

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ ПРИ ОДНОКРАТНОМ СУДОРОЖНОМ ПРИПАДКЕ

Шалькевич Л. В., Жевнеронок И. В.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

*Введение.* Международная противоэпилептическая Лига верифицирует диагноз эпилепсии на основании однократного судорожного припадка при условии вероятности его рецидива, близкого к общему риску повторения 60% и более на протяжении 10 лет. Комплекс факторов, который позволял бы рассчитать эту вероятность в детском возрасте, в настоящее время не разработан.

*Цель работы.* Выявить комплекс независимых факторов риска развития второго припадка у детей с вероятностью более 60% в течение двух последующих лет после первого эпизода.

*Материал и методы.* В исследование взяты дети ( $n=556$ ) в возрасте от рождения до 17 лет после припадка, развившегося впервые в жизни. Проспективное наблюдение велось в течение двух последующих лет, после чего была выполнена стратификация и сформированы две группы: основная группа – дети с эпилепсией ( $n=447$ ), у которых развился повторный приступ; контрольная группа детей ( $n=109$ ) с однократным приступом. Выполнен многофакторный анализ комплекса независимых факторов методом ROC-анализа и логистической регрессии.

*Результаты.* Установлено, что комплекс факторов, включающий следующие параметры: возраст ребенка младше 6 лет на момент манифестации заболевания; наличие у пациента нарушений в неврологическом статусе; наличие патологии в антенатальный, интранатальный, неонатальный периоды; наличие медленноволновой высокоамплитудной активности в основном фоне на ЭЭГ после впервые развившегося припадка; изменения по результатам компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии головного мозга с вероятностью 0,931, определяют прогноз рецидива в течение двух лет после первого припадка и достоверное развитие эпилепсии ( $AUC=0,931$ ; 95% ДИ [0,909; 0,954]).

*Выводы.* Выявление комплекса данных факторов прогнозирует развитие эпилепсии после перенесенного однократного судорожного приступа с вероятностью более 85% в течение двух лет, что качественно меняет концепцию постановки диагноза и назначения противоэпилептических лекарственных средств у детей.

**Ключевые слова:** эпилепсия, дети, судорожный припадок, прогноз.

*Для цитирования:* Шелкович, Ю. Я. Биохимические аспекты метаболизма коллагена IV типа и особенности аминокислотного состава плазмы крови у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и/или синдромом обструктивного апноэ/гипноэ сна / Ю. Я. Шелкович, В. И. Шишко, Е. М. Дорошенко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2019. Т. 17, № 5. С. 587-591. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-5-587-591>

### Введение

Согласно определению Международной противоэпилептической Лиги, диагноз «эпилепсия» может быть выставлен в случае развития одной из трех ситуаций: возникновение у ребенка как минимум двух неспровоцированных или рефлекторных припадков с разницей по времени более чем 24 часа; при развитии специфического эпилептического синдрома (устойчивого сочетания определенных эпилептических приступов с изменениями неврологического статуса, электроэнцефалографических данных и др.); при возникновении одного неспровоцированного или рефлекторного приступа с вероятностью рецидива, близкого к риску повторения порядка 60% и более на протяжении 10 лет [1]. Первые два условия для верификации эпилепсии у пациента требуют наличия двух или более приступов, и чаще именно эти варианты широко используются специалистами на практике для установления диагноза. Третий вариант, при котором на основании одного припадка у ребенка сразу выставляется диагноз эпилепсии, используется редко, поскольку до настоящего времени практически отсутствуют работы, направленные на поиск факторов, подтверждающих 60% вероятность его повторения у детей в течение ближайших

лет. Такая позиция приводит к выжидательной тактике в плане назначения противоэпилептической терапии, что способствует запоздалому началу лечения. Интервал между первым и вторым припадками представляет собой донозологический период эпилепсии, во время которого происходит активный эпилептогенез без внешних клинических проявлений, имеющий особо разрушительное действие в детском возрасте. Период «ожидания» рецидива в этом случае способствует нарушению формирования краткосрочной, долгосрочной памяти и других высших корковых функций, назначение же антиконвульсантов в этот период может предотвратить развитие активной эпилепсии и ее последствий. Ранняя противоэпилептическая терапия на этапе первого приступа во многом определяет прогноз течения болезни и влияет на ее более благоприятный исход. [2]. По данным литературы, манифестация заболевания в 70% случаев приходится на детский возраст, что определяет значимость постановки диагноза эпилепсии у детей [3]. Именно с этой целью Международная противоэпилептическая Лига и ввела понятие однократного припадка с высокой вероятностью его повторения, чтобы иметь основания для своевременной противосудорожной медикаментозной терапии на основании единичного парок-

