



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.13.1.031>
УДК 616-007-053.1



Куликова С.Л.✉, Лихачев С.А.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Беларусь

Предикторы когнитивных нарушений при мальформациях коркового развития

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Куликова С.Л. – существенный вклад в замысел и дизайн исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи; Лихачев С.А. – окончательное одобрение статьи для опубликования.

Подана: 28.02.2023

Принята: 27.03.2023

Контакты: sviatlana.kulikova@gmail.com

Резюме

Введение. Мальформации коркового развития (МКР) – большая гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся нарушением формирования коры головного мозга. Клинические проявления представлены эпилепсией, когнитивными и двигательными нарушениями.

Цель. Установить факторы, определяющие развитие когнитивных нарушений (КН) у детей с МКР.

Материалы и методы. Проанализированы данные о 115 пациентах с МКР: 61 – мужского пола, 54 – женского пола. Средний возраст пациентов составил 11,0 [IQR: 7,0; 16,0] года. В зависимости от варианта мальформации были сформированы следующие группы: 56 (48,7%) человек имели фокальную кортикальную дисплазию, 4 (3,5%) – гемимегалэнцефалию, 22 (19,1%) – гетеротопию, 12 (10,4%) – лиссэнцефалию и 21 (18,2%) – полимикрогирию.

Результаты. Интеллектуальная недостаточность была диагностирована у 62 (53,9%) пациентов: у 24 (20,9%) – легкая, у 17 (14,8%) – умеренная, у 10 (8,7%) – тяжелая и у 11 (9,6%) – глубокая. Согласно результатам однофакторного анализа установлена зависимость развития КН от таких факторов, как ранний возраст дебюта эпилепсии ($p_{\text{Манна-Уитни}}=0,001$), частота приступов ($p_{\text{Манна-Уитни}}=0,042$), наличие инфантильных спазмов ($p_{\text{Хи-квадрат}}<0,001$) и эпилептического статуса в анамнезе ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,022$), фармакорезистентное течение эпилепсии ($p_{\text{Хи-квадрат}}<0,001$), наличие интериктальной диффузной эпилептиформной активности ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,001$), наличие продолженной эпилептиформной активности в фазу медленного сна ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,047$), сопутствующие церебральные аномалии по данным нейровизуализации ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,014$), микроцефалия ($p_{\text{Хи-квадрат}}<0,001$), сопутствующие двигательные нарушения ($p_{\text{Хи-квадрат}}<0,001$) и расстройство аутистического спектра ($p_{\text{Хи-квадрат}}<0,001$). Последующий многофакторный анализ продемонстрировал зависимость КН лишь от таких независимых признаков, как возраст начала эпилепсии ($p=0,019$; AOR=0,83; 95% CI [0,71–0,96]), наличие инфантильных спазмов ($p=0,095$; AOR=6,59; 95% CI [1,72–60,6]) и атипичных абсансов ($p=0,034$; AOR=6,50; 95% CI [1,15–36,7]), фармакорезистентное течение эпилепсии ($p=0,003$; AOR=8,25; 95% CI [2,04–33,4]) и вариант МКР ($p=0,01$; AOR=0,21;

95% CI [0,06–0,68]). AUC составила $0,88 \pm 0,03$ (95% ДИ 0,82–0,95). Чувствительность и специфичность прогностической модели при пороговом значении cut-off 47,52% составили 81,5% и 83,0% соответственно.

Заключение. Установленные предикторы развития КН при МКР демонстрируют зависимость когнитивных функций от варианта МКР и особенностей течения эпилепсии. В терапевтическом плане нет возможности влиять на вариант МКР, в отличие от возможностей терапии эпилепсии. Раннее хирургическое лечение и контроль над эпилептическими приступами могут способствовать предотвращению значимого когнитивного дефицита.

Ключевые слова: эпилепсия, когнитивные нарушения, коморбидные расстройства, умственная отсталость, мальформации коркового развития

Sviatlana L. Kulikova✉, Sergey A. Likhachev

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Predictors of Cognitive Impairment in Malformations of Cortical Development

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Sviatlana L. Kulikova – substantial contribution to study concept and design, data collection, data analysis and interpretation, article preparation; Sergey A. Likhachev – final approval of the article for publication.

