

На правах рукописи

Захарова Елена Ивановна

**Клинико-электроэнцефалографические особенности течения
хронических тикозных расстройств у детей и подростков**

Специальность

14.01.08 – педиатрия

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Воронеж – 2015

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России)

Научный руководитель:

Ермоленко Наталия Александровна - доктор медицинских наук, бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная детская клиническая больница №1», заведующая неврологическим отделением

Официальные оппоненты:

Эйберман Александр Семенович - доктор медицинских наук, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии

Зыков Валерий Петрович - доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последиplomного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой неврологии детского возраста

Ведущая организация: государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 11 июня 2015 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета Д.208.009.02 при ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10 и на сайте академии - www.vsmaburdenko.ru

Автореферат разослан « _____ » _____ 20__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



А.Я. Кравченко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Одной из актуальных проблем детской неврологии являются тикозные расстройства (G25.6), которые относятся к числу наиболее распространенных форм гиперкинезов среди детей – от 8,5 до 240 случаев на 1000 детского населения (Зыков В.П., 2008; Swain J.E. et al., 2007; Scharf J.M. et al., 2012). Известно, что от 30 до 50% тикозных расстройств (ТР) имеют хроническое течение и значительно влияют на качество жизни у детей и взрослых (Зыков В.П., 2008; Fernandez-Alvarez E. et al., 2009; Plessen K.J., 2013;).

Описана коморбидность ТР с такими социально значимыми заболеваниями, как синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), эпилепсия (Фесенко Ю.А., 2005; Чутко Л. С. и др., 2008; Айтбеков К.А., 2011; Freeman R.G. et al., 2007; Cavanna A.E. et al., 2009; Wright A. et al., 2012).

Работ, посвященных коморбидности ТР и эпилепсии, в современной литературе недостаточно (Шевельчинский С.И., 2004; Карелина И.В., 2005; Ноговицин В.Ю., 2006; Томенко Т.Р., 2008). Данные о частоте встречаемости эпилептиформных изменений на ЭЭГ у детей с ТР очень противоречивы и составляют от 13,3% до 60% случаев (Карелина И.В., 2005; Кабанова С.А., 2005; Фесенко Ю.А., 2005; Айтбеков К.А., 2011; Федосеева И.Ф., 2012). Представлены единичные публикации об использовании метода видео-ЭЭГ мониторинга для дифференциальной диагностики тиков и эпилептических приступов (Айвазян С.О., 2009; Зыков В.П. и соавт., 2012). До настоящего времени не разработаны подходы к рациональной дифференцированной терапии ТР, что является причиной возрастания числа пациентов с медикаментозно резистентными формами (Джанумова Г. М. и соавт., 2013; Cohen S.C., 2013).

Учитывая изложенное, следует считать актуальной задачей педиатрии и детской неврологии поиск новых диагностических подходов к изучению ТР. Рациональное использование видео-ЭЭГ мониторинга с расширением показаний к

его проведению может существенно улучшить уровень диагностики коморбидных состояний при ТР, ассоциированных с эпилептиформной активностью на ЭЭГ, а также позволит разработать дифференцированный подход к терапии ТР и значительно улучшить исход заболевания с достижением ремиссии и уменьшением числа хронических форм.

Цель исследования:

Повысить эффективность диагностики и терапии тикозных расстройств у детей и подростков с учетом данных видео-ЭЭГ мониторинга.

Задачи исследования:

1. Установить частоту встречаемости эпилептиформных изменений по данным видео-ЭЭГ мониторинга у детей и подростков с ХТР.
2. Определить факторы риска возникновения эпилепсии у детей с ХТР.
3. Выявить частоту встречаемости сопутствующей патологии у детей с ХТР.
4. Оценить эффективность и безопасность наиболее часто применяемых медикаментозных препаратов в терапии ТР.
5. Разработать принципы рациональной дифференцированной терапии ХТР.

Научная новизна исследования

Установлена частота встречаемости эпилепсии и эпилептиформных изменений на ЭЭГ у детей и подростков с хроническими тикозными расстройствами (16,4% и 46,6% случаев соответственно). С ХТР наиболее часто сочетаются фокальные формы эпилепсии (89,5%).

Показана высокая распространенность хронической ЛОР-патологии у детей с ХТР (24,1%).

Проведен сравнительный анализ эффективности терапии производными гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), препаратами, снижающими передачу дофамина (ПСПД), и антиэпилептическими препаратами (АЭП) у детей и подростков с ХТР. Показано, что препаратами выбора в терапии детей с ХТР и эпилептиформной активностью на ЭЭГ являются АЭП, назначение ПСПД у этой категории больных увеличивает риск возникновения эпилептических приступов.

Разработан дифференцированный подход к терапии ХТР, что предполагает исследование биоэлектрической активности головного мозга у всех детей и подростков с ХТР.

Практическая значимость

Хронические тикозные расстройства и эпилепсия являются коморбидными состояниями с высокой частотой встречаемости. Определенные факторы высокого риска возникновения эпилептических приступов у детей и подростков с ХТР, коррелирующие с эпилептиформными изменениями на ЭЭГ (моторные тики в области лица, эпилептогенные изменения на МРТ, ремиттирующее течение, ранний возраст развернутой клинической картины ТР), необходимо учитывать при выборе антикикозной терапии. Установлены наиболее эффективные схемы антикикозной терапии, применение которых может существенно повысить эффективность лечения и предотвратить возникновение эпилептических приступов у пациентов высокого риска.

Достоверность и обоснованность результатов исследования обеспечена представительностью выборки, обширным первичным материалом, его тщательным количественным и качественным анализом, системностью исследовательских процедур, использованием современных методов математической и статистической обработки данных.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Высокоэффективным методом диагностики ТР является видео-ЭЭГ мониторинг, выполнение которого позволяет не только проводить дифференциальный диагноз, в том числе с эпилептическими приступами, но и выявлять сопутствующую патологию, которая влияет на течение заболевания.

