (20%) и красный цвета (20%). По 13,3% пришлось на фиолетовый и черный и 1 ребенок (6,7%) на первое место поставил серый цвет. Достоверных различий между группами не получено.

Таким образом, исследование психоэмоциональной сферы детей с ДЦП выявил высокий процент нарушений в обеих группах. Однако количество детей, испытывающих тревогу и имеющих повышенный уровень тревожности, было больше в группе с сочетанной патологией. Помимо этого, у пациентов с эпилепсией существующие источники стресса чаще сочетались с «патологической» компенсацией, что говорит о более глубоких психологических переживаниях. Это подтверждается выявлением «актуальной» проблемы, с которой связана эмоциональная напряженность. На первый план у детей обеих групп выходят проблемы ограничения свободы действий, стремление избавиться от запретов и самоутвердиться. Однако у пациентов с сочетанной патологией чаще, чем у их сверстников из группы ДЦП, выявляются тревожные опасения по поводу бесперспективности и бессмысленности дальнейшей борьбы при повышенной потребностью в доброжелательности и безопасности.

Глава 5. НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ В СОЧЕТАНИИ С ЭПИЛЕПСИЕЙ И БЕЗ НЕЕ.

5.1. Электроэнцефалографическое исследование при различных формах детского церебрального паралича в сочетании и без эпилепсии.

Электроэнцефалографическое исследование является одним из основных методов объективного тестирования функций нервной системы. По данным литературы, у здоровых детей основная возрастная закономерность соотношения спектра мощности медленно-волновой и высокочастотной активности такова: в центральных и каудальных отделах мозга во все возрастные периоды преобладает мощность спектра альфа-диапазона частот; в передних отделах мозга преобладает спектр мощности медленно-волновой активности, особенно в 6-7 лет (созревание синхронизирующих структур промежуточного мозга). К 10 годам отмечается снижение уровня спектра мощности медленно-волновой активности и увеличение высокочастотной активности.

ЭЭГ была проведена 126 пациентам с ДЦП, из них у 68 в сочетании с эпилепсией. Визуальный анализ ЭЭГ осуществлялся по общепринятой методике с учетом возраста. Для количественной оценки функционального состояния мозга у 116 пациентов с ДЦП (из них 58 имели эпилептические приступы) анализировалась мощность спектра основных нейрофизиологических ритмов. С учетом онтогенетических особенностей нами изучена биоэлектрическая активность головного мозга (БАГМ) у здоровых детей (контрольная группа) в двух однородных по полу возрастным категориям: 4-9 лет (15 детей) и 10-15 лет (15 детей).

Грубые изменения БАГМ (таблица 14) диагностированы у 62,1% детей, имеющих сочетание двигательных нарушений и Э, тогда как у детей группы сравнения аналогичные изменения обнаруживались в 43,1% случаев. Выраженные общемозговые изменения выявлены у 32,8% и 34,4% больных соответственно. Умеренные диффузные изменения БАГМ у пациентов основной группы имели место только в 3,4%, у детей с изолированными двигательными нарушениями - в 17,2%.

Таблица 14

Характеристика данных ЭЭГ у детей с ДЦП в сочетании с эпилепсией и без неё

Электроэнцефалографические Данные	Дети с ДЦП и Э		Дети с ДЦП	
	Абс.	%	Абс.	%
Вариант возрастной нормы	1	1,5	3	5,1
Диффузные изменения б/а головного мозга:	2	2,9	10	17,2
• умеренные				
• выраженные	24	35,3	20	34,4
• грубые	41	60,3	25	43,1
Резидуально-органический характер нарушений в виде:	63	92,6	31	53,4
• общей задержки созревания возрастного ритма				
• фокальной медленно-волновой активности	20	29,4	14	24,1
• генерализованной и фокальной эпилептической активности	46	67,6	16	27,5
Межполушарная асимметрия	24	35,3	18	31

В большинстве случаев выявлен резидуально-органический характер нарушений в виде общей задержки формирования коркового ритма у 91,4% в основной группе и у 53,4% в группе сравнения. Генерализованная и фокальная эпилептическая активность имела место у 70,6% пациентов сочетанной патологией и у 27,5% группы сравнения. При анализе изменений ЭЭГ в зависимости от формы эпилепсии (таблица 15) у больных с синдромом Веста эпилептиформные изменения в форме гипсаритмии выявлены у 2 человек, региональная эпилептиформная активность - у 2, периодическое региональное замедление - у 1. У 1 пациента, наблюдавшегося с синдромом Ленекса-Гасто выявлена генерализованная пик-волновая активность.

Таблица 15

Результаты ЭЭГ исследования у пациентов с ДЦП в зависимости от формы эпилепсии

Паттерны	Формы эпилепсии						
	С-мВес тап=5	СЛГ* п=1	ЛЭ* п=38	ВЭ* п=12	ТЭ* п=1	Л-ВЭ* п=5	ФП* п=6
Норма							1
Региональная эпилептиформная активность	2		23	7	1	3	
Периодическое региональное замедление	1		2	1		1	
Продолженное региональное замедление			5	1		2	
Диффузная эпилептиформная активность			4			2	
Вторичная билатеральная синхронизация			7	1			
Генерализованная пик-волновая активность		1					
Гипсаритмия	2						
Замедление основной	5	1	38	11	1	5	5

активности фоновой записи							
----------------------------------	--	--	--	--	--	--	--

* СЛГ–синдром Ленокса-Гасто, ЛЭ–лобная эпилепсия, ВЭ–височная эпилепсия, ТЭ–теменная эпилепсия, Л-ВЭ-лобно-височная эпилепсия, ТЭ-теменная эпилепсия, ФП-фебрильно провоцируемые приступы.

Фокальная медленно-волновая активность выявлена в 34,4% и 24,1% случаев соответственно. Межполушарная асимметрия была зарегистрирована у 41,4% больных в основной группе и 31% в группе сравнения.

Из 38 детей, наблюдавшихся с лобной эпилепсией, у 23 зарегистрирована региональная эпилептиформная активность, у 2 периодическое региональное замедление и у 5 - продолженное региональное замедление. Вторичная билатеральная синхронизация зафиксирована у 7 человек, диффузная эпилептиформная активность у 4.

У 7 пациентов с височной эпилепсией зарегистрирована региональная эпилептиформная активность, у 1 периодическое и у 1 - продолженное региональное замедление. Вторичная билатеральная синхронизация зафиксирована у 1 пациента. У пациента с теменной эпилепсией на фоне умеренно выраженных общемозговых изменений регистрировалась региональная эпилептиформная активность в виде комплексов пик-волна. При лобно-височной эпилепсии у 3 пациентов зарегистрирована региональная и у 2 диффузная эпилептиформная активность. Продолженное региональное замедление имело место у 2 человек, периодическое - у 1. У детей, наблюдавшихся с атипичными фебрильными пароксизмами зарегистрированы диффузные изменения БАГМ без специфической эпилептиформной активности. У одного ребенка при ЭЭГ исследовании выявлялась сохранность основных форм корковой ритмики.

Таким образом, при анализе ЭЭГ у пациентов с ДЦП в зависимости от формы эпилепсии эпилептиформная активность зарегистрирована у 70,6% пациентов. Обращает на себя внимание тот факт, что при лобной

эпилепсии выявляется больший процент (18,4%) вторичной билатеральной синхронизации, чем при других формах эпилепсии.

Изучение данных ЭЭГ в зависимости от формы ДЦП выявили:

1. По результатам визуальной оценки ЭЭГ у пациентов с двойной гемиплегией (17 пациентов), двойной гемиплегией в сочетании с Э (21 детей), атонически-астатической формы ДЦП в сочетании с Э (5 детей) отмечена грубая дезорганизация корковой ритмики в 100% случаев, не зависимо от наличия судорожных приступов. У 92,8%(39 детей) преобладала медленно-волновая активность (тета-активность в 28,2%, дельта-активность в 71,8%). У 3 пациентов на фоне полиморфной активности выявлено преобладание не локализованной бета-активности. Слабо выраженная или не выраженная альфа-активность имела место в 40,5%. В 58,8% случаев она представлена в виде групп волн очень высокой амплитуды с преобладанием заостренных волн, не регулярная по частоте. В 47,6% случаев модуляции по амплитуде альфа-ритма отсутствовали, в 7,1% - были хорошо выражены, в 7,1% оценивались как беспорядочные. Средний вольтаж альфа-ритма у детей с двойной гемиплегией составил $22,81 \pm 8,4$ мкВ, с атонически-астатической формой $8,01 \pm 3,1$ мкВ. Бета-активность в 19% случаев была выражена слабо. В остальных случаях она была представлена в виде групп волн или ритма высокого индекса, высокой амплитуды (до 70 мкВ), низкой (59,5%) или высокой (40,5%) частоты.

Эпилептиформные паттерны у пациентов с двойной гемиплегией в сочетании с Э зарегистрированы в 14 случаях (70%). Из них у 9 пациентов в виде единичных и групповых комплексов острая-медленная волна, у 5 - в виде комплексов по морфологии представленных как ДЭНД с локализацией в центрально-височных областях (у 2 пациентов из их числа активность имела билатерально-синхронный характер). У 6 пациентов эпилептиформной активности зарегистрировано не было. У детей с двойной гемиплегией не имеющих в анамнезе приступов эпилептиформная

активность была выявлена в 9 случаях, из них у 5 - в виде комплексов острая-медленная волна и в 4 в виде ДЭНД. В группе пациентов с атонически-астатической формой ДЦП в сочетании с Э у 4 (80%) была выявлена эпилептическая активность на ЭЭГ в форме гипсаритмии (2) или комплексов острая-медленная волна (2).

Данные спектрального анализа БЭА у больных двойной гемиплегией в сочетании с эпилепсией и без нее представлены в таблице 16 и 17.

Таблица 16

Показатели суммарной спектральной мощности основных ритмов биоэлектрической активности головного мозга у детей с двойной гемиплегией в сочетании с эпилепсией и без нее 4-9 лет

Анализируемые группы	Основные ритмы биоэлектрической активности головного мозга, Мощность мкВ ² /Гц				
	Δ (0,5-4 Гц)	θ (4-8 Гц)	А (8-13 Гц)	В1(13-20 Гц)	В2 (20-35 Гц)
Здоровые дети (n=15)	62,6±44,5	48,3±15,5	81,7±47,3 9	13,1±6,1	5±2,8
Дети с ДЦП и Э(n=12)	137,28±30,1*	154,6±40,1*	4,6±0,9*	17,8±4*	7,6±2,2*
Дети с ДЦП (n=9)	96,8±17,1*	78,3±11,2*	20,5±5,04*	18,1±3,4*	7,45±0,8*

* достоверность различий между показателями детей группы сравнения и основной со здоровыми детьми по критерию Манна-Уитни: *-p <0,05.

Таблица 17

Показатели суммарной спектральной мощности основных ритмов биоэлектрической активности головного мозга у детей с двойной гемиплегией в сочетании с эпилепсией и без нее 10-15 лет

Анализируемыег	Основные ритмы биоэлектрической активности
----------------	--

группы	головного мозга, Мощность мкВ ² /Гц				
	Δ (0,5-4 Гц)	θ (4-8 Гц)	α (8-13 Гц)	β1 (13-20 Гц)	В2 (20-35 Гц)
Здоровые дети (n=15)	34,7±12,3	29,01±9,03	84,5±36,02	11,02±3,7	3,62±1,3
Дети с ДЦП и Э (n=9)	193,6±56,3*	91,9±18,7*	35,9±9,6*	23,19±4,7*	5,7±1,5*
Дети с ДЦП (n=8)	78,9±16,3*	64,2±10,4*	40,4±13,6*	18,7±5,7	4,8±1,1

* достоверность различий между показателями детей группы сравнения и основной со здоровыми детьми по критерию Манна-Уитни: * - p < 0,05.

Выявлено достоверное увеличение тета и дельта активности во всех отведениях вне зависимости от наличия приступов и возраста пациентов; снижение альфа-активности во всех группах; повышение бета1- и бета2-активности.

Таким образом, у детей с двойной гемиплегией и атонически-астатической формой ДЦП, вне зависимости от наличия Э, при визуальном анализе и исследовании спектра мощности ЭЭГ была выявлена грубая дезорганизация корковой ритмики с преобладанием медленно-волновой активности и гиперсинхронизацией бета-ритма. У 66,7% пациентов с двойной гемиплегией и 80% - с атонически-астатической формой ДЦП на ЭЭГ и в межприступном периоде определялись типичные формы эпилептической активности. Кроме того, у детей с ДЦП не имеющих Э также был выявлен высокий процент (52,9%) эпилептиформной активности, что свидетельствует о высокой вероятности возникновения судорог у данной категории пациентов.