сизмального эпизода. Тактика по назначению противоэпилептических препаратов по факту любого судорожного состояния, развившегося впервые в жизни, – необоснованная, поскольку эпидемиологические исследования выявили распространенность однократного судорожного припадка у 5-6% населения в возрасте до 20 лет, без его повторения в дальнейшем [5, 6]. Следует признать (и это делают в том числе авторы данного определения), что использование третьего варианта постановки диагноза эпилепсии сложно для практического применения. Авторы рекомендуют проводить поиск информации в научных работах по вероятности развития эпилепсии после однократного приступа применительно к каждому конкретному случаю и выдвигать предположения о рецидиве припадка [1], что достаточно затруднительно в условиях необходимости принятия быстрого решения. Кроме того, не учитываются анатомо-функциональные особенности нервной системы в детском возрасте – более высокая склонность к пароксизмальным реакциям и выраженная нейропластичность, позволяющая ограничивать эту гипервозбудимость. Таким образом, поиск комплекса факторов, позволяющих рассчитать вероятность повторения судорожного припадка, развившегося у ребенка впервые в жизни, на уровне не ниже, чем рекомендовано Международной противоэпилептической Лигой, позволит значительно поменять лечебную тактику, существующую на сегодняшний день, и повысить качество противоэпилептической помощи детскому населению.

В ряде исследований установлено, что отдельными факторами риска повторения однократных неспровоцированных нефебрильных припадков у детей могут выступать: приступ в виде миоклонии, абсанса или пароксизма с нарушением сознания; наличие в неврологическом статусе симптомов органического поражения или задержки психоречевого и моторного развития; наследственная отягощенность по эпилепсии у родственников первой степени родства [7, 8, 9]. Однако связь между одним фактором и его влиянием на исход не отражает полной картины, поскольку чаще всего имеется множество факторов, которые могут по совокупности усиливать действие друг друга и увеличивать вероятность повторного приступа, а в некоторых случаях нивелировать действие друг друга.

**Цель работы** – выявить комплекс независимых факторов риска развития второго припадка у детей с вероятностью более 60% в течение двух последующих лет после первого эпизода.

### **Материал и методы**

Согласно дизайну исследования, дети после впервые развившегося припадка (n=556) наблюдались в течение двух лет. В точке контроля (2 года) выполнена стратификация и сформированы две группы: основная группа – дети с эпилепсией (n=447), у которых за период проспективного исследования развился повторный приступ и верифицирован диагноз; контрольная группа (n=109) – без повторения припадка, т. е.

с однократным припадком, по поводу которого ребенок и был включен в исследование. Проведено исследование по оценке факторов рисков развития второго приступа у всех наблюдаемых детей когорты (n=556), а для анализа влияния возможных анатомо-физиологических особенностей – в разных группах, сформированных с учетом возраста при первом/однократном приступе: до 1 года (n=202); 1-3 года (n=134), 4-5 лет (n=45); 6-13 лет (n=133); 14-17 лет (n=42).

Статистическая обработка результатов проведена с использованием системы R, которая разработана на статистическом факультете Оклендского университета, доступна под лицензией GNU GPL и распространяется в виде исходных кодов и приложений.