2. Хронические тикозные расстройства и эпилепсия являются высоко коморбидными заболеваниями, что необходимо учитывать при выборе антикикозной терапии, так как длительное применение препаратов, снижающих передачу дофамина, у пациентов с эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме сопровождается высоким риском возникновения эпилепсии.

3. Дифференцированный подход к терапии ХТР на основе особенностей биоэлектрической активности головного мозга может существенно повысить эффективность терапии с достижением полной ремиссии и снижением числа хронических и резистентных форм.

Личный вклад автора. Автору принадлежит ведущая роль в моделировании и реализации исследования. Им проанализированы зарубежные и отечественные источники по теме диссертации и оценены результаты исследования. Автором самостоятельно проведены: набор больных, разделение их на рандомизированные группы, разработка дизайна исследования, осуществление клинических наблюдений, статистическая обработка клинических результатов, подготовка и публикация статей по теме диссертации. В работах, выполненных в соавторстве, использованы результаты исследований с долей личного участия автора 90%.

Внедрение результатов работы. Результаты исследования апробированы и внедрены в лечебно-диагностический процесс БУЗ ВО Воронежской области «Воронежская областная детская клиническая больница №1» (главный врач Жидков М.Л.) и учебный процесс на кафедрах неврологии и нейрохирургии, госпитальной и поликлинической педиатрии ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

Подана заявка на изобретение № 2014132583 (052482) от 07.08.2014г. (RU) «Способ выбора пациентов с хроническими тикозными расстройствами для назначения лечения вальпроатами».

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и представлены на следующих конференциях и конгрессах: Областные конференции педиатров и детских неврологов (Воронеж, 2010, 2013), заседания Воронежского неврологического общества (Воронеж, 2012, 2015), научно-практическая конференция «Актуальные проблемы детской неврологии» (Красноярск, 2012), X Всероссийский съезд неврологов с международным участием (Нижний Новгород, 2012), X Европейский конгресс эпилептологов (Европейский конгресс по эпилептологии, Лондон, 2012), Международная конференция противозепилептической лиги (Москва, 2012), II Панславянский

конгресс детской неврологии (Блед, 2012), Воронежская областная научно-практическая конференция неврологов «Актуальные проблемы неврологии» (2013), VI всероссийский конгресс эпилептологов в рамках всероссийского конгресса «Новые технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2013), VI Всероссийская конференция «Инновации в эпилептологии» (Санкт-Петербург, 2013), Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием (Санкт-Петербург, 2013).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ в региональных, центральных и международных изданиях, в том числе 5 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста, иллюстрирована 48 таблицами и 26 рисунками. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Указатель литературы содержит 148 источников (54 отечественных и 94 иностранных авторов).

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая часть работы выполнена на базе бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная детская клиническая больницы №1» (главный врач Жидков М.Л.). В исследование вошло 116 пациентов с диагнозом «хроническое тикозное расстройство» – 83 (71,6%) мальчика и 33 (28,4%) девочки (соотношение 2,5:1) в возрасте от 3 до 15 лет (средний возраст $9,0 \pm 3,0$ лет).

Критерии включения в исследование: Возраст пациентов от 3 до 15 лет, хронические тикозные расстройства (G25.6) с длительностью заболевания более 1 года, наличие информированного согласия родителей на участие в исследовании пациентов до 15 лет.

Критерии исключения из исследования: Транзиторные тикозные расстройства, текущий церебральный процесс, в том числе синдром PANDAS, гиперкинетический синдром на фоне резидуального поражения головного мозга,

осложнения лекарственной терапии, эпилептические приступы без хронических тикозных расстройств.

Исследование состояло из 2 этапов (рисунок 1): на первом этапе проводилось клинико-лабораторное и нейрофизиологическое обследование, включавшее видео-ЭЭГ мониторинг у детей и подростков с ХТР.

Второй этап включал дифференцированную терапию с учетом данных видео-ЭЭГ мониторинга и проспективное изучение клинического течения ХТР в течение 1-5 лет (медиана 2 года) и эффективности лечения производными ГАМК, антиэпилептическими препаратами и препаратами, снижающими передачу дофамина, в двух группах сравнения.



Рисунок 1. Алгоритм исследования

Методы исследования

Диагноз тикозного расстройства устанавливался согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (G25.6). Все пациенты консультировались психиатром, в том числе, для выявления сопутствующих нарушений поведения.

Для определения тяжести тиков использовалась Йельская шкала тяжести тиков (YGTSS) (Leckman J.F., 1989).

Диагноз эпилепсии устанавливался в соответствии с проектом классификации эпилептических приступов и эпилептических синдромов Международной противоэпилептической лиги (ILAE report. Commission on terminology and classification, 2001).

Видео-ЭЭГ мониторинг проводился на базе компьютерного комплекса электроэнцефалографа-анализатора «Энцефалан 9», Медиком МТД (г. Таганрог, РФ), в состоянии бодрствования, а также дневного и/или ночного сна с использованием 19 накожных электродов, наложенных по стандартной схеме «10-20». Основные характеристики ЭЭГ пациентов с ХТР сопоставлялись с контрольной группой (n=30), которая формировалась в соответствии с основными нормативными характеристиками в возрастном аспекте.

Оценка когнитивных функций у детей дошкольного возраста осуществлялась с помощью клинико-психологической методики с использованием формализованных карт психоневрологического обследования и динамического наблюдения за крупной и мелкой моторикой, экспрессивной и импрессивной речью, полимодальным восприятием, интеллектуальным развитием, игровой деятельностью (Скворцов И.А., 2000, 2008; Ермоленко Н.А., 2006). У детей старше 5 лет проводилось нейропсихологическое обследование (Ахутина Т.В., 2012). Использовались проекционные техники, тест Люшера, визуально-аналоговые шкалы, адаптированный вариант методики Векслера, шкала Свенсона SNAP-IV, шкала Йеля-Брауна, психометрическая шкала Корах, шкала тревожности Спилберга в модификации Ю.Л. Ханина.