2. При визуальной оценке ЭЭГ при спастической диплегии (26 детей), спастической диплегии в сочетании с эпилептическими приступами (18детей), у пациентов имеющих сочетанную патологию грубая

дезорганизация корковой ритмики выявлена у 11 человек (61,1%), у пациентов, имеющих только двигательный дефект - у 5 человек (19,2%), $p=0,012$. Задержка формирования корковой ритмики зарегистрирована у 7 (38,9%) и 12 (46,1%) пациентов соответственно ($p=0,8$). Сохранная основная активность обнаружена только у детей с изолированным двигательным дефектом – 9(34,6%), $p=0,016$. Не выраженная или слабо выраженная альфа-активность регистрировалась у 7 (38,9%) детей с эпилепсией и у 3 (11,5%) пациентов из группы сравнения ($p=0,078$). Альфа активность в виде групп волн высокой амплитуды с преобладанием заостренных волн имела место у 11 (61,1%) пациентов основной группы и 12 (46,1%) группы сравнения ($p=0,503$). Средний вольтаж альфа ритма у детей со спастической диплегией в сочетании с Э составил $35,9\pm 18,2$ мкВ, а у их сверстников, не имеющих приступов - $42,8\pm 15,6$. Слабо выраженная бета-активность наблюдалась у 5 (27,8%) пациентов основной группы ($p=0,018$). Медленно-волновая активность у большинства пациентов с сочетанной патологией (66,7%) была представлена в виде ритма средней или высокой амплитуды (из них дельта-активность регистрировалась у 58,3% и тета-активность - у 41,7%). У 84,6% пациентов группы сравнения медленно-волновая активность в основном была представлена в виде групп волн или отдельных волн, не превышающих амплитуду альфа-ритма.

Эпилептиформные паттерны в межприступный период у детей, имеющих сочетанную патологию, зарегистрированы в 88,9% случаев (16 пациентов), у 13 детей - в виде комплексов острая медленная волна (у 4 билатерально-синхронного характера). У 3 (18,7%) пациентов эпилептиформная активность была представлена комплексами по морфологии сходными с ДЭНД. В группе детей, не имеющих приступов, эпилептиформная активность зарегистрирована в 11,5% случаев в виде комплексов острая медленная волна.

Анализ спектральной мощности у детей со спастической диплегией в сочетании с Э и без нее показал (таблица 18, 19) достоверное

увеличение дельта-активности у детей основной группы во всех возрастных периодах, тета-активности в группе с сочетанной патологией в младшей возрастной группе. В группе пациентов, страдающих только двигательным дефектом достоверных отличий не обнаружено. Выявлено снижение альфа-активности во всех возрастных группах вне зависимости от наличия приступов. Бета - активность в группе детей с сочетанной патологией была достоверно высокой во все возрастные периоды, тогда как у пациентов из группы сравнения достоверных различий выявлено не было.

Таблица 18

Показатели суммарной спектральной мощности основных ритмов биоэлектрической активности головного мозга у детей со спастической диплегией в сочетании с эпилепсией и без нее 4-9 лет

Анализируемые группы	Основные ритмы биоэлектрической активности головного мозга. Мощность мкВ ² /Гц				
	Δ (0,5-4Гц)	θ (4-8 Гц)	α (8-13 Гц)	β1 (13-20 Гц)	β2 (20-35 Гц)
Здоровые дети (n=15)	62,6±44,5	48,3±15,5	81,7±47,3 9	13,1±6,1	5±2,8
Дети с ДЦП и Э (n=13)	107,8±37,6 *	184,3±54,03 *	48,7±12,1 *	26,4±6,8 *	8,4±1,9*
Дети с ДЦП (n=21)	71,9±12,3	52,02±10,2	39,5±9,2*	14,8±3,4	6,1 ±2,1

* достоверность различий между показателями детей группы сравнения и основной со здоровыми детьми по критерию Манна-Уитни: * - p <0,05.

Таблица 19

Показатели суммарной спектральной мощности основных ритмов биоэлектрической активности головного мозга у детей со спастической диплегией в сочетании с эпилепсией и без нее 10-15 лет

Анализируемые группы	Основные ритмы биоэлектрической активности
----------------------	--

ппы	головного мозга, Мощность мкВ ² /Гц				
	Δ (0,5-4 Гц)	θ (4-8 Гц)	α (8-13 Гц)	β1 (13-20 Гц)	B2 (20-35 Гц)
Здоровые дети (n=15)	34,7±12,3	29,01±9,0 3	84,5±36,0 2	11,02±3, 7	3,62±1,3
Дети с ДЦП и Э (n=9)	92,34±21,1 *	35,4±8,9	54,8±12,6 *	19,8±4,1 *	5,2±1,1*
Дети с ДЦП (n=8)	56,7±17,3*	31,2±7,4	63,5±17,2	12,9±13, 1	4,34±1,3

* достоверность различий между показателями детей группы сравнения и основной со здоровыми детьми по критерию Манна-Уитни: * - $p < 0,05$.

Таким образом, при визуальном анализе ЭЭГ у детей со спастической диплегией, имеющих Э, достоверно чаще ($p=0,012$) выявляется грубая дезорганизация корковой ритмики в виде тенденции к гиперсинхронизации бета ритма, замедление альфа ритма и преобладание медленноволновой активности, особенно после 10 лет (патологическая гиперсинхронизация), что говорит о задержке формирования у них тормозных структур корковой ритмики. Тогда как у детей, имеющих только двигательный дефект, достоверно чаще регистрируется сохранная основная активность ($p=0,016$) с умеренно выраженными общемозговыми изменениями в виде замедления альфа ритма, некоторого нарушения зонального распределения альфа и бета ритмов. Кроме того, у большинства детей с сочетанной патологией и в межприступном периоде регистрируется эпилептиформная активность.

3. При визуальном анализе ЭЭГ у детей с гемипаретической формой ДЦП без эпилепсии (15 пациентов) и в сочетании с ней (14 детей) в обеих группах выявлялась некоторая дезорганизация корковой ритмики. Отмечена недостаточная стабильность альфа-ритма в первой группе у 80%, во второй - у 66,7%) ($p=0,680$); изменение формы колебаний с синусоидальной на заостренную у 26,1% и 33,3% соответственно ($p=1,0$). Средний вольтаж альфа-ритма у детей с сочетанной патологией составил

105,3±58,5 мкВ, у детей, имеющих только двигательный дефект 55,1±25,7 мкВ. Полиморфная активность выявлена в 46,7% в основной группе и в 20% в группе сравнения ($p=0,245$). Беспорядочные и нечеткие модуляции по амплитуде отмечались у всех детей с сочетанной патологией и у 66,7% второй группы ($p < 0,001$).

Слабо выраженная бета-активность была выявлена у 26,6% детей основной группы. Еще в 26,6% регистрировалась бета-активность средней амплитуды и низкой частоты, локализованная преимущественно в теменно-центрально-лобной области. В остальных 46,8% имела место не локализованная бета-активность высокой амплитуды и частоты. У пациентов группы сравнения преимущественная локализация бета ритма в затылочной области выявлена в 20%, в лобной - в 53,3%. Не локализованный бета-ритм низкой частоты и средней амплитуды был зарегистрирован в 26,1%. Медленно волновая активность была представлена в виде групп волн или отдельных волн, не превышавших по амплитуде альфа-ритм у всех детей.

У пациентов с сочетанной патологией эпилептиформная активность в виде единичных и групповых комплексов острая-медленная волна в межприступный период выявлялась в 73,3%. У детей без наличия в клинической картине судорог она отмечалась в 26,7% случаев в основном виде комплексов по морфологии типичных как ДЭНД.

Анализ спектральной мощности у детей с гемипаретической формой ДЦП (таблицы 20, 21) выявил достоверное увеличение тета- и снижение альфа активности у пациентов с эпилепсией в обеих возрастных категориях, увеличение бета активности у детей с сочетанной патологией в младшей возрастной группе.

Таблица 20

Показатели суммарной спектральной мощности основных ритмов биоэлектрической активности головного мозга у детей с гемипаретической формой в сочетании с эпилепсией и без нее 4-9 лет

Анализируемые группы	Основные ритмы биоэлектрической активности головного мозга, Мощность мкВ ² /Гц				
	Δ (0,5-4 Гц)	θ (4-8 Гц)	α (8-13 Гц)	β1 (13-20 Гц)	В2 (20-35 Гц)
Здоровые дети (n=15)	62,6±44,5	48,3±15,5	81,7±47,3 9	13,1±6,1	5±2,8
Дети с ДЦП и Э (n=7)	86,6±22,4	141,3±26, 7*	46,1±11,3 *	18,8±4,6 *	6,3±1,02
Дети с ДЦП (n=8)	71,9±19,9	59,1±10,1	58,5±18,4	13,1 ±3,4	5,3±1,1

* - достоверность различий между показателями детей группы сравнения и основной со здоровыми детьми по критерию Манна-Уитни: * - p < 0,05.

Таблица 21

Показатели суммарной спектральной мощности основных ритмов биоэлектрической активности головного мозга у детей с гемипаретической формой в сочетании с эпилепсией и без нее 10-15 лет

Анализируемые группы	Основные ритмы биоэлектрической активности головного мозга, Мощность мкВ ² /Гц				
	Δ (0,5-4 Гц)	θ (4-8 Гц)	α (8-13 Гц)	β1 (13-20 Гц)	В2 (20-35 Гц)
Здоровые дети (n=15)	34,7±12,3	29,01±9, 03	84,5±36,0 2	11,02±3, 7	3,62±1,3
Дети с ДЦП и Э (n=7)	44,3±7,6	53,04±8, 1*	54,1±11,8 *	13,2±7,7	4,7±1.2
Дети с ДЦП (n=7)	38,67±11, 7	40,5±4,5	63,9±23,0 4	10,2±4,4	4,5±2,05

*- достоверность различий между показателями детей группы сравнения и основной со здоровыми детьми по критерию Манна-Уитни: * - $p < 0,05$.

В отсутствие эпилепсии достоверных различий в показателях спектральной мощности по сравнению со здоровыми сверстниками не найдено, хотя отмечается тенденция к снижению альфа-ритма и повышению медленно-волновой активности тета-диапазона.

Таким образом, выявленная у детей с сочетанной патологией нестабильность альфа ритма и изменение его формы с синусоидальной на заостренную, а также повышение спектральной мощности бета активности свидетельствует о возбуждении ретикулярной формации ствола мозга. Повышение тета-активности у этой категории больных является следствием дисфункции корково-подкорковых отношений, а именно усиления влияний синхронизирующих структур промежуточного мозга.

Результаты ЭЭГ- исследования у больных с сочетанной патологией (ДЦП и Э) были сопоставлены с данными компьютерной и магнитно-резонансной томографии.

В группе детей (16 человек) с признаками гидроцефалии и (или) диффузными атрофическими изменениями вещества головного мозга в 6 случаях на ЭЭГ регистрировались только диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга, в 10 случаях, помимо нарушений формирования корковой ритмики, была зарегистрирована региональная эпилептиформная активность, из них у 3 - с двух сторон.

У всех пациентов с гипо- и агенезией мозолистого тела (3 детей) на фоне грубых общемозговых изменений регистрировалась региональная двухсторонняя эпилептиформная активность.

Из 17 пациентов, имеющих односторонние структурные изменения в виде внутримозговых, арахноидальных кист, гемиатрофии или односторонней корковой атрофии у 5 детей региональная эпилептиформная активность регистрировалась в одноименном полушарии. В 6 случаях эпилептиформные паттерны были

зарегистрированы в противоположном полушарии, а у 5 пациентов были выявлены только диффузные общемозговые изменения.

У всех 9 пациентов с перивентрикулярной лейкомаляцией выявлены грубые общемозговые изменения. При этом у 2 детей эпилептиформная активность была представлена в виде гипсаритмии. В 7 случаях регистрировалась двухсторонняя региональная эпилептиформная активность, из них у 4 пациентов с признаками вторичной билатеральной синхронизации.