Статистической обработке подвергались количественные и качественные показатели. Распределение количественных данных проверяли на соответствие распределению Гаусса, при значительных отклонениях делалась попытка нормализовать данные, применяя разные обратимые преобразования: логарифмирование, вычисление обратных преобразований Бокса-Кокса. Изучалось распределение полученных значений и принималось решение о последующем использовании параметрических или непараметрических методов анализа. При соответствии распределения изучаемого количественного параметра распределению Гаусса данные представлялись в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения, при соответствии преобразованного распределения нормальному данные после соответствующего обратного преобразования представлялись в виде среднего арифметического значения и доверительных интервалов. В противном случае данные представлялись в виде медианы (Me) и квартилей (Q25, Q75, Q0, Q100). Качественные параметры представлялись в виде частотных распределений с указанием удельного веса категории параметра и/или в виде абсолютного количества наблюдений. При сравнении значений количественных показателей в двух группах, имеющих Гауссово распределение, использовался двусторонний тест Стьюдента. При сравнении количественных показателей в трех группах и более применялся дисперсионный анализ. Для определения различий между группами использовали *post hoc* анализ Тьюки. Для сравнения качественных данных, которые можно представить в виде таблиц сопряженности 2×2, применяли двусторонний точный тест Фишера. Для сравнения качественных стратифицированных данных, которые можно представить в виде множества таблиц сопряженности 2×2, применяли тест Кохрейна-Мантеля-Ханцеля. При сравнении значений количественных признаков, не имеющих нормального распределения, в двух группах использовался двусторонний тест Уилкоксона-Манна-Уитни с поправкой на непрерывность. При этом учитывалось наличие или отсутствие повторяющихся значений. Для сравнения трех групп и более использовался тест Крускала-Уоллиса с последующим *post hoc* анализом. Сравнение показателей в

группах выполняли с использованием лог-рангового теста. Сравнение проводилось как по группам, так и стратифицированное – по заданным параметрам. Значимость влияния отдельных факторов риска оценивалась по методу Вальда. При принятии решения о равенстве групп (при отсутствии различий) в качестве порогового значения определяли  $p=0,05$ . Различия считали статистически значимыми при  $p<0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В ходе исследования установлены независимые факторы из числа всех проанализированных, значимо влияющих на рецидив приступа и развитие эпилепсии в течение двух последующих лет: возраст детей на момент первого приступа (возраст до 6 лет,  $p<0,001$ ); наличие нарушений в неврологическом статусе ( $p=0,0013$ ); перинатальная патология ( $p<0,001$ ); медленно-волновая высокоамплитудная активность основного фона на ЭЭГ после впервые развившегося припадка ( $p<0,001$ ); изменения по результатам КТ/МРТ головного мозга ( $p=0,0002$ ), которые были включены в последующий многофакторный анализ, результаты которого представлены на рисунке 1.