Оценка эффективности терапии детей и подростков основывалась на совокупности признаков, определяющих выраженность ХТР и коморбидной патологии. Вычислялся общий балл (ОБ), значение которого было в диапазоне от 0 до 5 баллов. ХТР и коморбидная патология с ОБ от 0 до 1 балла расценивались как нарушения легкой степени, 2 -3 балла – умеренной степени и 4 -5 баллов - значительной степени.

Нейровизуализация (МРТ головного мозга) проводилась на магнитно-резонансном томографе Philips Intera 1,5 Тесла на базе БУЗ ВО «ВОДКБ №1».

Терапия, которая проводилась детям и подросткам с хроническими тикозными расстройствами, представлена в таблице 1.

Фармакотерапия хронических тикозных расстройств

Название препарата	Начальная доза (мг/кг/сут)	Терапевтическая доза (мг/кг/сут)	Кратность приема (р/сут)	Наращивание дозы	Минимальная продолжительность лечения	Максимальная продолжительность лечения
Гопантеповая кислота	500-750 мг/сут	750-2000 мг/сут	3	7-12 дней	3 месяца	6 месяцев
Метоклопрамид	0,25-0,5	0,5-1,0	3	0,25 мг/кг/сут 1 раз в 7 дней	3 месяца	24 месяца
Тиаприд	3,0	4,0-5,0	3	3,0 мг/сут 1 раз в 5 дней	3 месяца	24 месяца
Вальпроевая кислота пролонгированная	10,0-15,0	20,0-25,0	2	10мг/кг/сут 1 раз в 7 дней	6 месяцев	36 месяцев

В работе использовались такие статистические методы, как оценка репрезентативности и однородности формируемых выборок, методы определения достоверности средних значений с применением для зависимых и независимых выборок, методы корреляционного анализа, методы дисперсионного анализа с использованием критерия Ньюмена-Кейса и его непараметрический аналог с использованием критериев Фишера, Краскела-Уоллиса, t-критерия. Для выявления возрастных различий в независимых группах использовали непараметрический критерий Вальда-Волфовица и U-тест Манна-Уитни. Графическое представление результатов статистического анализа осуществлялось с использованием блоковых графиков для отражения параметров положения (среднего значения или медианы) и параметров рассеивания (среднего квадратичного отклонения, верхнего и нижнего квартилей, минимального и максимального значения в выборке) с использованием встроенного пакета прикладной графики и статистического анализа пакета «Statistica 6.1» для Windows.

Результаты исследования и их обсуждение

Большинство детей и подростков (64,7%, n=75) поступали в стационар со среднетяжелыми и тяжелыми формами ХТР (таблица 2). Самой многочисленной возрастной группой были дети от 7 до 12 лет – 65,5% (n=76).

Таблица 2

Распределение детей в соответствии с возрастом и тяжестью тиков по Йельской шкале на момент поступления в стационар (n=116)

Тяжесть тиков в баллах	Возрастные группы, количество детей (n=116)			
	3-6 лет	7-12 лет	13-15 лет	всего
Легкая степень (до 20)	13 (11,2%)	25 (21,6%)	3 (2,5%)	41 (35,3%)
Средняя степень (20-29)	8 (6,9%)	30 (25,9%)	6 (5,2%)	44 (38,0%)
Тяжелая степень (30-39)	4 (3,5%)	19 (16,3%)	6 (5,2%)	29 (25,0%)
Очень тяжелая степень (40-50)	–	2 (1,7%)	–	2 (1,7%)
Всего	25 (21,6%)	76 (65,5%) ¹	15 (12,9%)	116 (100%)

¹ – $p < 0,05$ – достоверность различий в сравнении с возрастными группами 3-6 и 13-15 лет

Выделены пациенты с ремиттирующим (70,7%, n=82), стационарным (27,6%, n=32) и прогрессивным (1,7% , n=2) течением ХТР. Хронический ремиттирующий тип течения ТР преобладал у детей до 12 лет ($p < 0,05$), хронический стационарный – у подростков 13-15 лет ($p < 0,05$).

На первом этапе обследования после проведения видео-ЭЭГ мониторинга все дети и подростки (n=116) были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия эпилептиформной активности на ЭЭГ: I группа - пациенты с эпилептиформной активностью на ЭЭГ – 46,6% (n=54); II группа - пациенты без эпилептиформной активности на ЭЭГ – 53,4% (n=62). Соотношение мальчиков и девочек в двух группах не отличалось и составило 2,5:1.

Данные анамнеза позволили выявить у 36,2% (n=42) пациентов с ХТР наследственную отягощенность по психоневрологической патологии. Наиболее

часто у родственников I степени родства выявлялись тиковые расстройства (17,2%) и эпилепсия (8,6%).

Статистически значимых различий в частоте встречаемости отдельных нозологических форм у членов семьи не выявлено (рисунок 2), однако общее число случаев психоневрологической патологии у родственников пробандов в I группе было достоверно ($p < 0,05$) больше по сравнению со II группой.