Submitted: 28.02.2023

Accepted: 27.03.2023

Contacts: sviatlana.kulikova@gmail.com

Abstract

Introduction. Malformations of cortical developmental (MCD) constitute a large heterogeneous group of diseases characterized by impaired formation of the cerebral cortex. Clinical manifestations are represented by epilepsy, cognitive and motor disorders.

Purpose. To establish predictors of cognitive impairment in children with MCD.

Materials and methods. Data on 115 patients with MCD were analyzed, including 61 male and 54 female. The mean age of the patients was 11.0 [IQR: 7.0; 16.0] years. Depending on the type of MCD, the following groups were formed: 56 (48.7%) children had focal cortical dysplasia, 4 (3.5%) had hemimegalencephaly, 22 (19.1%) had heterotopia, 12 (10.4%) had lissencephaly, and 21 (18.2%) had polymicrogyria.

Results. An intellectual disability was diagnosed in 62 (53.9%) patients: mild in 24 (20.9%), moderate in 17 (14.8%), severe in 10 (8.7%), and profound in 11 (9.6%). According to the results of the univariate analysis, cognitive impairment depended on such factors as early age of epilepsy onset ($p_{\text{Mann-Whitney}} = 0.001$), frequency of seizures ($p_{\text{Mann-Whitney}} = 0.042$), the history of infantile spasms ($p_{\text{Chi-square}} < 0.001$) and epileptic status ($p_{\text{Chi-square}} = 0.022$), drug-resistant epilepsy ($p_{\text{Chi-square}} < 0.001$), interictal diffuse epileptiform activity ($p_{\text{Chi-square}} = 0.001$), CSWS ($p_{\text{Chi-square}} = 0.047$), concomitant cerebral neuroimaging abnormalities ($p_{\text{Chi-square}} = 0.014$), microcephaly ($p_{\text{Chi-square}} < 0.001$), concomitant movement disorders ($p_{\text{Chi-square}} < 0.001$) and autism spectrum disorder ($p_{\text{Chi-square}} < 0.001$). Subsequent multivariate analysis demonstrated the dependence of cognitive impairment only on such



independent signs as the age of epilepsy onset ($p=0.019$; AOR=0.83; 95% CI [0.71–0.96]), the history of infantile spasms ($p=0.095$; AOR=6.59; 95% CI [1.72–60.6]), the presence of atypical absences ($p=0.034$; AOR=6.50; 95% CI [1.15–36.7]), drug-resistant epilepsy ($p=0.003$; AOR=8.25; 95% CI [2.04–33.4]) and type of MCD ($p=0.01$; AOR=0.21; 95% CI [0.06–0.68]). AUC was 0.88 ± 0.03 (95% CI 0.82–0.95). The sensitivity and specificity of the predictive model at the cut-off threshold of 47.52% were 81.5% and 83.0%, respectively.

Conclusion. The established predictors demonstrate the dependence of cognitive function on the variant of MCD and features of the course of epilepsy. Therapeutically, there is no way to influence the variant of MCD, unlike therapeutic options for epilepsy. Early surgical treatment and control of epileptic seizures may help to prevent significant cognitive deficits.

Keywords: epilepsy, cognitive impairment, comorbid disorders, mental retardation, malformations of cortical development

■ ВВЕДЕНИЕ

Мальформации коркового развития (МКР) – это большая гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся нарушением формирования коры головного мозга. Они являются результатом нарушения клеточного формирования в процессе внутриутробного развития и представлены аномальной структурой коры или присутствием гетеротопического серого вещества [1]. В основу классификации МКР положены стадии эмбриогенеза, во время которых произошло нарушение формирования коры. Первая классификация была предложена Barkovich et al. в 1996 г. [2] и в последующем неоднократно (2001, 2005, 2012) пересматривалась [3–5]. В обновленной классификации 2012 г. содержится 200 клинических форм МКР, добавлена субклассификация по типам наследования [3].