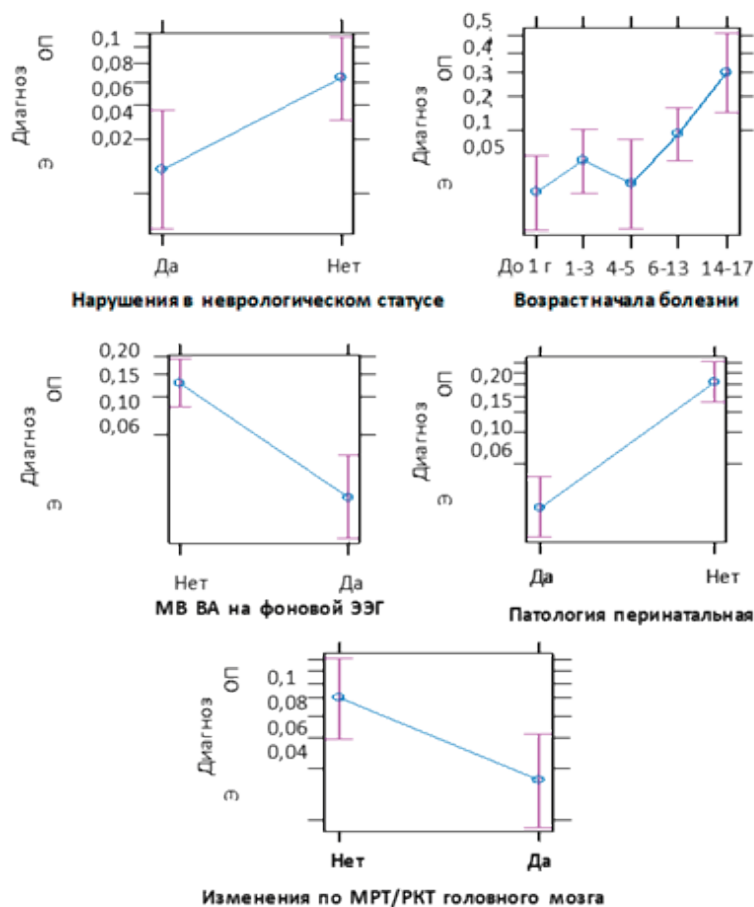


Рисунок 1. – Независимые факторы, влияющие на прогноз развития эпилепсии у детей в течение двух лет после впервые развившегося припадка

Figure 1. – The independent factors influencing the forecast of epilepsy development in children within two years after the first seizure

Многофакторный анализ выполнен методом ROC-анализа и логистической регрессии, достоверно определяющих прогноз повторения припадка и развития эпилепсии в течение последующих двух лет после впервые развившегося приступа в детском возрасте.

В ходе ROC-анализа выявлено, что комплекс факторов, включающий параметры:

1) возраст ребенка младше 6 лет на момент манифестации заболевания;

2) наличие у пациента нарушений в неврологическом статусе;

3) наличие патологии в антенатальный, интранатальный, неонатальный периоды;

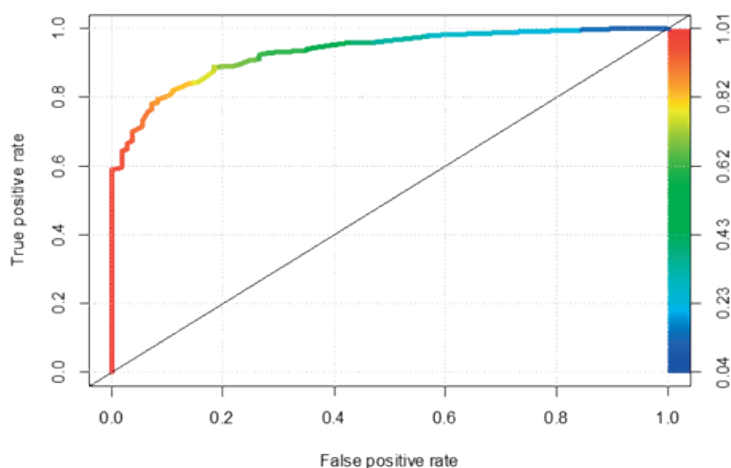
4) наличие медленноволновой высокоамплитудной активности в основном фоне на ЭЭГ после впервые развившегося припадка;

5) изменения по результатам КТ/МРТ головного мозга, с вероятностью 0,931 определяет прогноз рецидива в течение двух лет после первого припадка и достоверное развитие эпилепсии (AUC=0,931; 95% ДИ [0,909; 0,954]). Результаты ROC-анализа представлены в виде графика кривой на рисунке 2.

В структуре возрастных групп в многофакторном анализе значимо ( $p$ Фишера $<0,001$ ) различались дети с дебютом Э в возрасте до 1 года, 1-3 года, 4-5 лет

( $p$ Фишера=0,009) по сравнению с детьми более старшего возраста. Таким образом, манифестация эпилепсии в возрасте до 6 лет, наличие нарушений в неврологическом статусе, перинатальных нарушений, изменений по результатам МРТ/РКТ головного мозга, наличие медленноволновой высокоамплитудной активности на фоновой ЭЭГ в комплексе достоверно дают вероятность, что в 93,1% случаев у данного ребенка манифестация эпилепсии, а не случайный однократный припадок, и в течение ближайших двух лет будет его рецидив.