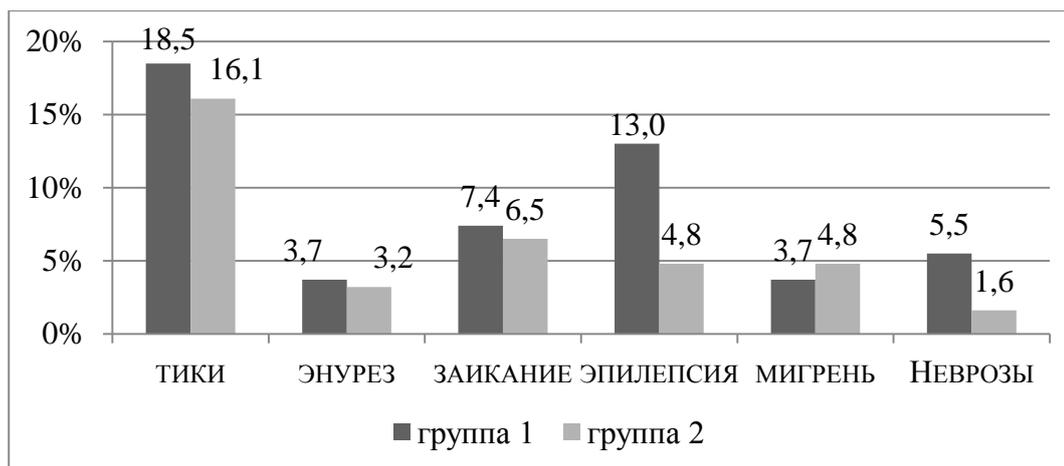


Рисунок 2. Частота встречаемости психоневрологической патологии у членов семьи I степени родства в двух группах сравнения

В перинатальном периоде достоверно ($p < 0,05$) чаще отмечалось гипоксическое поражение центральной нервной системы – у 43,1% ($n=54$) пациентов по сравнению с дисметаболическим и травматическим поражением - в 9,5% ($n=11$) и 2,6% ($n=3$) случаев соответственно, а также с внутриутробной инфекцией – у 6% ($n=7$) детей.

Среди сопутствующей соматической патологии больных с ХТР выявлено преобладание ($p < 0,05$) и высокая распространенность хронической ЛОР-патологии – у 24,1 % ($n=28$) детей и подростков с ХТР.

Возраст дебюта тикового расстройства варьировал от 1 до 12 лет. Среднее значение в двух группах не отличалось и составило $5,5 \pm 2,3$ года. Статистически значимых различий в группах не выявлено ($p=0,76$).

Средний возраст развернутой клинической картины достоверно отличался в двух группах ($p=0,04$): в I группе он составил $7,3 \pm 2,2$ (3-12) лет, во II группе – $8,1 \pm 2,4$ (3-15) лет (рисунок 3).

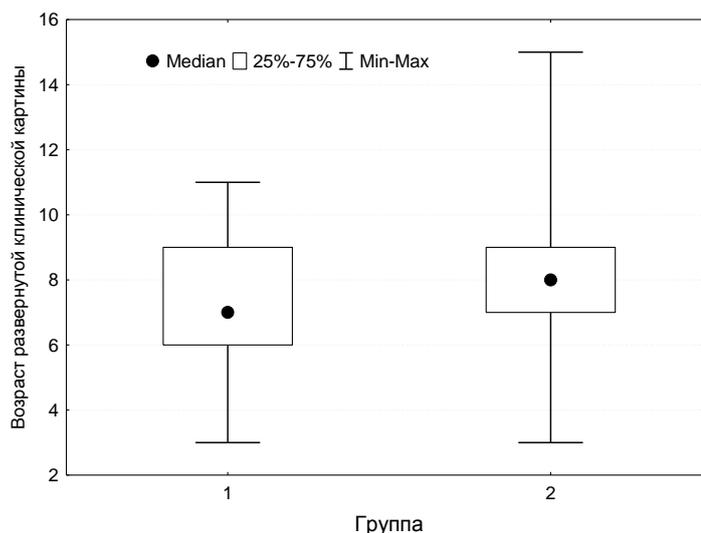
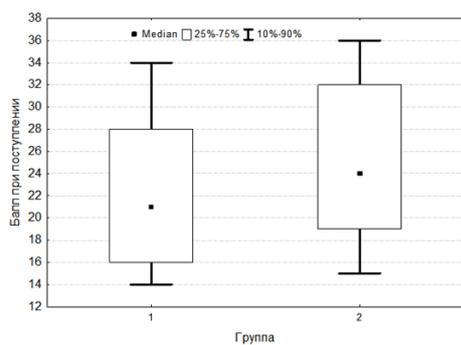


Рисунок 3. Распределение (медиана, верхний и нижний квантили) возраста развернутой картины в двух исследуемых группах

Выявлена прямая корреляционная связь между возрастом дебюта и возрастом развернутой клинической картины ($R=0,65$, $p<0,05$).

Средний возраст детей и подростков с ХТР при поступлении в стационар составил $8,3\pm 2,8$ лет в I группе и $9,7\pm 3,0$ лет во II группе (рисунок 4б). Средний балл тяжести при поступлении в стационар в I группе составил $22,9\pm 8,0$ балла (9-39 баллов) с медианой 21 балл, во II группе - $24,6\pm 8,0$ балла (12-41 балл) с медианой 24 балла (рисунок 4а), что соответствует средней степени тяжести без статистически значимых различий в двух группах.

а



б

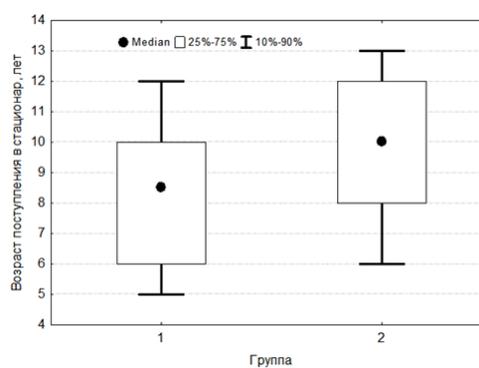


Рисунок 4. а) Распределение балла тяжести тиков при поступлении в стационар; б) Распределение возраста поступления в стационар в исследуемых группах

Пациенты I группы обратились в стационар в среднем на 1,5 года раньше, чем пациенты II группы, что связано с более ранним возрастом развернутой клинической картины ($p=0,02$) в I группе ($7,3\pm 2,2$ лет) по сравнению со II группой ($8,1\pm 2,4$ лет). Уравнение регрессии возраста поступления в стационар (Y) и возраста развернутой клинической картины (x) имеет вид $Y=1,5439+0,9673*x$ (рисунок 5).