Формирование коры головного мозга проходит 3 стадии: 1) клеточная пролиферация, 2) нейрональная миграция и 3) постмиграционная организация коры [2–5]. В соответствии с этим выделяют 3 группы МКР: 1) мальформации, возникающие в результате аномальной нейрональной/глиальной пролиферации или апоптоза, – микроцефалия, гемимегалэнцефалия (ГМЭ), фокальная кортикальная дисплазия (ФКД) II типа (группа 1); 2) мальформации, возникающие в результате аномальной нейрональной миграции, – нарушение миграции на ранних этапах приводит к развитию перивентрикулярной гетеротопии (ГТ), на поздних – к лиссэнцефалии (ЛЭ), субкортикальной лентовидной гетеротопии (СБК-ЛГ) (группа 2); 3) мальформации, возникающие в стадию постмиграционного развития коры (аномалии корковой организации), – шизэнцефалия, полимикрогирия (ПМГ), ФКД I и III типа (группа 3) [1–5].

Возраст проявления клинических признаков, как и степень их выраженности, может широко варьировать в зависимости от типа, локализации и распространенности мальформаций. Как правило, симптомы появляются в период от раннего детства до раннего взрослого возраста и представлены эпилепсией, задержкой развития, умственной отсталостью или церебральным параличом [1, 6]. По данным некоторых исследователей, от 25 до 40% всех рефрактерных случаев эпилепсии у детей приходится на МКР [1, 7, 8]. В наиболее крупном исследовании по изучению

гистопатологических образцов от 2623 прооперированных пациентов детского возраста с фармакорезистентной эпилепсией (ФРЭ) на долю МКР приходится 1032 (39,3%) наблюдения [9]. Большинство публикаций, посвященных МКР, делают основной акцент на изучении течения эпилепсии и в значительно меньшей степени на коморбидных расстройствах. Имеется недостаточно данных о факторах, влияющих на интеллектуальные и коммуникативные нарушения у пациентов с МКР, что могло бы способствовать разработке методов их коррекции.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установление факторов, определяющих развитие когнитивных нарушений у детей с МКР.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы данные о 115 пациентах с МКР: 61 – мужского и 54 – женского пола. Средний возраст пациентов составил 11,0 [IQR: 7,0; 16,0] года. Тип МКР определяли согласно данным МРТ-исследования. Пациенты были включены в исследование, если у них был установлен диагноз с учетом мнения двух специалистов – невролога и нейрорадиолога, которые имели опыт интерпретации данных МРТ у пациентов с МКР. В исследование не были включены пациенты с сомнительными данными МРТ. В зависимости от варианта мальформации были сформированы следующие группы: 56 (48,7%) пациентов имели фокальную кортикальную дисплазию, 4 (3,5%) – гемимегалэнцефалию, 22 (19,1%) – гетеротопию, 12 (10,4%) – лиссэнцефалию и 21 (18,2%) – полимикрогирию. При отнесении пациентов к той или иной группе учитывали лидирующий вариант мальформации. Например, если у пациента с ГМЭ присутствовала ПМГ и ГТ, то его относили в категорию пациентов с ГМЭ как наиболее тяжелой мальформацией. Сочетание различных МКР имелось у 17 (14,8%) пациентов. Сопутствующие церебральные аномалии (вентрикуломегалия, гипо-/агенезия мозолистого тела, септо-оптическая дисплазия, аномалия Денди – Уокера, арахноидальная киста, перивентрикулярная лейкомаляция) диагностированы в 47 (40,8%) случаях. В 33 (28,7%) наблюдениях МКР имела правостороннюю локализацию, в 49 (42,6%) – левостороннюю и в 33 (28,7%) – двустороннюю.