В многофакторной логистической регрессии установлено, что статистически значимый относительный риск (ОР) развития эпилепсии в 18 раз выше, чем риск однократного приступа, если у ребенка имела место патология перинатального периода (95% ДИ [9,37; 38,28]); почти в 10 раз выше при наличии МВ ВА активности фона на ЭЭГ (95% ДИ [4,76; 21,27]); в 3,2 раза выше при структурных и неспецифических изменениях по результатам МРТ/РКТ головного мозга (95% ДИ [1,74; 5,98]); в 3,25 раза выше при нарушениях в неврологическом статусе (95% ДИ [1,61; 6,91]). Достоверно установлено значение возраста ребенка при первом приступе в прогнозе



**Рисунок 2.** – ROC-анализ параметров модели, определяющих прогноз развития эпилепсии у детей в течение двух лет после впервые развившегося припадка

**Figure 2.** – ROC analysis of the model parameters defining the forecast of development of epilepsy in children within two years after the first seizure

заболевания: чем младше возраст на момент впервые развившегося припадка, тем выше риск, что это – манифестация эпилепсии; и, напротив, чем старше возраст, тем выше шансы, что возможен однократный приступ, так как при реализации его в возрасте 6-13 лет почти в 4 раза повышается вероятность существования однократного приступа – 3,91 (95% ДИ [1,6; 10,45]), а ОР развития эпилепсии по отношению к однократному припадку составляет 0,256 (95% ДИ [0,096; 0,632]), при первом приступе в возрасте 14-17 лет относительный риск по сравнению с возрастом начала до 1 года повышается в 16,58

### Литература

1. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy / R. Fisher [et al.] // *Epilepsia*. – 2014. – № 55 (4). – P. 475-482. – doi: 10.1111/epi.12550.
2. Первичная инвалидность вследствие эпилепсии у детей в Республике Беларусь / В. Б. Смышч [и др.] // *Детская и подростковая реабилитация*. – 2016. – № 1 (26). – С. 27-31.
3. Шалькевич, Л. В. Эпидемиология эпилепсии в детской популяции Республики Беларусь / Л. В. Шалькевич, А. И. Кудлач, В. И. Волчок // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2016. – Т. 116, № 11. – С. 98-102. – doi: 10.17116/jnevro201611611198-102.
4. Camfield, P. Special considerations for a first seizure in childhood and adolescence / P. Camfield, C. Camfield // *Epilepsia*. – 2008. – № 49 (suppl. 1). – P. 40-44. – doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01449.x.
5. Hauser, W. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984 / W. Hauser, J. Annegers, L. Kurland // *Epilepsia*. – 1993. – Vol. 34. – P. 453-468.
6. Seneviratne, U. Management of the first seizure: an evidence based approach / U. Seneviratne // *Postgrad Med J*. – 2009. – Vol. 85. – P. 667-673.
7. Шалькевич, Л. В. Однократный неспровоцированный нефебрильный припадок у детей: клинические

особенности и критерии рецидива / Л. В. Шалькевич, Е. Е. Шарко // *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. – 2014. – № 3 (41). – С. 49-59.

8. Пальчик, А. Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А. Б. Пальчик, Н. П. Шабалов. – 4-е изд., испр. и доп. – Москва : МЕД пресс-инфо, 2013. – 288 с.
9. Парцалис, Е. М. Факторы риска нарушения когнитивного развития у детей (обзор) / Е. М. Парцалис // *Новые исследования*. – 2013. – № 2 (35). – С. 4-22.

### Выводы

В ходе работы нами впервые установлен комплекс независимых факторов риска, сочетание которых позволяет диагностировать эпилепсию у детей на этапе первого в жизни припадка:

1. Возраст пациента при первом приступе менее 6 лет.
  2. Наличие в анамнезе у ребенка патологии в перинатальном периоде.
  3. Выявление двигательных нарушений в неврологическом статусе.
  4. Регистрация на ЭЭГ изменений в виде медленноволновой высокоамплитудной активности.
  5. Наличие изменения головного мозга (по данным на РКТ/МРТ).
- Выявление комплекса данных факторов прогнозирует развитие эпилепсии после перенесенного однократного судорожного приступа с вероятностью более 85% в течение двух лет, что качественно меняет концепцию постановки диагноза и назначения противоэпилептических лекарственных средств у детей.