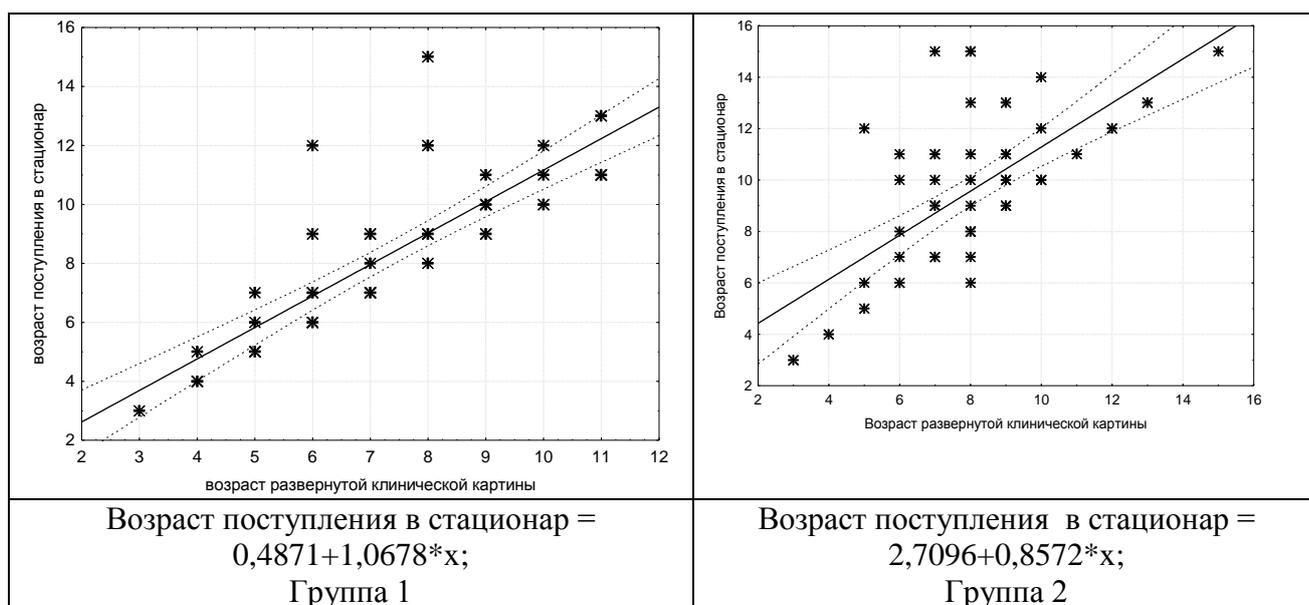


Рисунок 5. Диаграмма рассеивания возраста развернутой клинической картины и поступления в стационар для каждой группы (x – возраст развернутой клинической картины)

Выявлена прямая корреляционная связь между возрастом развернутой клинической картины и возрастом поступления в стационар в двух группах сравнения ($R=0,76$, $p<0,05$).

В I группе незначительно преобладали дети с распространенными тиками - 55,6% ($n=30$) против 43,5% ($n=27$) во II группе, также выявлено достоверно больше ($p=0,003$) детей с изолированными моторными тиками в области лица - 24,1% ($n=13$) в сравнении с 4,8% ($n=3$) пациентов II группы. В случаях сочетания ХТР и эпилепсии ($n=19$) изолированные моторные тики в области лица были выявлены в 36,8% ($n=7$) случаев. Во II группе достоверно чаще отмечались генерализованные тики – в 54,8% ($n=34$) случаев против 37,0% ($n=20$) в I группе ($p=0,05$).

Ремиттирующее течение ХТР отмечено достоверно чаще ($p=0,03$) в I группе – в 81,5% ($n=44$) случаев по сравнению с 61,3% ($n=38$) случаев II группы. Стационарное течение достоверно чаще ($p=0,04$) регистрировалось у пациентов II группы - 35,5% ($n=22$) по сравнению с 18,5% ($n=10$) пациентов I группы. Прогрессирующее течение наблюдалось только у пациентов II группы - в 1,7% ($n=2$) случаев.

Коморбидная патология была зарегистрирована у 83,6% ($n=97$) больных с ХТР. Достоверно чаще ($p<0,05$) в 62,9% ($n=73$) случаев были выявлены нарушения поведения без достоверной разницы в двух группах. У детей I группы достоверно чаще ($p<0,05$) регистрировались когнитивные нарушения - в 25,9% ($n=14$) по сравнению с 14,5% ($n=9$) II группы.

Эпилепсия зарегистрирована у 16,4% ($n=19$) пациентов с ХТР, из них у 6 (31,6%) пациентов эпилептические приступы впервые выявлены при проведении видео-ЭЭГ мониторинга в рамках данного исследования.

В большинстве случаев (89,5%) были выявлены фокальные формы эпилепсии, в том числе в 42,1% ($n=8$) случаев эпилепсии, ассоциированные с доброкачественными фокальными разрядами детского возраста (ДЭРД) и в 47,4% ($n=9$) случаев - симптоматические фокальные эпилепсии. Генерализованные эпилепсии (ЮМЭ) диагностированы лишь у 2 пациентов (10,5%).