Таким образом, картина ЭЭГ у подавляющего большинства больных ДЦП характеризуется диффузными изменениями биопотенциалов и, прежде всего, задержкой формирования основных форм корковой ритмики. Обращает на себя внимания тот факт, что наиболее выраженные общемозговые и эпилептиформные изменения БАГМ регистрировались у пациентов с выявленными при нейровизуализации атрофическими изменениями и повреждениями белого вещества головного мозга (гипо- и агенезия мозолистого тела, перивентрикулярная лейкомаляция). У детей с односторонними структурными изменениями только в 1/3 случаев эпилептиформные паттерны регистрировались в латеральном очагу поражения полушарии.

Кроме того, выраженность изменений коррелирует с тяжестью двигательного дефекта и наличием эпилептических припадков. Наиболее грубые изменения БАГМ выявляются у пациентов с тяжелыми и плохокурабельными формами ДЦП (двойная спастическая гемиплегия и атонически-астатическая формы) вне зависимости от наличия эпилептических приступов. У детей со спастической диплегией и гемипаретической формой ДЦП, имеющих эпилептические приступы, достоверно чаще выявляются грубые и выраженные общемозговые изменения, которые характеризуются патологической гиперсинхронизацией в виде стойкой медленно-волновой активности и диффузного усиления бета активности. Это по данным литературы

является коррелятом резидуальноорганического поражения ЦНС. Данное явление можно объяснить тесными функциональными связями центральных отделов коры с глубинными мозговыми структурами. Наличие выраженной стволовой и диэнцефальной симптоматики у больных ДЦП подтверждает эту гипотезу и указывает на заинтересованность глубинных образований мозга. У пациентов из группы сравнения с возрастом в большей степени увеличивается степень «зрелости» коры больших полушарий, что характеризуется постепенным увеличением частоты и регулярности альфа-ритма, хотя показатели, характеризующие альфа-ритм, все-таки отличаются от возрастной нормы. Представленность медленно-волновых компонентов хотя и снижается, но и после 10 лет остается значительной.

В нашем исследовании у 27,5% пациентов с ДЦП без эпилепсии на ЭЭГ регистрировалась эпилептическая активность. Из них подавляющее большинство (56,2%) составили дети с двойной гемиплегией. У 2 пациентов (12,5%) в течение 1 года после выявления у них эпилептической активности на ЭЭГ развились судорожные приступы (один ребенок с двойной гемиплегией и один со спастической диплегией тяжелой степени).

5.2. Характеристика активности ферментов трансмембранного транспорта у детей с детским церебральным параличом в сочетании с эпилепсией.

В настоящем исследовании проведен анализ активности ферментов трансмембранного транспорта (Na-K^+ -, Mg^{2+} -, Ca^{2+} -АТФаз) и уровня внутриклеточного кальция и натрия у детей с ДЦП в зависимости от наличия эпилептических приступов. В виду того, что нейрон не доступен для биохимических исследований, в качестве модели был использован эритроцит, так как состояние его мембраны в значительной степени отражает состояние мембран других клеток организма.

По результатам биохимических исследований (таблица 22) активность Na-K^+ -АТФазы была значительно снижена у пациентов обеих групп (основная группа $3,7 \pm 1,2$ мкмоль Pn /час.мл, группа сравнения $3,4 \pm 1,3$ мкмоль Pn /час.мл.), что, вероятно, приводило к открытию ионоселективных каналов, избыточному перемещению по градиенту концентрации ионов Na^+ в клетку и обуславливало значительное повышение уровня внутриклеточного натрия, особенно у пациентов с сочетанной патологией ($41,7 \pm 7,3$ мкмоль/мл и $37,7 \pm 6,2$ мкмоль/мл соответственно, $p = 0,008$).

Активность Mg^{2+} -АТФазы в 3 раза превышала нормативные показатели у пациентов основной группы ($13,9 \pm 5,5$ мкмоль Pn /час.мл) и в 2 раза у детей из группы сравнения ($9,4 \pm 2,5$ мкмоль Pn /час.мл).

Уровень внутриклеточного Ca^{2+} был значительно повышен по сравнению со здоровыми детьми в обеих группах, но в большей степени в группе пациентов с ДЦП и Э ($p=0,016$). Активность Ca^{2+} -АТФазы в обеих группах также превышала нормативные показатели, но между группами достоверных различий выявлено не было ($15,1 \pm 3,4$ мкмоль Pn в час/мл - группа с ДЦП; $17,1 \pm 5,9$ мкмоль Pn в час/мл - группа ДЦП с Э, $p=0,109$). Полученные данные свидетельствуют о напряжении адаптационно-компенсаторных механизмов электролитного гомеостаза, особенно при сочетании ДЦП с эпилепсией.

Таблица 22

Показатели активности ферментов трансмембранного транспорта и общего интрацеллюлярного кальция и натрия в эритроцитах у больных детским церебральным параличом в сочетании с эпилепсией

Анализируемые показатели	Здоровые дети (n=15)	Дети с ДЦП и Э (n= 30)	Дети с ДЦП (n=31)
Na-K^+-АТФаза (мкмольPn/час.мл.)	$4,65 \pm 0,5$	$3,7 \pm 1,2^*$	$3,4 \pm 1,3^*$

Mg²⁺-АТФаза (мкмольPн/час.мл.)	4,65 ±0,43	13,9 ± 5,5* [^]	9,4 ± 2,5* [^]
Ca²⁺- АТФаза (мкмольPн/час.мл.)	9,98 ± 0,98	17,1 ± 3,9* [^]	15,1 ± 3,4* [^]
Na⁺, мкмоль/мл	17,1 ±3,9	41,7 ± 7,3* [^]	37,7 ± 6,2* [^]
Ca²⁺, мкмоль/мл	0,05 ±0,01	0,097±0,02 * [^]	0,08 ± 0,01* [^]

* - достоверность различий с показателями здоровых детей

[^]- достоверность различий между основной группой и группой сравнения

При изучении мембрано-транспортных процессов в зависимости от формы ДЦП было выявлено, что при двойной гемиплегии (таблица 23) в обеих группах отмечалось значительное повышение активности Ca²⁺-АТФазы. Высокую активность Ca²⁺-АТФазы (13,8±4 мкмольPн/час.мл) у детей с ДЦП без эпилепсии, вероятно, можно оценить как компенсаторную, поскольку это приводило у них к снижению уровня внутриклеточного Ca²⁺. У пациентов с ДЦП, страдающих эпилепсией, несмотря на то, что активность Ca²⁺-АТФазы тоже была повышенной (14,5±3,2), уровень внутриклеточного кальция существенно не снижался (0,1±0,03), что вероятно связано с неэффективностью универсальных мембрано-клеточных процессов при утяжелении течения заболевания.

Таблица 23

Показатели активности ферментов трансмембранного транспорта и общего интрацеллюлярного кальция и натрия в эритроцитах у детей с двойной гемиплегией в сочетании с эпилепсией

Анализируемые показатели	Здоровые дети (n= 15)	Дети с ДЦП и Э (n= 11)	Дети с ДЦП (n= 10)
---------------------------------	------------------------------	-------------------------------	---------------------------

Na-K⁺ - АТФаза (мкмольРн/час.мл.)	4,65 ± 0,5	4,9 ± 0,3 [^]	3,2 ± 0,9* [^]
Mg²⁺ - АТФаза (мкмольРн/час.мл.)	4,65 ± 0,43	13,1 ± 4,2 ^{^*}	9,5 ± 2,5 ^{^*}
Ca^{2f} - АТФаза (мкмольРн/час.мл.)	9,98 ± 0,98	14,5 ± 3,2*	13,8 ± 4*
Ca²⁺, мкмоль/мл	0,05 ± 0,01	0,1 ± 0,03*	0,08 ± 0,01*
Na1, мкмоль/мл	17,1 ± 3,9	46,4 ± 6,9*	45,2 ± 12,2*

* достоверность различий с показателями здоровых детей

[^] достоверность различий между основной группой и группой сравнения (по критерию Манна-Уитни).

Уровень Mg²⁺-АТФазы практически в 2 раза превышал норму у детей с ДЦП, и в 3 раза - у пациентов имеющих сочетанную патологию. Уровень интрацеллюлярного натрия был повышен в обеих группах. При этом у пациентов только с двигательным дефектом этому соответствовала низкая активность Na-K⁺-АТФазы, а в группе детей с ДЦП и эпилепсией отмечалась тенденция к повышению активности Na-K-АТФазы.

Таблица 24

Показатели активности ферментов трансмембранного транспорта и общего интрацеллюлярного кальция и натрия в эритроцитах у детей со спастической диплегией в сочетании с эпилепсией

Анализируемые показатели	Здоровые дети (n=15)	Дети с ДЦП и Э (n=11)	Дети с ДЦП (n=12)
Na-K* - АТФаза (мкмольРн/час.мл.)	4,65 ± 0,5	2,4 ± 0,8* [^]	3,2 ± 1,7* [^]
Mg²⁺ - АТФаза (мкмольРн/час. м)	4,65 ± 0,43	13,0 ±	10,2 ±

л.)		2,6* [^]	2,1* [^]
Ca ²⁺ - АТФаза (мкмольPн/час.мл.)	9,98 ± 0,98	24,5 ± 5,3* [^]	14,6 ± 2,9* [^]
Ca ²⁺ , мкмоль/мл	0,05 ±0,01	0,1 ±0,01* [^]	0,08 ± 0,01* [^]
Na ¹ , мкмоль/мл	17,1 ±3,9	38,6 ± 6,5* [^]	22,4 ± 2,4* [^]

* - достоверность различии с показателями здоровых детей

[^]- достоверность различий между основной группой и группой сравнения (по критерию Манна-Уитни).

Результаты исследований мембрано-транспортных процессов у детей со спастической диплегией представлены в таблице 24. Как видно из таблицы уровень интрацеллюлярного Ca²⁺ у детей с ДЦП и эпилепсией был повышен, несмотря на очень высокую активность Ca²⁺-АТФазы (24,5±5,3 мкмольPн/час.мл). У пациентов, имеющих только двигательный дефект умеренному повышению активности Ca²⁺-АТФазы соответствовало незначительное повышение уровня Ca²⁺ в клетках. Активность Mg²⁺-АТФазы так же, как и у детей с двойной гемиплегией оставалась высокой вне зависимости от наличия приступов. Уровень интрацеллюлярного Na⁺ у детей, имеющих сочетанную патологию, значительно превышал показатели нормы при низкой активности Na-K⁺-АТФазы. У пациентов, не имеющих эпилептических приступов, повышение внутриклеточного Na⁺ сопровождалось умеренным снижением активности Na-K⁺-АТФаз.

У детей с гемипаретической формой ДЦП вне зависимости от наличия эпилептических приступов выявлялась достаточно высокая активность Ca²⁺- и Mg²⁺-АТФазы (таблица 25).

Таблица 25

Показатели активности ферментов трансмембранного транспорта и общего интрацеллюлярного кальция и натрия в эритроцитах у детей с гемипаретической формой ДЦП в сочетании с эпилепсией

Анализируемые показатели	Здоровые дети (n=15)	Дети с ДЦП и Э (n=8)	Дети с ДЦП (n=9)
Na-K ⁺ - АТФаза (мкмольPн/час.мл.)	4,65 ± 0,5	3,8 ± 0,7*	3,8 ± 0,6*
Mg ²⁺ - АТФаза (мкмольPн/час.мл.)	4,65 ± 0,43	17,8 ± 8,9*	8,1 ± 2,4* [^]
Ca ²⁺ - АТФаза (мкмольPн/час.мл.)	9,98 ± 0,98	13,7 ± 1,4*	17 ± 3,9*
Ca, мкмоль/мл	0,05 ± 0,01	0,09 ± 0,01*	0,08 ± 0,01*
Na ⁺ , мкмоль/мл	17,1 ± 3,9	46,1 ± 7,4*	40,1 ± 5,2*

* - достоверность различий с показателями здоровых детей

[^] - достоверность различий между основной группой и группой сравнения (по критерию Манна-Уитни).

Таким образом, можно говорить о глубоких нарушениях мембрано-транспортных процессов у детей с церебральными параличами, которые значительно усугубляются при наличии у них эпилептических приступов и в меньшей степени зависят от тяжести двигательного дефекта.

5.3. Эффективность топирамата в лечении эпилепсии у пациентов с детским церебральным параличом.

С целью изучения эффективности антиэпилептического препарата топирамат (топамакс) в лечении эпилепсии у детей с ДЦП нами были выделены две рандомизированные по основным характеристикам группы. Основную группу составили 19 детей, получавших топирамат в монотерапии или в комбинации с препаратом вальпроевой кислоты (депакин-хроно). Группу сравнения составили 18 детей, которые получали депакин-хроно в монотерапии или в комбинации с карбамазепином (финлепсин-ретард). Сравнительная характеристика групп представлена в

таблице 26, градация по частоте приступов - в таблице 27. Данные таблиц свидетельствуют об однородности обследованных групп: их исходного статуса (пол, возраст), частоты и видов эпилептических приступов, клинического состояния.