Эпилепсию имели 103 (89,6%) человека: в группе ФКД – 53 (94,6%), в группе ПМГ – 17 (80,9%), в группе ГТ – 18 (81,8%), в группе ЛЭ – 11 (91,7%), в группе ГМЭ – 4 (100%), без статистической разницы между группами ($p=0,273$). У 19 (16,5%) пациентов эпилепсия дебютировала с инфантильных спазмов, у 7 (36,8%) из них в последующем развилась эпилептическая энцефалопатия Леннокса – Гасто. Фокальные эпилептические приступы имели 83 (72,2%) человека, миоклонические – 24 (20,9%), тонические – 25 (21,7%), атипичные абсансы – 17 (14,8%), тонико-клонические – 50 (43,5%), эпилептический статус – 19 (16,5%). В наихудший период болезни 70 (60,8%) пациентов имели ежедневные эпилептические приступы, 14 (12,2%) – еженедельные, 10 (8,7%) – ежемесячные, 7 (6,1%) – несколько раз в году, у 2 (1,7%) приступы были единичными. Фармакорезистентное течение эпилепсии наблюдалось в 72 (63,7%) случаях. Микроцефалию имел 21 (18,3%) человек. Двигательные нарушения были у 39 (33,9%) пациентов: 2-й класс тяжести по GMFCS – у 24 (20,9%), 3-й класс – у 15 (13,0%), 4-й класс – у 2 (1,7%), 5-й класс – у 8 (6,9%) человек.



Интериктальная эпилептиформная активность (ЭПА) по данным рутинной ЭЭГ присутствовала в 96 (83,5%) наблюдениях: в 55 (47,8%) – региональная, в 9 (7,8%) – гемисферная, в 11 (9,6%) – мультирегиональная, в 41 (35,7%) наблюдении имелась диффузная ЭПА. У 22 (19,1%) человек отмечалось одновременное наличие региональной (мультирегиональной) и диффузной ЭПА.

Диагноз умственной отсталости устанавливался врачом-психиатром согласно МКБ-10 на основании характерной для умственной отсталости клинической картины и истории развития – сочетания симптомов интеллектуального дефекта, нарушений и степени сохранности восприятия, памяти, внимания, мышления, эмоционально-волевой сферы, степени адаптации к среде.

Количественные результаты исследования были представлены в виде медианы, нижнего (25-й процентиль) и верхнего (75-й процентиль) квартилей. При сравнении количественных показателей двух групп применяли критерий Манна – Уитни (U-критерий) для независимых групп. Сравнительный анализ номинальных переменных осуществляли с использованием точного критерия Фишера и метода Хи-квадрат с оценкой связи по V Крамера и определением отношения шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (95% ДИ). Пороговое значение уровня значимости (p) при проверке статистических гипотез было принято за 0,05. Зависимость бинарного показателя (вероятности исхода) от количественных и (или) категориальных показателей вычисляли с применением метода бинарной логистической регрессии. Оценка связи вероятности исхода с каждым из факторов была представлена в виде грубого отношения шансов (crude odds ratio – COR) и скорректированного отношения шансов (adjusted odds ratio – AOR). Для полученной модели были рассчитаны коэффициент детерминации Найджелкерка (доля дисперсии вероятности исхода, определяемая факторами, учтенными в модели), чувствительность и специфичность. Диагностическую эффективность прогностической модели представляли в виде ROC-кривой (Received Operator Characteristic) с указанием площади под кривой (AUC – area under curve) и оптимального значения порога классификации (точка cut-off).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Интеллектуальная недостаточность была диагностирована у 62 (53,9%) пациентов: у 24 (20,9%) – легкая, у 17 (14,8%) – умеренная, у 10 (8,7%) – тяжелая и у 11 (9,6%) – глубокая. В 23 (20,0%) случаях когнитивные расстройства присутствовали уже до дебюта эпилепсии (энцефалопатия развития). У 23 (20,0%) человек отмечено ухудшение когнитивных функций после появления эпилепсии (эпилептическая энцефалопатия). Еще в 15 (13,0%) наблюдениях интеллект до начала эпилепсии было сложно оценить ввиду раннего возраста дебюта эпилептических приступов.