Эпилептические приступы в подавляющем большинстве случаев (79,0%, $n=15$) присоединялись после начала тикозного расстройства. Средний возраст присоединения эпилептических приступов составил $8,3\pm 2,7$ лет. Только у 10,5% ($n=2$) пациентов тики появились после манифестации эпилептических приступов.

Визуальный анализ эпилептиформной активности показал преобладание региональной эпилептиформной активности (44,8%, $n=52$) над генерализованной (1,7%, $n=2$), в том числе в 12,9% ($n=15$) случаев были выявлены региональные и мультифокальные паттерны спайк-волна, идентичные по морфологии ДЭРД.

При проведении нейровизуализации достоверно чаще ($p < 0,05$) выявлялись потенциально эпилептогенные структурные изменения головного мозга (22,9%, $n=11$) в I группе пациентов в сравнении со II группой (6,8%, $n=4$).

Для выявления факторов высокого риска возникновения эпилептических приступов у детей и подростков с ХТР проводился корреляционный анализ. Установлена связь признака «эпилептиформная активность на ЭЭГ» со следующими признаками: моторные тики в области лица ($p=0,002$), эпилептогенные изменения на МРТ ($p=0,01$), ремиттирующее течение ($p=0,02$), эпилептические приступы ($p=0,00$).

Для II группы пациентов установлена связь признака «отсутствие эпилептиформной активности на ЭЭГ» со следующими признаками: генерализованный тик ($p=0,05$), стационарное течение ($p=0,04$).

Медикаментозная терапия

Антитикиозная терапия проводилась на втором этапе исследования в соответствии с дизайном. Пациенты двух групп сравнения (I группа $n=54$; II группа $n=62$) получали лечение препаратами с тремя различными механизмами действия: 1) производные ГАМК (I группа $n=24$ и II группа $n=31$); 2) ПСПД (I группа $n=21$ и II группа $n=31$); 3) АЭП (I группа $n=27$ и II группа $n=8$). Сравнение эффективности терапии ХТР у детей в двух группах сравнения на основании изменения балла тяжести тиков (по Йельской шкале) после лечения представлены на рисунках 6-7.

У пациентов I группы, получавших лечение производными ГАМК ($n=24$), установлено статистически значимые изменения баллов ($p=0,0004$) с $21,4 \pm 6,2$ (медиана 21) до $17,3 \pm 6,7$ баллов (медиана 17), однако перехода в более легкую степень тяжести с изменением более чем на 10 баллов на фоне лечения не зарегистрировано. Статистически значимое улучшение ($p < 0,05$) клинической картины тиков отмечалось в 33,3% ($n=8$) случаев без существенного влияния на эпилептиформную активность, эпилептические приступы и нарушения поведения.

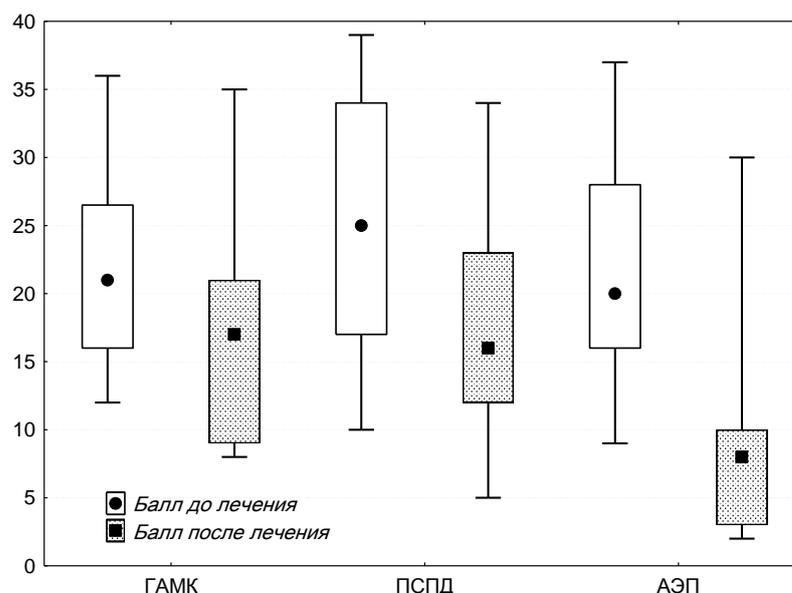


Рисунок 6. Распределение баллов тяжести тиков по Йельской шкале до и после лечения у детей и подростков с ХТР в I группе (медиана, верхний и нижний квартили, максимальное и минимальное баллов тяжести тиков)

У пациентов I группы, получавших терапию ПСПД ($n=21$), отмечалось достоверное ($p=0,0014$) улучшение клинической картины тиков в 57,1% случаев. Зафиксированы статистически значимые изменения ($p=0,0014$) в баллах до и после лечения - с $25,0 \pm 2,0$ (10; 39; медиана 25) до $17,4 \pm 1,9$ баллов (5; 34; медиана 16) без перехода в более легкую степень тяжести на 10 баллов и более. Улучшение поведения отмечалось в 20% случаев. Лечение препаратами группы ПСПД более двух лет (38,1%, $n=8$) сопровождалось у 37,5% пациентов присоединением эпилептических приступов, что составило 14,3% от числа больных, получавших ПСПД в I группе ($n=21$), и в 42,9% случаях - появлением феномена вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ.

На фоне назначения АЭП детям I группы выявлено статистически значимое ($p<0,0001$) улучшение клинического проявления тиков с переходом в более легкую степень тяжести у 81,5% пациентов. Отмечалось статистически значимое изменение баллов тяжести тиков ($p<0,0001$) с $21,7 \pm 7,7$ балла до лечения (9; 37; медиана 20) до $7,9 \pm 5,6$ баллов (2; 30; медиана 8) после лечения, что соответствует критерию изменения степени тяжести более чем на 10 баллов. Также отмечалось достоверное ($p<0,001$) улучшение клинического течения коморбидной патологии, в том числе эпилепсии. Ремиссия эпилептических приступов более 12 месяцев зарегистрирована у 85,7% пациентов при длительности удержания на

препарате в течение 2-3 лет. Снижение индекса представленности эпилептиформной активности на ЭЭГ через 3-6 месяцев от начала лечения зарегистрировано у 77,8% пациентов и полное её купирование в течение 2-3 лет – у 51,9% детей.