Надо отметить, что побочные эффекты от лечения топираматом имели место у 5 из 19 пациентов (26,3%). У 2 детей это были изменения поведения - плаксивость, агрессивность. Еще 3 пациента отмечали уменьшение массы тела, не требующее отмены препарата. Побочный эффект нивелировался при снижении дозировок и более медленной титрации дозы. Побочные эффекты от лечения депакином испытывали 4 пациентов (22,2%). 3 из них отмечали преходящие диспепсические явления в виде тошноты, диареи (купировались самостоятельно через 1-2 недели после начала лечения). У 1 пациента отмечалось увеличение массы тела (не требующее отмены препарата).

Таблица 26

Сравнительная характеристика основной группы и группы сравнения до лечения

Анализируемые показатели	Основная группа а, n=19	Группа сравнения , n= 18	P*
Возраст больных, лет	6,2 ±3,3	5,9 ±3,1	0,778
Половой состав			
• Мальчики	13 (68,4%)	11 (61,1%)	0,904
• Девочки	6(31,6%)	7 (38,9%)	
Частота приступов:			
- Редкие приступы	2(10,5%)	4 (22,2%)	0,604
- Средней частоты	4(21,1%)	4(22,2%)	0,754

- Частые приступы	13 (68,4%)	10(55,6%)	0,640
Вид приступов: *			
СПП	6 [^]	5 [^]	0,915
ППП	7	6	0,904
ВГП	15	12	0,638
Форма ДЦП:			
Двойная гемиплегия	10(52,6%)	9 (50%)	0,866
Спастическая диплегия	5 (26,3%)	5 (27,8%)	0,787
Спастический гемипарез	4(21,1%)	4 (22,2%)	0,754

*Р - достоверность различий по критерию Стьюдента, критерию хи-квадрат.

* СПП - сложные парциальные приступы. ППП-простые парциальные приступы, ВГП - вторично генерализованные судорожные приступы.

[^] - различные виды приступов могли встречаться у одного и того же больного, поэтому сумма не соответствует количеству больных.

Таблица 27

Критерии частоты эпилептических приступов

Частота	Тип приступов	
	СПП и ППП, миоклонии	ВГП
Редкие приступы	Реже 1 раза в неделю	Реже 1 раза в год
Средней частоты	Чаще 1 раза в неделю, но не чаще 1 раза в день	1 раз в год и чаще, реже 1 раза в месяц
Частые приступы	1 раз в день и чаще	1 раз в месяц и чаще

Основным показанием к назначению АЭП в монотерапии явилось возникновение впервые в жизни эпилептических приступов у больных ДЦП. Причиной для присоединения второго антиконвульсанта была

недостаточная эффективность базового препарата - отсутствие снижения частоты и уменьшения тяжести приступов.

Топирамат назначался в дозе 1 мг/кг/сут с постепенным наращиванием до 5-10 мг/кг/сут (средняя доза $6,0 \pm 1,8$ мг/кг/сут) перорально, 2 раза в день. Депакин-хроно пациенты получали в дозе 25-40 мг/кг/сут (средняя доза $30,5 \pm 5,8$ мг/кг/сут). Финлепсин-ретард назначался в дозе 15-30 мг/кг/сут (средняя доза $20,8 \pm 4,5$ мг/кг/сут).

Оценка эффективности лечения складывалась, прежде всего, из количества респондеров (пациентов у которых произошло сокращение количества эпилептических приступов на 50% и более), количества пациентов резистентных к выбранной терапии (аналогичная частота приступов до и после лечения); изменений ЭЭГ и биохимических показателей.

В таблице 28 показано, что через 6 месяцев лечения количество респондеров в основной группе составляло 89,5% против 77,8%) в группе сравнения ($p=0,405$). Резистентность к терапии на фоне применения топирамата отмечалось в 10,5%) (2 детей), в группе сравнения (депакин-хроно) в 22,2%) (4 детей), $p=0,405$. Необходимо отметить, что в обеих группах это были пациенты, получавшие комбинированную терапию.

Таблица 28

Сравнительная эффективность лечения эпилепсии у больных детским церебральным параличом

Анализируемые показатели	Основная группа, n = 19	Группа сравнения, n = 18	P
Нет эффекта	2(10,5%)	4 (22,2%)	0,405
Положительный эффект (урежение судорожных приступов на 50% и более) из	17(89,5%)	14(77,8%)	0,405

них:			
- на 50%	4(21,1%)	4 (22,2%)	1,0
- на 75%	6(31,6%)	4 (22,2%)	0,741
- отсутствие приступов	7 (36,8%)	6 (33,4%)	1,0

Сравнительная эффективность лечения топираматом в моно- и политерапии представлена в таблицах 29 и 30.

В монотерапии, как на фоне лечения топираматом, так и депакином частота эпилептических приступов снижались практически равнозначно, хотя полное отсутствие приступов и их урежение на 75% чаще отмечалось при монотерапии топираматом. В дуотерапии положительный эффект по количеству респондеров при комбинации депакин-хроно+топирамат превосходил таковой при комбинации депакин-хроно+финлепсин ($p=0,335$). Резистентность к терапии АЭП при лечении комбинацией препаратов депакин-хроно+топирамат также была в 2 раза ниже ($p=0,335$).

Таблица 29

Сравнительная эффективность лечения топираматом и депакином-хроно в монотерапии эпилепсии у больных детским церебральным параличом

	Группа	Группа получавшая	
Анализируемые	получавшая	депакин-хроно,	P
Показатели	топирамат, n = 10	n= 10	
Нет эффекта	-	-	
Положительный эффект			
(урежение приступов на	10	10	

50% и более)			
из них:			
- на 50%	2	3	1,0
- на 75%	4	3	1,0
- отсутствие приступов	4	4	1,0

Наряду с клиническими показателями, в работе проведен поиск нейрофизиологических коррелятов эффективности лечения (рисунок 2).

При визуальной оценке динамики электроэнцефалограмм у пациентов, получающих топирамат, выявлялись следующие феномены:

- снижение индекса медленной активности в 31,6% (6 пациентов)
- увеличение частоты альфа ритма и появление нечетких модуляций по амплитуде - 26,3% (5 человек)
- снижение амплитуды патологических форм у 10 пациентов (52,6%)
- отсутствие специфической эпилептиформной активности в 10,5% (2)

Таблица 30

Сравнительная эффективность лечения эпилепсии топираматом и финлепсином в комбинации с депакином хроно у больных детским церебральным параличом.

Анализируемые показатели	Группа получавшая депакин-хроно +топирамат, n=9	Группа получавшая депакин-хроно +финлепсин, n=8	P
Нет эффекта	2	4	0,335

Положительный эффект			
(урезание приступов на 50% и более) из них:	7	4	0,335
- на 50%	2	1	1,0
- на 75%	2	1	1,0
- отсутствие приступов	3	2	1,0

Отмечено снижение показателей спектральной мощности ритма всех диапазонов, но статистически значимым оказалось снижение во всех отведениях дельта- и тета- активности.

С целью изучения влияния топирамата на внутриклеточный гомеостаз был проведен анализ изменений активности ферментов трансмембранного транспорта и уровня внутриклеточного Са и Na в динамике лечения (табл. 33). У детей получавших топирамат, достоверно повышалась активность Na-K⁺-АТФазы при снижении уровня внутриклеточного натрия (хотя относительно показателей здоровых детей он оставался повышенным). Кроме того, намечалась тенденция к повышению активности Са²⁺-АТФазы, что в свою очередь приводило у пациентов к снижению уровня внутриклеточного кальция.

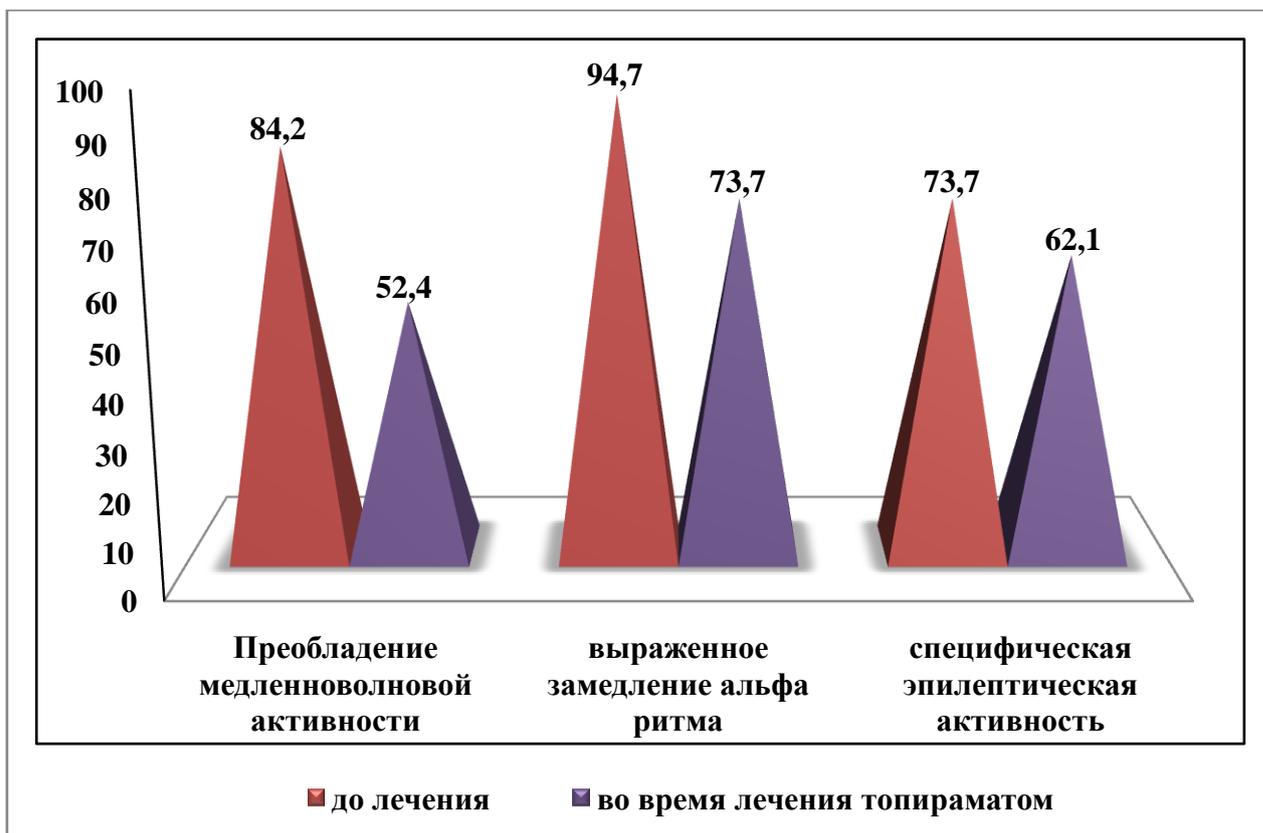


Рис. 2. Показатели визуального анализа ЭЭГ в динамике лечения эпилепсии у детей с ДЦП топираматом

Динамика показателей спектральной мощности дельта- и тета-ритма у детей с ДЦП и Э через 6 месяцев лечения топираматом представлена в табл. 32.

Таблица 32

Показатели суммарной спектральной мощности дельта и тета ритмов биоэлектрической активности головного мозга при эпилепсии у детей с детским церебральным параличом в динамике лечения топираматом

Отведения	Основные ритмы биоэлектрической активности головного мозга, мощность мкВ ² /Гц			
	5 (0,5-4 Гц)		0 (4-8 Гц)	
	Слева	Справа	Слева	Справа
	До лечения после лечения	До лечения после лечения	До лечения после лечения	До лечения после лечения
F	162,9±7,3 63,9±2 5.2*	146,1±56,9 42,7±26,3*	132,1±93,9 77,1±27,7**	121 ±72,3 63,1±46,7*
T	177,8±77,2 55±21,3*	193,6±65,4 50,2±27*	219,7± 1 T04,8±7 9,1	178,4±76 76,1±37,5*
C	105,1±69,5' 24,5 ±8,9*	103,3±68 79,8±18,4	94,4±57,5 41,78±24*	206,8±72 36,3±19,3*
P	155,8±91.3 33,9± 17,3 *	152,4±83 93,1±26,8*	125±35,8 41,1±26*	135±58,6 50,5± 17,5 *
O	175,1±42,1 84±38,7*	221,5±105,9 83,4±37,2*	159±68,6 51,2±23,6 *	193,2±60 51,5±28,2*

Отведения: F - лобные, T - височные. C - центральные, P - теменные, O- затылочные.