При анализе когнитивных нарушений (КН) для каждой из групп мальформаций установлено, что при ФКД 33 (58,9%) пациента имели нормальный интеллект, 12 (21,4%) – легкие нарушения, 6 (10,7%) – умеренные, 4 (7,1%) – тяжелые и 1 (1,8%) – глубокие нарушения. У пациентов с ПМГ в 8 (38,1%) случаях интеллект был нормальным, в 6 (28,5%) имелись легкие расстройства, в 4 (19,0%) – умеренные, в 1 (4,8%) – тяжелые и в 2 (9,6%) – глубокие. При ГТ нормальный интеллект присутствовал у 11 (50,0%) человек, легкие расстройства – у 5 (22,7%), умеренные – у 3 (13,6%), тяжелые – у 2 (9,1%) и глубокие – у 1 (4,5%). Ни у одного пациента с ЛЭ не было нормального интеллекта. В 1 (8,3%) случае имелись легкие интеллектуальные нарушения,

в 4 (33,3%) – умеренные, в 2 (16,7%) – выраженные, у 5 (41,7%) – глубокие. Из 4 пациентов с ГМЭ в 1 (25,0%) случае наблюдались легкие расстройства, в 1 (25,0%) – тяжелые, в 2 (50%) – глубокие (рис. 1). При сравнении частоты встречаемости выраженного/глубокого нарушения интеллекта у пациентов с различными типами МКР установлены статистически значимые различия ($p_{\text{хи-квадрат}} < 0,001$): при ФКД и ГМЭ ($p_{\text{ФКД-ГМЭ}} = 0,002$), при ФКД и ЛЭ ($p_{\text{ФКД-ЛЭ}} < 0,001$).

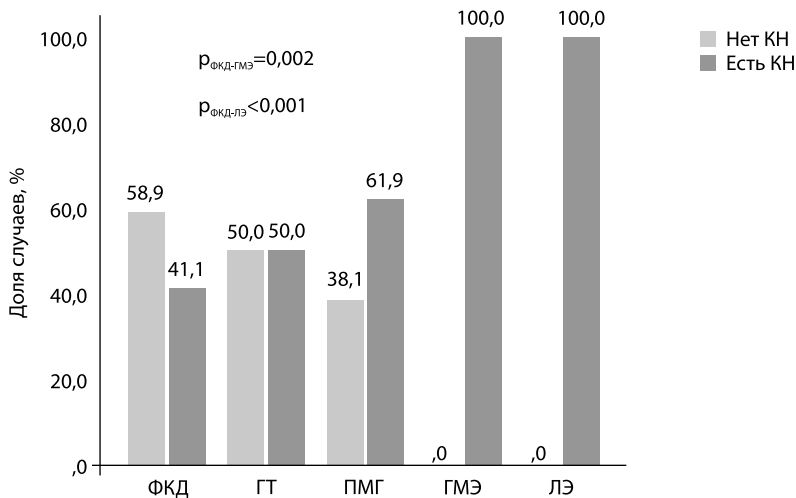


Рис. 1. Частота встречаемости когнитивных нарушений при различных типах МКР
Fig. 1. Frequency of cognitive impairment in different types of MCD

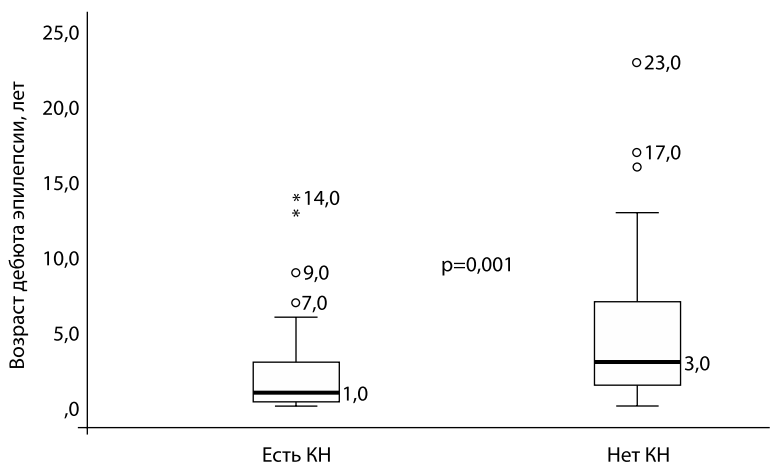


Рис. 2. Когнитивные нарушения в зависимости от возраста дебюта эпилепсии
Fig. 2. Cognitive impairment depending on the age of epilepsy onset