Проведено сравнение распределения баллов тяжести тиков по Йельской шкале до и после лечения у детей и подростков с ХТР во II группе (рисунок 7).

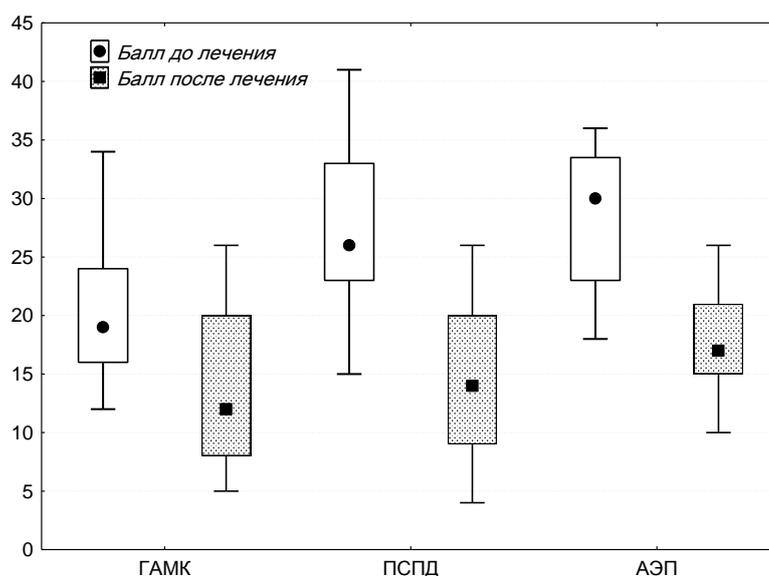


Рисунок 7. Распределение баллов тяжести тиков по Йельской шкале у детей и подростков с ХТР до и после лечения во II группе (медиана, верхний и нижний квантили, максимальное и минимальное баллов тяжести тиков)

На фоне терапии производными ГАМК (n=31) улучшение в клинической картине тиков отмечалось у 48,4% (n=15) детей II группы. Зарегистрировано достоверное снижение баллов ($p < 0,001$) с $19,8 \pm 6,0$ (12;34; медиана 19) до $13,4 \pm 6,4$ (5;26; медиана 12) после лечения без перехода в более легкую степень тяжести более чем на 10 баллов. Также не было зарегистрировано влияния на сопутствующую патологию.

На фоне лечения ПСПД (n=31) зарегистрировано статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение клинической картины тиков у 77,4% (n=24) пациентов II группы, снижение среднего значения балла ($p < 0,001$) с $27,1 \pm 6,7$ (15;41; медиана 26) до $13,9 \pm 5,9$ (4;26; медиана 14) с переходом в более легкую степень тяжести. Число детей с нарушениями поведения достоверно ($p < 0,05$) уменьшилось с 80,6%

(n=25) до лечения до 32,3% (n=10) после лечения. Динамики когнитивных функций не отмечалось.

На фоне лечения АЭП (n=8) детей и подростков II группы отмечалось статистически значимое снижение среднего балла тяжести тиков ($p<0,011$) с $28,4\pm 6,7$ (18;36; медиана 30) до $17,8\pm 4,9$ (10;26; медиана 17) после лечения с переходом в более легкую степень тяжести. Статистически значимое ($p<0,05$) улучшение отмечалось только в клинической картине тиков - у 62,5% (n=5) пациентов без достоверного влияния на сопутствующую патологию.

Нежелательные явления (НЯ) на фоне лечения были зарегистрированы у 27,6% (n=32) пациентов: достоверно чаще ($p<0,001$) – на фоне терапии ПСПД (44,2%, n=23) в сравнении с числом пациентов, получавших АЭП (20%, n=7) и производные ГАМК (3,6%, n=2).

ВЫВОДЫ

1. Эпилептиформная активность на электроэнцефалограмме у детей и подростков с хроническими тиковыми расстройствами регистрируется в 46,6% случаев и у 16,4% пациентов сопровождается текущими эпилептическими приступами.

2. Факторами риска возникновения эпилепсии, коррелирующими с эпилептиформной активностью на ЭЭГ, являются: изолированные тики в области лица ($p=0,0023$), эпилептогенные изменения на МРТ ($p=0,01$), ремиттирующее течение ($p=0,02$), ранний возраст развернутой клинической картины тикового расстройства ($p=0,02$).

3. Сопутствующая патология у детей и подростков с хроническими тиковыми расстройствами встречается в 83,6% случаев. Наиболее часто хронические тиковые расстройства сочетаются с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (34,5%), обсессивно-компульсивным расстройством (25,0%), диссомниями (27%), хронической ЛОР-патологией (24,1%), когнитивными нарушениями (19,8%) и эпилепсией (16,4%).

4. Терапия антиэпилептическими препаратами эффективна и безопасна у детей и подростков с хроническими тиковыми расстройствами как в отношении

эпилептических приступов (ремиссия в 85,7% случаев), так и в отношении тиков с улучшением в 81,5% случаев при длительности удержания на терапии в течение 2-3 лет. Терапия препаратами, снижающими передачу дофамина, эффективна в отношении тиков с улучшением у 77,4% пациентов, однако при длительности приема более 6 месяцев повышается риск присоединения эпилептических приступов у пациентов с эпилептиформной активностью на ЭЭГ (феномен вторичной билатеральной синхронизации зарегистрирован у 42,9% больных, эпилептические приступы - у 14,3% больных). Менее эффективными в лечении хронических тиковых расстройств являются производные гамма-аминомасляной кислоты.