• достоверность различий между показателями детей до и вовремя лечения по парному критерию Стьюдента: * - p <0,01; ** - p <0,05

Таблица 33

Динамика активности ферментов трансмембранного транспорта и общего интрацеллюлярного кальция и натрия в тромбоцитах у детей с эпилепсией в сочетании с детским церебральным параличом на фоне лечения топираматом

Анализируемый показатель	Здоровые сверстники	Показатели пациентов до лечения	Показатели пациентов во время лечения	P
Na-K⁺ - АТФаза (мкмольРн/час.мл.)	4,65 ± 0,5	2,9 ± 2,1*	5,85 ± 3,1	0,001
Mg²⁺ - АТФаза (мкмольРн/час.мл.)	4.65 ± 0,43	8,9 ± 3,8*	10,3 ± 4,8*	0.288
Ca²⁺ - АТФаза (мкмольРн/час.мл.)	9,98 ± 0,98	14,3 ± 8,5*	18,8 ± 7,01*	0,068
Ca²⁺, мкмоль/мл	0,05 ± 0,01	0,1 ± 0,03*	0,086 ± 0,01*	0,176
Na⁺, мкмоль/мл	17,1 ± 3,9	42,65 ± 12,9*	26,1 ± 8,7*	< 0,001

P - достоверность показателей до и во время лечения - по парному критерию Стьюдента.

* -достоверность статистических различий со здоровыми детьми.

Активность Mg²⁺-АТФазы на фоне лечения существенно не изменялась, оставаясь по-прежнему высокой.

Таким образом, полученные данные позволяют нам говорить о топирамате, как об эффективном и достаточно безопасном препарате в лечении эпилепсии у детей с ДЦП. Эффективность топирамата подтверждена клиническими, электроэнцефалографическими и биохимическими данными.

Для иллюстрации опыта применения топирамата в лечении эпилепсии у ребенка с ДЦП приводим выписку из истории болезни:

Диагноз: Симптоматическая височная эпилепсия, вторично-генерализованные тонико-клонические приступы. Детский церебральный паралич, атонически-астатическая форма, задержка психо-моторного, речевого развития. Моторная алалия.

С., 4,5 года поступил для обследования и коррекции антиэпилептической терапии с жалобами на приступы, которые начинались с рвоты, замирания, остановки взора с дальнейшим падением, потерей сознания и генерализованными тонико-клоническими судорогами.

Анамнез заболевания: Болен с 3,5 лет, когда на фоне фебрильной температуры и ОРВИ появились приступы с рвотой, остановкой взора, клоническими подергиваниями угла рта и правых конечностей. За медицинской помощью не обращались, противосудорожную терапию не получали. Через 3 дня, на фоне нормальной температуры тела, повторилось три приступа в течение часа, которые протекали с остановкой взора, замиранием, рвотой последующим падением и генерализованными тонико-клоническими судорогами. Длительность приступов до 2 минут. Через пять месяцев приступ повторился и в последующем они возникали с частотой 1 раз в месяц. Была назначена противосудорожная терапия.

Анамнез жизни: ребенок от 1 беременности, протекавшей на фоне гестоза, инфицированности ЦМВ. ВПГ, анемии средней степени тяжести. Роды самостоятельные в сроке 36 недель, в головном предлежании. Оценка по шкале Апгар 7-8 баллов, вес при рождении 2700. Раннее развитие с задержкой: голову удерживает с 5 мес., переворачивается с 1,5 лет, сидит с 2 лет 6 месяцев, ходит самостоятельно с 3 лет 4 месяцев, речь отсутствует. В возрасте 1 год поставлен диагноз: детский церебральный паралич, атонически-астатическая форма, задержка психомоторного развития. Наследственный анамнез по эпилепсии не отягощен.

В неврологическом статусе:Черепно-мозговые нервы: зрачки d=s, взгляд фиксирует, за предметом следит, сходящиеся альтернирующие косоглазие, объем движений глазных яблок полный, нистагма нет. Лицо симметрично, язык по средней линии, глотание, фонация не нарушены. Двигательная сфера: тонус мышц конечностей снижен, сухожильные рефлексы оживлены d=s. Патологические стопные знаки (Бабинского) с двух сторон. При сидении выражен кифоз грудного отдела позвоночника, касательные движения туловища. Координаторные пробы: в позе Ромберга не стоит, походка атактическая (неустойчивая, неритмичная, с широко расставленными ногами). Интеллектуально-мнестическое снижение. Моторная аллалия. При оценке нейропсихологического статуса по адаптированной карте психологического обследования детей дошкольного возраста И.А.Скворцова выявляется значительное отставание от возрастной нормы по всем параметрам. Развитие КМ соответствует 2 годам, ММ - 1,5 годам, ЗВ - 2,5г, СВ - 2,5г., ЭР - 1г., ИР - 2г., КД - 1г., ИР - 1г., Соц. - 1,5г., Сам.- 1г., Игра – 1,5 года.

Дополнительные методы обследования. Компьютерная томография головного мозга (от 30.11.2004): визуализируется порэнцефалическая киста в правой теменной области, расширение субарахноидальных пространств в лобных областях.

Исследование вариабельности ритма сердца: Снижена общая мощность спектра нейрогуморальной регуляции. Баланс вегетативной нервной системы характеризуется преобладанием активности симпатического отдела ВНС. При проведении ортостатической пробы снижения реактивность парасимпатического отдела ВНС и активация симпатического отдела при избыточной активации церебральных эрготропных влияний.

ЭЭГ сна, межприступный период: фоновая запись с выраженной дезорганизацией корковой ритмики. Регистрируется эпилептиформная активность в виде комплексов острая медленная волна в левой и правой

височно-затылочной области (доминирующая левая сторона). Сон модулирован по фазам в пределах длительности эпохи. Физиологические паттерны сна сглажены.

Лечение. С момента дебюта приступов получал топирамат в суточной дозе 3,8мг/кг/сут (50 мг/сут в 2 приема). Переносил хорошо, побочных эффектов не наблюдалось. При повторении приступов доза топирамата увеличена до 4,7 мг/кг/сут(62,5 мг/сут.).

Через семь месяцев проведено повторное ЭЭГ исследование (эпилептиформных приступов за это время не повторялось).

ЭЭГ бодрствования, приступов не было в течение 7 месяцев: фоновая запись с выраженной дезорганизацией корковой ритмики. Регистрируется эпилептиформная активность в виде комплексов острая медленная волна в правой центрально-теменной области с амплитудой патологических форм до 150 мкВ.

Катамнестическое наблюдение составило 2 года, за это время доза препарата не менялась, приступы у ребенка не повторялись.

История болезни демонстрирует случай парциальной височной эпилепсии у ребенка с детским церебральным параличом и эффективность применения топирамата. Кроме клинической эффективности мы видим подавление эпилептиформной активности на ЭЭГ в левом полушарии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Медико-социальная значимость ДЦП определяется высоким уровнем заболеваемости и угрозой ранней и тяжелой инвалидизации пациентов [Левченкова В.Д. с соавт., 2005; Кислякова Е.А. с соавт., 2007]. Трудности лечения и реабилитации детей с ДЦП объясняются нарушениями у них памяти, внимания, эмоционально-волевой сферы, сенсомоторными и речевыми расстройствами, обусловленными незрелостью нервной системы и рядом факторов (экзогенных, эндогенных, социальных, культурных), приводящих к задержке нервно-психического развития и нарушению социальной адаптации ребенка [Шпрах В.В. с соавт., 2007]. Эпилепсия, которой по данным литературы страдает около 1/3 больных ДЦП, значительно осложняет течение заболевания

Исходя из выше изложенного, в настоящей работе была поставлена цель: изучить частоту возникновения, факторы риска, клинико-нейрофизиологические, психологические и биохимические особенности течения эпилепсии у детей с детским церебральным параличом с разработкой рекомендаций по оптимизации лечения данной патологии.

Для реализации поставленной цели в работе проведен анализ результатов клинического наблюдения и комплексного исследования 68 детей (40 мальчиков, 28 девочек) больных ДЦП в сочетании с эпилепсией. Группу сравнения составили 71 пациент (40 мальчиков, 31 девочка) имеющих только двигательный дефект. Контрольную группу по биохимическим и нейрофизиологическим исследованиям составили здоровые дети аналогичного пола и возраста.

Среди возможных факторов риска развития эпилепсии у больных ДЦП нами проанализированы: генетические и медико-биологические факторы (экзогенные воздействия пери- и постнатального периода). В нашем исследовании не выявлено статистически значимого влияния наследственной предрасположенности в развитии эпилепсии у детей с

ДЦП, но в основной группе имелись указания на наличие приступов у родственников 5 пациентов, тогда как в группе сравнения только у 1. При исследовании анте- и перинатальных факторов риска, ассоциированными с развитием эпилепсии при ДЦП явились: наличие у женщины отягощенного акушерского анамнеза ($p=0,026$), хроническая внутриутробная гипоксия плода ($p=0,037$), искусственная вентиляция легких у новорожденных ($p=0,004$), совокупность в одном случае более 4 факторов риска ($p=0,044$). Полученные результаты не противоречат исследованиям других авторов, которые также указывают на относительно высокую частоту перинатальной патологии у больных эпилепсией по сравнению с общей популяцией.

Возникновение эпилепсии у пациентов с ДЦП определяется наличием корковых поражений. Анализ структурных изменений головного мозга по данным нейровизуализации выявил, что у детей, имеющих кроме двигательного дефекта эпилептические приступы, достоверно чаще встречается атрофия коры головного мозга ($p=0,027$).

По формам ДЦП эпилептические припадки преобладали у детей с двойной гемиплегией (40,1%). Несколько реже приступы встречались у больных спастической диплегией (26,5%) и гемипаретической формой (20,6%). При атонически-астатической и гиперкинетической формах ДЦП припадки отмечались редко (7,2% и 5,6 % соответственно). Что касается возраста манифестации приступов, то в нашем исследовании в 42% случаях первый припадок возникал в возрасте до 1 года (из них в 51,7% у детей с двойной гемиплегией). В возрастном промежутке от 1 года до 5 лет впервые приступы зафиксированы в 47,8%, от 6 до 10 лет - в 5,7%, после 10 лет - 4,3%. Таким образом, эпилептические приступы в возрасте до 5 лет манифестировали у 89,9% пациентов с ДЦП. Полученные результаты согласуются с данными литературы.

В большинстве случаев эпилепсия при ДЦП носит симптоматический характер. В нашем исследовании на основании

клинико-электроэнцефалографических данных и результатов нейровизуализации у 85,3% пациентов была диагностирована симптоматическая форма заболевания. Симптоматическая генерализованная эпилепсия имела место в 6 (8,8%) случаях (из них синдром Веста - 5 (7,4%), синдром Ленокса-Гасто - 1 (1,4%) случай). Симптоматическая и предположительно симптоматическая парциальная эпилепсия выявлена в 80,9 % случаев (55 человек). В структуре парциальных форм преобладали лобные эпилепсии - 37 человек (67,3%), реже височной (21,8%), лобно-височной (9,1%) и теменной локализации (1,8%). Ситуационно-обусловленные приступы (фебрильные судороги) наблюдались у 6 детей, что составило 8,8%.

Преимущество дебюта в большинстве случаев, не зависимо от формы ДЦП (47,8%), было за вторично-генерализованными приступами. В группедетей страдающих атонически-астатической формой ДЦП в 60% случаевдебютными приступами были инфантильные спазмы. Появление преимущественно генерализованных форм приступов у детей, вероятно связано с недостаточной зрелостью ингибиторов ГАМКергической системы.

Сочетание ДЦП с эпилептическими припадками в значительной степени усугубляет степень нарушения нейропсихологических функций. С целью изучения влияния Э на формирование высших психических функций у пациентов с ДЦП от 1 года до 6 лет проводился анализ адаптированных карт психологического обследования детей дошкольного возраста И.А.Скворцова. Были проанализированы 52 карты детей имеющих сочетанную патологию и 56 карт пациентов, имеющих только двигательный дефект. Согласно результатам исследования наличие Э не оказывает существенного влияния на развитие детей с тяжелыми и плохо курабельными формами ДЦП (двойная гемиплегия и атонически-астатическая формы). Пациенты со спастической диплегией и гемипаретической формой ДЦП при наличии эпилепсии развивались по

всем параметрам несколько медленнее, чем их сверстники без припадков. Достоверные различия выявлены в развитии мелкой моторики, конструктивной и игровой деятельности; в группе детей с гемипарезом - также интеллектуальной деятельности. У большинства пациентов (85,2%), не зависимо от формы ДЦП и наличия приступов, было выявлено отставание в формировании навыков конструирования.