При сравнении возраста дебюта эпилепсии у пациентов с КН и без них выявлено, что в первом случае приступы дебютировали в 1,0 [IQR: 0,4; 3,0] года, во втором – в 3,0 [IQR: 1,5; 7,0] года, что имело статистически значимые различия ($p_{\text{Манна-Уитни}}=0,001$) (рис. 2). У пациентов с КН максимальный интервал между приступами за весь период болезни был короче в сравнении с группой без КН – 6,0 [IQR: 1,0; 16,0] месяца и 10,0 [IQR: 4,0; 30,0] месяца соответственно ($p_{\text{Манна-Уитни}}=0,042$).

Также нами было изучено влияние других категориальных анамнестических и клинико-инструментальных данных на наличие КН при МКР. Получены следующие данные (рис. 3):

- 1) частота наличия интеллектуальных расстройств была статистически значимо выше при сопутствующих церебральных аномалиях по сравнению с их отсутствием ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,014$); шансы развития КН при наличии сопутствующей патологии были в 2,7 раза выше, чем при ее отсутствии (95% ДИ: 1,24; 5,88), связь между признаками была средней ($V_{\text{Крамера}}=0,236$);
- 2) частота наличия КН была статистически значимо выше при микроцефалии по сравнению с ее отсутствием ($p_{\text{Хи-квадрат}}<0,001$); шансы развития КН при наличии микроцефалии были в 11,9 раза выше (95% ДИ: 2,62; 54,38), связь между признаками была средней ($V_{\text{Крамера}}=0,365$);
- 3) КН достоверно чаще встречались при наличии у пациента в анамнезе инфантильных спазмов ($p_{\text{Хи-квадрат}}<0,001$); шансы развития КН при их наличии были в 21,3 раза выше (95% ДИ: 2,73; 165,8), связь между признаками была средней ($V_{\text{Крамера}}=0,364$);

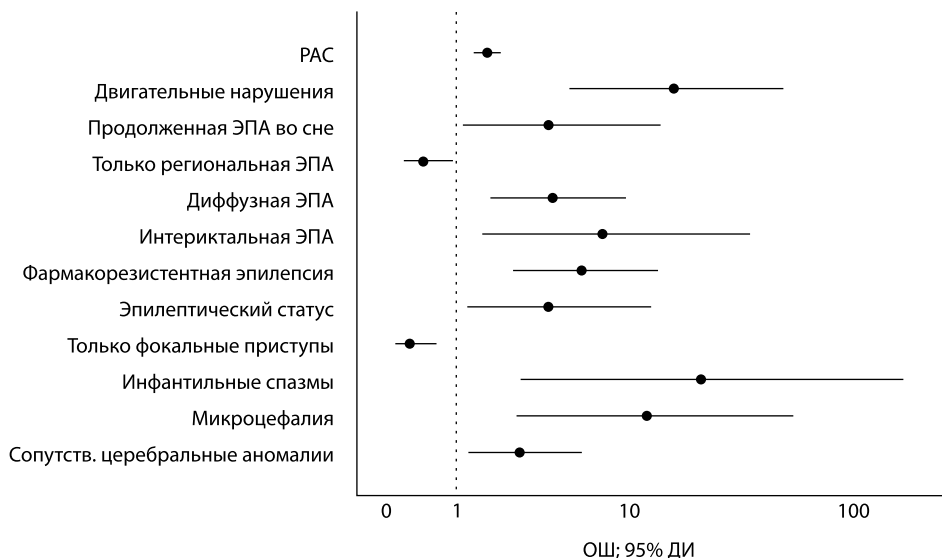


Рис. 3. Зависимость когнитивных нарушений у пациентов с МКР от клинико-инструментальных данных (нескорректированное ОШ, 95% ДИ)

Fig. 3. Dependence of cognitive impairment in patients with MCD on clinical and instrumental data (unadjusted OR, 95% CI)