### References

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Puccia E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-482. doi: 10.1111/epi.12550.
2. Smychek VB, Shalkevich LV, Golikova VV, Kudlach AI. Pervichnaja invalidnost vsledstvie jepilepsii u detej v Respublike Belarus [Primary disability due to epilepsy in children in the Republic of Belarus]. *Detskaja i podrostkovaja rehabilitacija* [Child and adolescent rehabilitation]. 2016;1(26):27-31. (Russian).
3. Shalkevich LV, Kudlach AI, Volchok VI. Jepidemiologija jepilepsii v detskoj populjacii Respubliki Belarus [The epidemiology of epilepsy in children in the Republic

- of Belarus]. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 2016;116(11):98-102. doi: 10.17116/jnevro201611611198-102. (Russian).
4. Camfield P, Camfield C. Special considerations for a first seizure in childhood and adolescence. *Epilepsia*. 2008;49(Suppl 1):40-44. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01449.x.
  5. Hauser W, Annegers J, Kurland L. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. 1993;34:453-468.
  6. Seneviratne U. Management of the first seizure: an evidence based approach. *Postgrad Med J*. 2009;85:667-673.
  7. Shalkevich LV, Sharko EE. Odnokratnyj nesprovocirovannyj nefebriilnyj pripadok u detej: klinicheskie osobennosti i kriterii recidiva [Single unprovoked non-febrile seizure in children: clinical peculiarities and recurrence criteria]. *Nejrohirurgija i nevrologija detskogo vozrasta* [Pediatric neurosurgery and neurology]. 2014;3(41):49-59. (Russian).
  8. Palchik AB, Shabalov NP. Gipoksicheski-ishemicheskaja jencefalopatija novorozhdennyh [Hypoxic-ischemic encephalopathy of newborns]. 4th ed. Moscow: MED-press info; 2013. 288 p. (Russian).
  9. Parcalis EM. Faktory riska narushenija kognitivnogo razvitija u detej (obzor) [Risk factors for cognitive impairment in children (review)]. *Novye issledovanija* [New Studies]. 2013;2(35):4-22. (Russian).

## PREDICTION OF EPILEPSY DEVELOPMENT IN CHILDREN AFTER SINGLE SEIZURE

**Shalkevich L. V., Zhauniaronak I. V.**

*Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Belarus*

*Background.* The international League against epilepsy verifies epilepsy diagnosis on the basis of a single convulsive attack providing probable recurrence, which is close to general risk of repetition of 60% and more for 10 years. The complex of factors which would enable to calculate this probability at children's age has not been developed at present.

*Aim.* To reveal a complex of independent risk factors of development of the second attack in children with probability more than 60% within the next two years after the first episode.

*Material and methods.* Children ( $n=556$ ) aged from the birth till 17 years after the attack which developed for the first time in their lives are included into the research. Prospective observation was conducted within the next two years and then stratification was performed and two groups were created: the main group - children with epilepsy ( $n=447$ ) in whom repeated attack developed; and control group of children ( $n=109$ ) with a single attack. The multiple-factor analysis of a complex of independent factors is made by the ROC method of the analysis and logistic regression.

*Results.* It is established that the complex of factors including the following parameters: the age of the child is younger than 6 years at the time of the disease manifestation, disturbances in the neurologic status of patients, pathology during the antenatal, intranatal or neonatal period, slow-wave high-amplitude activity in the background on EEG after the first attack, alterations of the brain by the results of computer tomography or magnetic resonance imaging with probability 0.931 define the forecast of a recurrence within two years after the first attack and reliable development of epilepsy ( $AUC = 0.931$ ; 95% of DI [0.909; 0.954]).

*Conclusion.* Identification of a complex of factors predicts the development of epilepsy after the postponed single seizure with probability more than 85% within two years. That qualitatively changes the concept of diagnosis and the purpose of antiepileptic medicines in children.

**Keywords:** epilepsy, children, seizure, forecast.

**For citation:** Shalkevich LV, Zhauniaronak IV. Prediction of epilepsy development in children after the single seizure. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2019;17(5):587-591. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-5-587-591>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study was performed without external funding.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом.  
**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee.

**Об авторах / About the authors**

\*Шалькевич Леонид Валентинович / Shalkevich Leonid, e-mail: leoshal@yahoo.com, ORCID: 0000-0002-8099-8143  
Жевнеронок Ирина Владимировна / Zhauniaronak Iryna, e-mail: ira\_jevner@tut.by

\* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 09.09.2019

Принята к публикации / Accepted for publication: 19.09.2019