Для оценки состояния высших корковых функций у пациентов старше 7 лет применяли методику нейропсихологического исследования А.Р.Лурия в модификации Э.Г.Симерницкой, И.А.Скворцова, Л.И.Московичюте и др. Всего было обследовано 14 детей с сочетанной патологией. Группу сравнения составили 15 пациентов аналогичного возраста и пола, наблюдавшихся только с двигательными нарушениями. Результаты нейропсихологического тестирования показали, что максимальные нарушения у детей с ДЦП отмечались при исследовании кинестетического, динамического праксиса, слухо-моторной координации, слухоречевой и зрительной памяти. Статистически значимыми оказались нарушения динамического праксиса ($p=0,025$), а в частности ($p=0,007$) - динамической организации движений. При исследовании речи отмечалось сокращение словарного запаса, бедность грамматического строя, трудности при построении развернутого рассказа. Полученные данные свидетельствуют о задержки формирования серийной организации движений, которая распространяется и на речевую функцию. Преобладание тех или иных нарушений в зависимости от формы ДЦП не выявлено. Исключение составили лишь нарушения сенситивного гнозиса, связанные с дисфункцией теменной доли левого полушария, которые наблюдались только у детей с правосторонним гемипарезом. Выраженность нарушений преобладала в группе детей с ДЦП и эпилепсией.

Анализ топической организации мозговой недостаточности у детей с ДЦП демонстрирует дисфункцию всех отделов коры больших

полушарий, вне зависимости от наличия Э. В большей степени поражены теменные (71,4%), и лобно-височные отделы головного мозга (66,7%), которые наиболее уязвимы на ранних этапах нейроонтогенеза. Вместе с тем, поражение срединных структур мозга, свидетельствующее о нарушении межполушарных взаимодействий, отличает детей, имеющих кроме двигательного дефекта, эпилептические приступы (71,4% - дети с ДЦП и эпилепсией, 20% - дети с ДЦП).

Исследование эмоциональных нарушений у детей с ДЦП в зависимости от наличия эпилептических приступов позволило выявить некоторые личностные особенности. Наличие тревоги обнаружено у 92,9% детей имеющих Э и у 66,7% пациентов только с двигательными нарушениями. У пациентов, имеющих только двигательный дефект преобладало количество случаев, когда вегетативный коэффициент (ВК) равен 4-5 баллов, что свидетельствует об установке на активные действия и оптимальную мобилизацию физических и психических ресурсов. В основной группе (ДЦП и эпилепсия) преобладали случаи, когда ВК равнялся 3 баллам, что говорит о невысоком энергетическом потенциале, достаточном для успешной деятельности лишь в привычных условиях.

Высокий показатель стрессового состояния выявлен у 35,7% детей с сочетанной патологией и у 20% пациентов с изолированным двигательным дефектом. Помимо этого, у пациентов с эпилепсией существующие источники стресса чаще сочетались с «патологической» компенсацией, что говорит о наличии у них более глубоких психологических проблем. Согласно полученным данным, среди всего спектра «актуальных проблем» на первый план у детей обеих групп выходят проблемы связанные с ограничением свободы действий, стремление избавиться от запретов и самоутвердиться.

Ряд авторов рекомендуют использовать данные ЭЭГ в качестве критерия «функциональной зрелости» головного мозга детей с ДЦП, а также для выявления очаговых изменений и так называемой «латентной

эпилепсии», которая обнаруживается у детей с ДЦП в 6,5% случаев. В нашем исследовании эпилептическая активность на ЭЭГ при отсутствии эпилептических приступов регистрировалась у 27,5% пациентов с ДЦП. У 2 пациентов (12,5%) из этой группы в течение 1 года после выявления у них эпилептической активности развились приступы. Хочется отметить, что эпилептические паттерны на ЭЭГ у детей, не имеющих в анамнезе приступов, чаще регистрировались у пациентов с двойной гемиплегией (52,9%), в сравнение с гемипаретической формой (26,7%) и спастической диплегией (11,5%).

Выраженность изменений БАГМ в большей степени зависит от тяжести двигательного дефекта, а наличие эпилептических приступов усугубляет уже имеющиеся изменения. Так, у пациентов с ДЦП и Э превалировали грубые нарушения БЭА головного мозга, тогда как у детей имеющих только двигательный дефект преобладали умеренно выраженные изменения. На рисунке 8 видно, что грубые изменения БАГМ были выявлены у всех детей с двойной гемиплегией (не зависимо от наличия Э), у 61,1% пациентов со спастической диплегией в сочетании с Э и только у 19,2% детей с аналогичными двигательными нарушениями без эпилепсии ($p=0,012$). У пациентов с гемипаретической формой ДЦП в обеих группах не выявлено грубой дезорганизации корковой ритмики. Однако, у детей с Э достоверно чаще (80%), чем у их сверстников не имеющих приступов (33,3%), выявлялись выраженные общемозговые изменения. И, наоборот, умеренная дезорганизация корковой ритмики и её нормальное созревание было чаще зарегистрировано у пациентов с гемипарезом без эпилептических приступов.

Функциональная незрелость и повышенная возбудимость коры головного мозга с избыточной активацией синхронизирующих систем подтверждена спектральным анализом ЭЭГ, выявившим повышение мощности тета- и дельта активности, усиление бета активности на фоне снижения мощности альфа-ритма.

Таким образом, картина ЭЭГ у подавляющего большинства больных ДЦП характеризовалась задержкой формирования основных форм корковой ритмики. Выраженность изменений коррелировала с тяжестью двигательного дефекта и наличием эпилептических приступов. С возрастом степень «зрелости» коры больших полушарий увеличивалась, что характеризовалось увеличением частоты и регулярности альфа-ритма (хотя показатели, характеризующие альфа-ритм, значительно отличались от возрастной нормы). Выраженность медленно-волновых компонентов хотя и снижалась, но и после 10 лет оставалась значительной. Наличие патологической гиперсинхронизации в виде стойкой выраженности медленно-волновой активности и диффузного усиления бета активности (чаще у пациентов с сочетанной патологией) объясняется тесными функциональными связями центральных отделов коры с глубинными мозговыми структурами и свидетельствует о дисфункции корково-подкорковых отношений.

В настоящем исследовании проведен анализ активности ферментов трансмембранного транспорта (Na-K^+ -, Mg^{2+} -, Ca^{2+} -АТФаз) и уровня внутриклеточного кальция и натрия у детей с двигательными нарушениями в зависимости от наличия эпилептических приступов и формы ДЦП. По результатам биохимических исследований активность Na-K^+ -АТФазы была значительно снижена у пациентов обеих групп, что приводило к значительному повышению уровня внутриклеточного натрия, особенно у пациентов с сочетанной патологией ($41,7 \pm 7,3$ мкмоль/мл и $37,7 \pm 6,2$ мкмоль/мл соответственно, $p=0,008$). Активность Mg^{2+} -АТФазы в три раза превышала нормативные показатели у пациентов основной группы ($13,9 \pm 5,5$ мкмольРн/час.мл) и в два раза у детей из группы сравнения ($9,4 \pm 2,5$ мкмольРн/час.мл). Уровень внутриклеточного Ca^{2+} был значительно повышен по сравнению со здоровыми детьми в обеих группах, но в большей степени в группе пациентов, имеющих сочетание двигательных нарушений с эпилепсией ($p=0,016$). Активность Ca^{2+} -

АТФазы в обеих группах превышала нормативные показатели, но между группами достоверных различий выявлено не было. Существенной разницы в зависимости от формы ДЦП не отмечено.

Полученные данные свидетельствуют о глубоких нарушениях мембранотранспортных процессов и напряжении адаптационно-компенсаторных механизмов электролитного гомеостаза у детей с ДЦП, которые значительно усугубляются при наличии у них эпилептических приступов и в меньшей степени зависят от тяжести двигательного дефекта.

В настоящей работе лечение Э препаратом топирамат проведено 19 пациентам с ДЦП, получавшим его в монотерапии или в комбинации с препаратом вальпроевой кислоты (депакин-хроно). Группу сравнения составили 18 детей, получавших депакин-хроно в монотерапии или в комбинации с карбамазепином (финлепсин-ретард). Топирамат назначался в дозе 1 мг/кг/сут с постепенным наращиванием до 5-10 мг/кг/сут (средняя доза $6,0 \pm 1,8$ мг/кг/сут) перорально, 2 раза в день. Депакин-хроно пациенты получали в дозе 25-40 мг/кг/сут (средняя доза $30,5 \pm 5,8$ мг/кг/сут). Финлепсин-ретард - в дозе 15-30 мг/кг/сут (средняя доза $20,8 \pm 4,5$ мг/кг/сут).

Результаты исследования позволяют говорить о топирамат как об эффективном и достаточно безопасном препарате в лечении эпилепсии у детей с ДЦП. И хотя статистически достоверных отличий между группами выявлено не было ($p=0,405$), положительный эффект в группе детей получавших топирамат был достигнут в 89,5% случаев, тогда как в группе сравнения - в 72,8%. Побочные эффекты отмечались у 26,3% больных получавших топирамат и у 22,2% - принимавших депакин-хроно. В обеих группах появление побочных эффектов не требовало отмены препарата. Полученные результаты не противоречат данным литературы.

Клиническая эффективность топирамат была подтверждена биохимическими и электроэнцефалографическими исследованиями.

Данные литературы свидетельствуют, что один из механизмов действия топирамата - это подавление эпилептических разрядов в нейроне за счет запираания зависимых от электрического напряжения натриевых каналов, а также блокирования кальциевых каналов. В нашем исследовании у пациентов, получавших топирамат достоверно снижался уровень внутриклеточного натрия ($p < 0,001$) при достоверном повышении активности Na-K⁺-АТФазы ($p=0,001$). Кроме того, отмечалась тенденция к повышению активности Ca²⁺-АТФазы, что в свою очередь приводило к снижению у больных внутриклеточного кальция.

Рядом исследований подтверждено, что под действием топирамат происходит существенная динамика ЭЭГ в виде уменьшения «площади» очага медленно-волновой активности, снижения эпилептической активности, возрастание суммы быстро-волновой активности. В нашей работе ЭЭГ коррелятами успешности лечения эпилепсии топираматом у детей с ДЦП явились: снижение индекса медленной активности (в 31,6%), увеличение частоты альфа ритма (в 26,3%), снижение амплитуды патологических форм (в 52,6%), исчезновение специфической эпилептической активности (в 10,5%). При оценке спектральной мощности ритма отмечено снижение показателей всех диапазонов, но статистически значимым оказалось снижение во всех отведениях дельта- и тета-активности.

Таким образом, приведенные данные позволяют выделить дополнительные факторы риска в формировании эпилепсии у детей с ДЦП, расширить представление об особенностях клинической картины и влияния эпилепсии на качество жизни детей, а также демонстрируют положительное влияние топирамата в лечении эпилепсии на патогенетическом (нейрофизиологическом и биохимическом) уровне.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимыми факторами риска развития эпилепсии у детей с ДЦП являются: отягощенный акушерский анамнез, хроническая внутриутробная гипоксия плода, искусственная вентиляция легких у новорожденных.
2. Эпилептические припадки в 92,8% дебютируют в возрасте до 5 лет и преобладают у детей со спастическими формами ДЦП: двойной гемиплегией (40,1%), спастической диплегией (26,5%), гемипаретической формой - 23,7%. У подавляющего большинства пациентов диагностирована симптоматическая парциальная эпилепсия (82,4%), в структуре которой доминировали лобные приступы (54,4%). При нейровизуализации у этой категории больных достоверно чаще отмечалась атрофия коры головного мозга ($p < 0,05$).
3. При эпилепсии у детей с ДЦП выявлено повышение активности Mg^{2+} -АТФазы, увеличение концентрации внутриклеточного натрия на фоне снижения активности $Na^+ - K^+$ -АТФазы; повышение уровня кальция в клетке, сопровождающееся компенсаторной напряженностью Ca^{2+} -АТФазного механизма. Полученные данные свидетельствуют о глубоких нарушениях мембранотранспортных процессов у детей с

ДЦП, которые значительно усугубляются при наличии у них эпилептических приступов и в меньшей степени зависят от тяжести двигательного дефекта.