5. У детей и подростков с хроническими тиковыми расстройствами без эпилептиформной активности на ЭЭГ с сопутствующими нарушениями поведения средствами выбора являются препараты, снижающие передачу дофамина, в случаях сочетания хронического тикового расстройства с эпилептическими приступами и/или эпилептиформной активностью на ЭЭГ средствами выбора являются антиэпилептические препараты.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Группу высокого риска возникновения эпилептических приступов среди пациентов с хроническими тиковыми расстройствами составляют дети с хроническим ремиттирующим течением тиковых расстройств, с ранним развитием развернутой клинической картины, изолированными моторными тиками в области лица.

2. Для выявления пациентов группы риска по возникновению эпилептических приступов среди детей и подростков с хроническими тиковыми расстройствами необходимо проведение видео-ЭЭГ мониторинга.

3. У детей с хроническими тиковыми расстройствами и эпилепсией и/или эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме рекомендована терапия антиэпилептическими препаратами (вальпроевой кислотой). В терапии хронических тиковых расстройств, не сопровождающихся эпилептиформной активностью на ЭЭГ и сочетающихся с нарушениями поведения, рекомендуется применять препараты, снижающие передачу дофамина. Терапия

антиэпилептическими препаратами у детей и подростков с хроническими тикозными расстройствами без эпилептиформной активности на ЭЭГ может рассматриваться как альтернатива препаратам, снижающим передачу дофамина, в качестве стартовой терапии хронических тикозных расстройств в случаях отсутствия выраженных нарушений поведения с учетом лучшей переносимости антиэпилептических препаратов.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1. Эпилепсия с продолженной эпилептиформной активностью во сне у детей и подростков / Н.А. Ермоленко, А.Ю. Ермаков, И.А. Бучнева, М.В. Уварова, Е.И. Захарова // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2010. – т.110 № 11. Вып.2. – С.10-14.**
2. Ермоленко Н.А. Оптимизация диагностики и лечения тикозных расстройств у детей и подростков/ Н.А.Ермоленко, Е.И.Захарова // Материалы X Всероссийского съезда неврологов с международным участием: тезисы. – Нижний Новгород, 2012. – С. 525.
3. Ermolenko N.A. Focal epileptiform discharges in pediatric patients with idiopathic generalized epileptic syndromes /N.A. Ermolenko, E.I. Zakharova // 10-th European Congress on Epileptology: thesis, London, 30-th September – 4-th October, 2012.– London, 2012. – P. 409
4. Тики у детей и подростков, коморбидность с эпилепсией / Н.А. Ермоленко, Е.И. Захарова, А.Ю. Ермаков, К.В. Воронкова // Эпилепсия. – 2012. – № 2 (8). – С.10-12.
- 5. Фокальные характеристики в клинике и ЭЭГ у детей с идиопатической генерализованной формой эпилепсии / Н.А. Ермоленко, А.Ю. Ермаков, К.В. Воронкова, Е.И. Захарова // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2012. –Т. 112 №6. Вып.2. – С. 12-17.**
- 6. Коморбидность тиков и эпилепсии у детей и подростков / Н.А. Ермоленко, А.Ю. Ермаков, И.А. Бучнева, Е.И. Захарова, Т.А. Каликина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика: спецвыпуск «Эпилепсия». – 2013. – №1. – С. 29-32.**

7. Ермоленко Н.А. Высокая коморбидность тиков и эпилептиформной активности по данным видео-электроэнцефалографии у детей и подростков / Н.А. Ермоленко, А.Ю. Ермаков, Е.И. Захарова // Фарматека. – 2013. – №11. – С. 75-79.
8. Ермоленко Н.А. Дифференцированный подход к диагностике и лечению хронического тикового расстройства у детей и подростков / Н.А.Ермоленко, Е.И.Захарова // Актуальные проблемы неврологии: материалы Воронежской областной научно-практической конференции неврологов, 20 ноября 2013 г., Воронеж.– Воронеж, 2013. – С. 193-196.
9. Ермоленко Н.А. Клинико-нейрофизиологические особенности эпилептических синдромов, ассоциированных с доброкачественными эпилептиформными разрядами детского возраста / Н.А. Ермоленко, И.А. Бучнева, Е.И. Захарова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика: спецвыпуск «Эпилепсия». – 2014. – №1. – С. 9-12.
10. Захарова Е.И. Электrokлинические особенности тиковых расстройств у детей и подростков / Е.И. Захарова // Балтийский конгресс по детской неврологии и смежным специальностям, 10-11 июня 2014г., Санкт-Петербург: сб. тезисов. – Санкт- Петербург, 2014. – С. 90-91.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

PANDAS	– Paediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection – педиатрическое аутоиммунное нейропсихиатрическое расстройство, вызванное стрептококковой инфекцией
YGTSS	– Yale Global Tic Severity Scale (Йельская общая шкала тяжести тиков)
АСЛО	– антистрептолизин О
АЭП	– антиэпилептические препараты
БЭА	– биоэлектрическая активность
ГАМК	– гамма-аминомасляная кислота

ДЭРД	– доброкачественные эпилептиформные разряды детства
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НЯ	– нежелательные явления
ОБ	– общий балл
ОКР	– обсессивно-компульсивное расстройство
ПСПД	– препараты, снижающие передачу дофамина
СБ	– суммарный балл
СДВГ	– синдром дефицита внимания с гиперактивностью
СКО	– среднее квадратичное отклонение
ТР	– тикозные расстройства
ХТР	– хронические тикозные расстройства
ЦНС	– центральная нервная система
ЭЭГ	– электроэнцефалограмма
ЮМЭ	– юношеская миоклоническая эпилепсия