4. Применение препарата топирамат в лечении детей с эпилепсией и ДЦП способствует достоверному снижению частоты приступов (через 6 месяцев лечения количество респондеров составило 89,5%). Положительная динамика на нейрофизиологическом уровне подтверждалась снижением индекса патологической активности и спектральной мощности дельта- и тета активности с повышением мощности альфа-ритма; на биохимическом уровне - снижением внутриклеточного натрия и кальция на фоне достоверногоувеличения активности Na-K - и Ca⁺⁺ -АТФазы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для определения групп риска развития эпилепсии у детей с ДЦП необходимо проводить ретроспективный анализ наследственных и перинатальных факторов риска, учитывать возраст формирования патологии, а также форму двигательного дефекта.
2. С целью своевременной коррекции нарушения когнитивных функций детям с ДЦП необходимо проводить комплексное клиничко-нейропсихологическое обследование, а также исследование психо-эмоционального статуса.
3. Определение уровня внутриклеточного натрия и кальция может быть использовано как объективный критерий тяжести заболевания и дополнительный биохимический маркер в оценке эффективности лечения.
4. С целью эффективного контроля за припадками при лечении эпилепсии у детей с ДЦП рекомендуется применение топирамата в дозах $6,0 \pm 1,8$ мг/кг массы тела ребенка.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдукадырова И.А, Тулаев Н.Б, Алимов Х.М. Динамика ЭЭГ-картины у больных с детским церебральным параличом до и после эндолюмбальной пневмоинсуффляции. НЕВРОЛОГИЯ-3-4(55-56), 2012. С.200.
2. Абкович А.Я. Специальные условия обучения школьников с ДЦП. V Юбилейная междисциплинарная научно-практическая конференция. Москва **2015**. С.11.
3. Азизова Р.Б., Рахимбаева Г.С. Влияние окскарбамазепина (оксапина) на когнитивные функции при эпилепсии. NEVROLOGIEA-2(58), **2014**. С.82.
4. Айвазян С.О., Ширяев Ю.С. Видео-ЭЭГ-мониторинг в диагностике эпилепсии у детей. Журнал неврологии и психиатрии,6,2010. С.70-76.
5. Айвазян С.О., Ширяев Ю.С. Ретроспективное исследование эффективности и безопасности леветирацетама в дополнительном лечении резистентной эпилепсии у детей. Журнал неврологии и психиатрии,10,2011. С.33-38.

6. Аминов Х.Д. Особенности изменений показателей у детей с аномалиями развития головного мозга, осложненными симптоматической эпилепсией. NEVROLOGIEA -3(59), 2013. С.20-23.
7. Андросова З.П., Самсонова М.И., Прокопьева А.Г. Некоторые факторы ранней детской инвалидности у детей. V Юбилейная междисциплинарная научно-практическая конференция. Москва **2015**. С.14.
8. Ахмадов Т.З. Динамика клинических проявлений ДЦП при включении традиционной китайской медицины в комплексное восстановительное лечение. Чеченский государственный университет, г. Грозный. V Юбилейная междисциплинарная научно-практическая конференция. Москва **2015**. С.15.
9. Ахметова Н.С., Варзина Т.В., Жуманазарова М.М. Эффективность статокинезотерапии в реабилитации больных с ДЦП. V Юбилейная междисциплинарная научно-практическая конференция. Москва **2015**. С.16.
10. Ахметова Н.С., Варзина Т.В., Есенбаева Б.А. Психокоррекционная работа с детьми при ДЦП. V Юбилейная междисциплинарная научно-практическая конференция. Москва **2015**. С.16-17.
11. Батышева Т.Т., Бриль А.Г., Лягин А.С., Ахадова Л.Л. Хирургическая коррекция прочного положения верхней конечности у детей с гемипаретической формой ДЦП. V Юбилейная междисциплинарная научно-практическая конференция. Москва **2015**. С.28.
12. Батышева Т.Т., Левченкова В.Д., Деревягин В.И. О морфологической основе детского церебрального паралича. V Юбилейная междисциплинарная научно-практическая конференция. Москва **2015**. С.40.
13. Батышева Т.Т., Орлова Г.И., Подгорнова С.Ю., Халилова Л.Б. Развитие языковой способности у дошкольников с ДЦП. V Юбилейная

- междисциплинарная научно-практическая конференция. Москва **2015**. С.44.
14. Батышева Т.Т., Петрова О.А., Власова В.А., Загилова О.Ю., Чебаненко Н.В. Опыт применения ботулинотерапии у детей с ДЦП. Клинический пример. V Юбилейная междисциплинарная научно-практическая конференция. Москва **2015**. С.45.
15. Батышева Т.Т., Платонова А.Н., Климов Ю.А., Шиошвили В.А., Кудрявцева О.И., Рубинова Ю.Л., Малашкевич Н.В. Возможности применения физиотерапевтических методов лечения в комплексном восстановительном лечении детей с ДЦП и сопутствующими эпилептическими приступами. V Юбилейная междисциплинарная научно-практическая конференция. Москва **2015**. С.46.
16. Батышева Т.Т., Платонова А.Н., Чебаненко Н.В., Быкова О.В. Коррекция когнитивных нарушений у детей и подростков с церебральным параличом при лечении пантокальцином. Журнал неврологии и психиатрии,9,2013. С.48-53.
17. Батышева Т.Т., Платонова А.Н., Чебаненко Н.В., Быкова О.В. Коррекция когнитивных нарушений у детей и подростков с церебральным параличом при лечении пантокальцином. Журнал неврологии и психиатрии,9,2013. С.48-53.
18. Батышева Т.Т., Суворова С.А., Гиленкова С.В. Логопедическая помощь детям с заиканием при детском церебральном параличе. V Юбилейная междисциплинарная научно-практическая конференция. Москва **2015**. С.56.
19. Батышева Т.Т., Шалиманова С.В. Роль родителей в развитии дошкольника с ДЦП. V Юбилейная междисциплинарная научно-практическая конференция. Москва **2015**. С.59.
20. Батышева Т.Т., Шенбергер Е.Б. Применения метода контрастотермии в логопидической работе с детьми с дезартрией при ДЦП. V Юбилейная

междисциплинарная научно-практическая конференция. Москва **2015**. С.62.

21. Болдырова С.Р., Ермаков А.Ю. Сравнительная эффективность карбамазепина, препаратов вальпроевой кислоты и топирамата при симптоматических и криптогенных лобных эпилепсиях у детей.
22. Бондаренко И.И., Киссин М.Я. Применение прегабалина и сертралина в комплексной терапии больных парциальной эпилепсией с депрессивными и тревожными расстройствами. Журнал неврологии и психиатрии,5,2012. С.29-36.
23. Власенко С.В., Ненько А.М. Современные подходы к консервативной коррекции позы и ходьбы у больных детским церебральным параличом с формой спастическая диплегия. V Юбилейная междисциплинарная научно-практическая конференция. Москва **2015**. С.69.
24. Власенко С.В., Османов Э.А. Диагностические и прогностические особенности реабилитации больных с ДЦП, форма спастическая диплегия с соединительнотканым перерождением мышц нижних конечностей. VI Юбилейная междисциплинарная научно-практическая конференция. Москва **2015**. С.70.
25. Власенко С.В., Пономаренко Е.Н. Особенности ботуленотерапии у больных со спастическими формами ДЦП в позднем резидуальном периоде. V Юбилейная междисциплинарная научно-практическая конференция. Москва **2015**. С.71.
26. Гайнетдинова Д.Д., Айзатулина Д.В., Валеева И.Х., Юсупова Э.Ф. Механизмы формирования нестабильности генома у детей с перивентрикулярной лейкомаляцией с исходом в детский церебральный паралич. Журнал неврологии и психиатрии,1,2011. С.74-77.
27. Глухова Л.Ю. Аутистический эпилептиформный регресс. Вестник эпилептологии. №1,2012. С.3-11.

28. Д.м.н. прф Чутко Л.С, к.м.н., м.н.с. Сурушкина С.Ю, к.б.н., доц. Никишена И.С., к.б.н., м.н.с. Яковенко Е.А, м.н.с. Анисимова Т.И., асс. Куховенкова М.П. Астенические расстройства у детей. Журнал неврологии и психиатрии, 11, 2010. С.26-29.
29. Д.м.н. Сухотина Н.К, к.м.н. Коновалова В.В, к.м.н. Крыжановская И.Л, к.м.н. Куприянова Т.А. Эффективность пантогама при лечении гиперкинетических расстройств у детей. Журнал неврологии и психиатрии, 12, 2010. С.24-28.
30. Давыдов С.О. Вечкаева О.В. Реабилитация детей с ДЦП методом интенсивного воздействия. V Юбилейная междисциплинарная научно-практическая конференция. Москва **2015**. С.75.
31. Данков Д.М., Попков Д.А., Змановская В.А., Кашуба Е.В., Буторина М.Н., Павлова О.Л. Динамика паттерна походки у детей с ДЦП после одномоментного многоуровневого хирургического ортопедического вмешательства. V Юбилейная междисциплинарная научно-практическая конференция. Москва **2015**. С.77.
32. Дегонская Е.В., Евтушенко Л.Ф., Евтушенко И.С. Зависимость ЭКГ-маркеров малых аномалий сердца от формы церебрального паралича у детей. V Юбилейная междисциплинарная научно-практическая конференция. Москва **2015**. С.78.
33. Дегонская Е.В., Евтушенко Л.Ф., Евтушенко И.С. Особенности коррекции синдрома дисметаболической кардиопатии на этапах реабилитации детей с церебральным параличом. V Юбилейная междисциплинарная научно-практическая конференция. Москва **2015**. С.78
34. Дроздова И.М., Милованова О.А. Возможные этиологические факторы спастико-гиперкинетической формы церебрального паралича у детей. V Юбилейная междисциплинарная научно-практическая конференция. Москва **2015**. С.79.

35. Евтушенко О.С., Вовченко И.В., Евтушенко С.К. Сочетанное применение иппотерапии в костюме “Травистат” в реабилитации детей с гиперкинетическим синдромом при церебральном параличе. V Юбилейная междисциплинарная научно-практическая конференция. Москва **2015**. С.81.
36. Евтушенко С.К., Евтушенко О.С., Кутякова Е.И. Особенности курации детей с церебральными параличами и судорожным синдромом. V Юбилейная междисциплинарная научно-практическая конференция. Москва **2015**. С.84.
37. Ермаков А.Ю, Бучнева И.А, Воронкова К.В, Захарова Е.И. Идиопатические фокальные эпилепсии младенчества и детства. Журнал Неврологии и психиатрии, 11, 2011. С.17-24.
38. Зайцева И.Н. Применение вазобрала при лечении заболеваний центральной нервной системы у детей раннего возраста. Журнал неврологии и психиатрии, 1, 2010. С.92-94.
39. Икромов А.И., Аминов Х.Д. Диагностическое значение лучевых методов исследования симптоматической эпилепсии у детей. NEUROLOGIA-3(51).2011. С.68-72.
40. Каримова У.Н., Умаров Х.Р. Медикаментозная коррекция неврологических нарушений при хроническом гломерулонефрите у детей. NEUROLOGIA-4(48) 2010. С.164.
41. Карлов В.А, Гнездицкий В.В, Деряга И.Н, Глейзер М.А. Эпилепсия и функциональная организация вегетативной нервной системы. Журнал неврологии и психиатрии, 8, 2013. С.4-9.
42. Карлов В.А. Дисфункция вегетативной нервной системы как дополнительный фактор риска эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии, 5, 2012. С.108-113.
43. Карцова Е.Ю, Шулакова К.В, Кравцов Ю.И, Кулеш А.А. Результаты спектрального анализа ЭЭГ пациентов с фокальными эпилептическими

- приступами в межприступном периоде. Журнал неврологии и психиатрии, 2, 2014. С.34-36.
44. Кенис В.М., Иванов С.В., Киселева Т.И., Степанова Ю.А. Повторные инъекции ботулотоксина у детей с детским церебральным параличом: причины отказов родителей и пути их преодоления. Журнал неврологии и психиатрии, 12, 2012. С.40-43.
45. Ким О.В. Факторы риска, особенности течения эпилепсии у больных детским церебральным параличом. NEUROLOGIA-3-4(55-56), 2012. С.187.
46. Козьявкин В.И., Лисович В.И., Качмар О.А. Комплексный подход к реабилитации детей с церебральным параличом. V Юбилейная междисциплинарная научно-практическая конференция. Москва 2015. С.95.
47. Конова О.М., Шубина Л.С., Дмитриенко Е.Г., Дмитриенко Т.Г. Роль применения электромиостимуляции ослабленных мышц в комплексной реабилитации детей с ДЦП. V Юбилейная междисциплинарная научно-практическая конференция. Москва 2015. С.97.
48. Корнеева Н.Б., Владимирова О.Н. Современные подходы к установлению инвалидности у детей с ДЦП. V Юбилейная междисциплинарная научно-практическая конференция. Москва 2015. С.98.
49. Костомарова Л.Г., Плавунов Н.Ф. Лечение спастичности у детей с церебральными параличами. Москва 2011. С.1-12.
50. Кременчугская М.Р., Глоба О.В., Кузникова Л.М. Применение топирамата при лечении фокальной эпилепсии у детей. Журнал неврологии и психиатрии, 12, 2013. С.33-37.
51. Курнекова А.Л., Дутикова Е.М., Никитин С.С., Артеминко А.Р. Коррекция препаратом ботулинического токсина типа А (диспорт) деформаций стоп у детей со спастическими формами детского

- церебрального паралича. Журнал неврологии и психиатрии,6,2010. С.37-43.
52. Марилова В.В., Сологуб М.Б., Гудкова А.А. ЭЭГ у больных с расстройствами пищевого поведения. Журнал неврологии и психиатрии,5,2013. С.66-68.
53. Нурматова Ш.О., Хамраев Ф.Ш., Мирзаев А.Г., Диль В. Эффективности применения метода активно- пассивной MOTOMED®-терапии в реабилитации больных с детским церебральным параличом. NEUROLOGIEA-1(53),2012. С.34-37.
54. Оахимбаева Г.С., Прохорова А.В., Туйчибаева Н.М. Критерии дифференциальной электроэнцефалографической диагностики симптоматической посттравматической и идиопатических форм эпилепсии у детей. NEUROLOGIEA-2(50).2011. С.47-51.
55. Попонникова Т.В., Вахрамеева Т.Н., Бедарева Т.Ю., Галиева Г.Ю. Изменения функциональной активности лейкоцитов периферической крови на фоне иммунотерапии при клещевых инфекциях у детей. Журнал неврологии и психиатрии,11,2010. С.41-45.
56. Порохорова А.В, Туйчибаева Н.М. Клинико-электроэнцефалографическая картина пароксизмов у детей с посттравматической эпилепсией. НЕВРОЛОГИЯ-4(48) 2010. С.48-51.
57. Садыкова Г.К, Халилова А.Э, Шарипова Н.Р. Этиологическая структура симптоматической эпилепсии у детей НЕВРОЛОГИЯ -2(58), 2013. Ст-88.
58. Саидазизова Ш.Х., Самибаева Н.Р. Отдаленные последствия у детей раннего возраста, перенесших внутрижелудочковые кровоизлияния. NEUROLOGIEA-2(50),2011. С.29-30.
59. Сальков В.Н., Левченкова В.Д., Лобанова Л.В., Гришина Т.Г., Шейнкман О.Г. Нарушения зрения при детском церебральном параличе. Журнал неврологии и психиатрии,4,2011. С.8-11.

60. Серкина Е.В., Громова О.А., Торшин И.Ю., Галустян А.Н., Сотникова Н.Ю. Применение церебролизина у новорожденных с перинатальными поражениями ЦНС нормализует лимфоцитарный апоптоз и активирует антиоксидантную защиту. *NEUROLOGIA-1(49)*,2011. С.2-7.
61. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Железинко Г.Ф., Команцев В.Н., Суровцева А.В. Опыт применения рекомбинантного интерлейкина-2 при энцефалитах у детей. *Журнал неврологии и психиатрии*,5,2014. С.27-32.
62. Тимершин А.Г., Синило Д.А. Интритекальная баклофеновая терапия в лечении пациентов с ДЦП. V Юбилейная междисциплинарная научно-практическая конференция. Москва **2015**. С.135.
63. Туйчибаева Н.М., Прохорова А.В., Сигатуллина М.И., Матчанов О.А., Хусанбаева Л.У., Минбаева Д.М. Особенности ЭЭГ феномена доброкачественного эпилептиформного паттерна детства при эпилепсии с электрическим эпилептическим статусом медленного сна. *NEUROLOGIA-4(48)*,2010. С.172.
64. Уханова Т.А., Горбунов Ф.Е. Эффективность применения рефлексотерапии в комплексе с нейропротекторной терапией при гемипаретической форме детского церебрального паралича. *Журнал неврологии и психиатрии*,7,2012. С.29-31.
65. Уханова Т.А., Горбунов Ф.Е., Дементьева Е.В., Волкова Е.В., Новикова Е.Е. Динамика показателей биоэлектрической активности головного мозга на фоне комплексной реабилитации при детском церебральном параличе. *Журнал неврологии и психиатрии*,10,2012. С.28-30.
66. Уханова Т.А., Горбунов Ф.Е., Иванова В.В. Лечение речевых расстройств при детском церебральном параличе сочетанием рефлексотерапии с кортексином. *Журнал неврологии и психиатрии*,8,2011. С.19-22.

67. Феномен нестабильности клеточного генома в патогенезе детского церебрального паралича. Журнал неврологии и психиатрии, 10, 2012. С.49-51.
68. Халимбетова Г.С. Гипоксически-ишемические поражения ЦНС у новорожденных и детей раннего возраста: роль микроэлементов. NEUROLOGIA -3-4(55-56), 2012. С.44-46.
69. Хоон-Чул Канг, Сигатуллина М.И., Матчанов О.А. Влияние топирамата по сравнению с карбамазепином на когнитивные и поведенческие функции у детей с роландической эпилепсией. NEUROLOGIA-4(48), 2010. С.171.
70. Avanzini G., Franceschetti S. Cellular biology of epileptogenesis // Lancet Neurol. - 2013 - № 2. - P. 33-42.
71. Antai-Otong D. Mitigating cognitive side effects associated with topiramate // Perspectives in Psychiatr. Care. - 2015. - Vol. 41. - P.92-93.
72. Avanzini G., Franceschetti S., Avoni P. Molecular biology of channelopathies: impact on diagnosis and treatment // Expert Rev Neurother. 2014. - № 4. - P. 39.
73. Bartmann D., Feldkamp M., Sureth H. Vegetative disorders in children with cerebral palsy, results of an inquiry of parents // Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. - 2014. - Vol. 85. - № 3. - P. 453-456.
74. Bax. M., Tydeman C., Flodmark O. Clinical and MRI Correlates of Cerebral Palsy // The European Cerebral Palsy Study. JAMA. - 2010. - Vol.296. - №4.- P. 1602-1608.
75. Children with unilateral cerebral palsy show diminished implicit motor imagery with the affected hand. Jongsma M, Baas CM, Sangen AF, Arts PB, van der Lubbe RH, Meulenbroek RG, Steenbergen B. Cerebral Palsy Research NEWS. Monday 29 June 2015. 1-7.
76. Clinical course and prognosis in hypoxic-ischemic encephalopathy / N. Cerovac-Cosi, [et al.] // Vojnosanit Pregl. - 2013. - V.60 (3). - P. 7.

77. Clinical profile and predisposing factors of cerebral palsy / S. Anvar [et al.] // *Mymensingh Med J.* - 2011. - Vol. 15(2) - P. 5.
78. Dose D.R., Brodie M.S., Wilson E.A. Topiramate and lamotrigine pharmacokinetics during repetitive monotherapy and combination therapy in epilepsy patients // *Epilepsia.* - 2013. - Vol. 44, № 7. - P. 917-923.
79. Efficacy and cognitive side effects of tiagabine and topiramate in patients with epilepsy / N. Fritz [et al.] // *Epilepsy Behav.* - **2015.** - Vol. 6 (3) - P. 373-381.
80. Epilepsy Genetic Study Group, Japan. Genetic of idiopathic epilepsies. / S. Hirose [et al.] // *Epilepsia.* - **2015.** - № 46 (suppl. 1). - P. 38-43.
81. Evaluation and development of potentially better practices for the prevention of brain hemorrhage and ischemic brain injury in very low birth weight infants / P. Cateaux [et al.] // *Pediatrics.* - 2013. - V. 111 (4 Pt 2). - P. 96.
82. Farguharson R.G., Quenby S., Greaves M. Anti phospholipid syndrome in pregnancy; a randomized, controlled trial of treatment. // *Obstet Gynecol.* - 2012. - Vol. 100. - № 3. - P. 408-413.
83. Guerrini R., Casari G., Marini C. The genetic and molecular basis of epilepsy // *Trends Mol Med.* - 2013. - № 9. - P. 6.
84. Gururaj A.K., Sztriha L.B., Bener A.B., Epilepsy in children with cerebral palsy // *Dev Med and Child Neurol.* - 2013. - Vol. 12 - № 2. - P. 110 - 114.
85. Hundozi-Hysenaj N., Harjrie D., Boshnjaku-Dalku. Epilepsy in children with cerebral palsy // *Pediatric Neurology.* - 2011. - V. 38. - P. 37-41.
86. Influence of major anti-epileptic drugs in attention, reaction time, and speed of information processing: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal study of seizure-free epilepsy patients receiving monotherapy / E. Hessen [et al.] // *Epilepsia.* - 2010. - № 47 (suppl. 12). - P. 2038-2045
87. Investigation of neurodevelopment delay etiology: resources and challenges / L.H. Caram [et al.] // *Arg Neuropsiquiatr.* - 2010. - V. 64(2B). - P. 72.

88. Leong B. The vegetative and minimally conscious states in children: spasticity, muscle contracture and issues for physiotherapy treatment // *Brain Injury*. - 2012. - Vol. 16, - №3.-P. 217-230.
89. Lerche H. Weber Y.G., Jurkat-Rott K. Ion channel defects in idiopathic epilepsies // *Curr Pharm Des*. - **2015**. - Vol. 11. - P. 52.
90. Locatelli A., Patane L., Ghidini A. Pathology findings in preterm placentas of women with autoantibodies: a case-control study // *J Matern Fetal Neonatal Med*. - 2012. - 11: 5 - P. 339-344.
91. Oxcarbazepine in the treatment of childhood epilepsy / G. Serdaroglu [et al.] // *Pediatr Neurol*. - 2011. - V.28. - P. 37-41.
92. Pregnancy and neonatal outcome in primary antiphospholipid syndrome. / A. Tincani [et al.] // *Lupus*. - 2012. - 11:10. - P. 649.
93. Reeve Ch. Brain injury - cerebral palsy, infantile stroke, hypoxia, autism, epilepsy, development delay // *Hypermed NeuroRecovery Australia*. - 2012. № 1.-P. 273-278.
94. Rogawski M.A., Gylder D., Castaneda D. GluR5 Kainate Receptors, Seizures and the Amygdala. // *Ann. N. Y. Acad. Sci*. - 2013 - Vol. 985 - P.150-162.
95. Schmidt D., Loscher W. Drug Resistance in epilepsy // - *Epilepsia*. - **2015**. - V. 46.-P. 858-879.
96. Schmidt D., Loscher W. New horizons in the development of antiepileptic drugs: search for new targets // Conference review. *Epilepsy Res*. - **2014**. - 77-160 p.
97. Singhi P., Jagirdar S., Khandelwal N. Epilepsy in children with cerebral palsy // *J Child Neurol*. - 2013 - Vol.18 - № 3 - 174-179p.
98. Sleep and Children with Cerebral Palsy: A Review of Current Evidence and Environmental Non-Pharmacological Interventions. Risha Dutt, Mary Roduta-Roberts and Cary A. Broun. *Children* **2015**.2. 79-88.
99. Svraka E. Cerebral palsy and epilepsy in children. [Text] / E. Svraka, S. Loga // *Med Arh*. -2015. - Vol.59 -№ 3. - 188-190p.

100. The epidemiology of cerebral palsy: incidence, impairments and risk factors. /P. Singhi [et al.] // Disabil Rehabil. - 2006. - Vol. 28. - № 4. - P. 183-191.
101. Topiramate and Psychiatric Adverse Edvents in Patients with Epilepsy. /M.Mulla [et al.] // Epilepsia. - 2010. - №44 (sup suppl. 5). - P. 64.
102. Topiramate. / J. H. Cross [et al.] // Treatment of epilepsy. - 2013. - Vol. 45. -P. 535-545.