- 4) КН у пациентов с фокальными эпилептическими приступами отмечались статистически значимо ниже, чем при их отсутствии ($p=0,003$); наличие последних в 4 раза снижало вероятность КН (95% ДИ: 0,09; 0,63), связь между признаками была средней ($V=0,284$);
- 5) эпилептический статус в 3,91 раза повышал ($p_{\chi^2\text{-квадрат}}=0,022$) риск развития КН (95% ДИ: 1,21; 12,6), связь между признаками была средней ($V_{\text{Крамера}}=0,223$);
- 6) фармакорезистентное течение эпилепсии чаще наблюдалось у пациентов с КН ($p_{\chi^2\text{-квадрат}}<0,001$); наличие фармакорезистентности повышало риск развития КН в 5,81 раза (95% ДИ: 2,48; 13,6), связь между признаками была средней ($V_{\text{Крамера}}=0,397$);
- 7) пациенты с двигательными нарушениями чаще имели нарушение интеллекта ($p_{\chi^2\text{-квадрат}}<0,001$); наличие двигательных расстройств повышало риск развития КН в 15,9 раза (95% ДИ: 5,09; 49,5), связь между признаками была относительно сильной ($V_{\text{Крамера}}=0,515$);
- 8) наличие интериктальной ЭПА достоверно чаще встречалось у пациентов с КН ($p_{\chi^2\text{-квадрат}}=0,006$), риск развития КН повышался в 7,38 раза при наличии ЭПА на интериктальной ЭЭГ (95% ДИ: 1,56; 35,1), связь между признаками была средней ($V_{\text{Крамера}}=0,272$);
- 9) диффузная ЭПА на интериктальной ЭЭГ чаще была у пациентов с КН ($p_{\chi^2\text{-квадрат}}=0,001$) и повышала риск интеллектуальных расстройств в 4,14 раза (95% ДИ: 1,78; 9,64), связь между признаками была средней ($V_{\text{Крамера}}=0,325$);
- 10) наличие только региональной ЭПА на интериктальной ЭЭГ снижало риск ($p_{\chi^2\text{-квадрат}}=0,035$) КН в 2,38 раза (95% ДИ: 0,19; 0,91), связь между признаками была средней ($V_{\text{Крамера}}=0,212$);
- 11) наличие продолженной эпилептиформной активности в фазу медленного сна достоверно чаще наблюдалось у пациентов с КН ($p_{\chi^2\text{-квадрат}}=0,047$) и повышало риск интеллектуальных расстройств в 3,94 раза (95% ДИ: 1,11; 13,9), связь между признаками была средней ($V_{\text{Крамера}}=0,285$);
- 12) расстройство аутистического спектра повышает риск ($p_{\chi^2\text{-квадрат}}<0,001$) развития КН в 1,68 раза (95% ДИ: 1,35; 2,08), связь между признаками была относительно сильной ($V_{\text{Крамера}}=0,496$).

Не установлено связи между КН и такими признаками, как одновременное наличие нескольких МКР у одного пациента ($p=0,064$), наличие тонико-клонических приступов ($p=1,0$) и фебрильных судорог ($p=0,090$).

Для установления независимых факторов, определяющих развитие КН у пациентов с МКР, нами была разработана прогностическая модель, в которую для первичного анализа были включены такие признаки, как тип МКР, пол, сторона поражения, наличие сопутствующей церебральной патологии, возраст дебюта эпилепсии, наличие инфантильных спазмов, синдрома Леннокса – Гасто, фокальных, тонических, атонических, тонико-клонических приступов, атипичных абсансов, эпилептического статуса, фармакорезистентной эпилепсии, микроцефалии, интериктальной ЭПА, региональной и диффузной ЭПА, сопутствующих двигательных нарушений и расстройства аутистического спектра. Установлена зависимость развития КН при МКР от таких независимых факторов, как ранний возраст начала эпилепсии, наличие инфантильных спазмов, атипичных абсансов, фармакорезистентное течение эпилепсии и отсутствие ФКД. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (1):

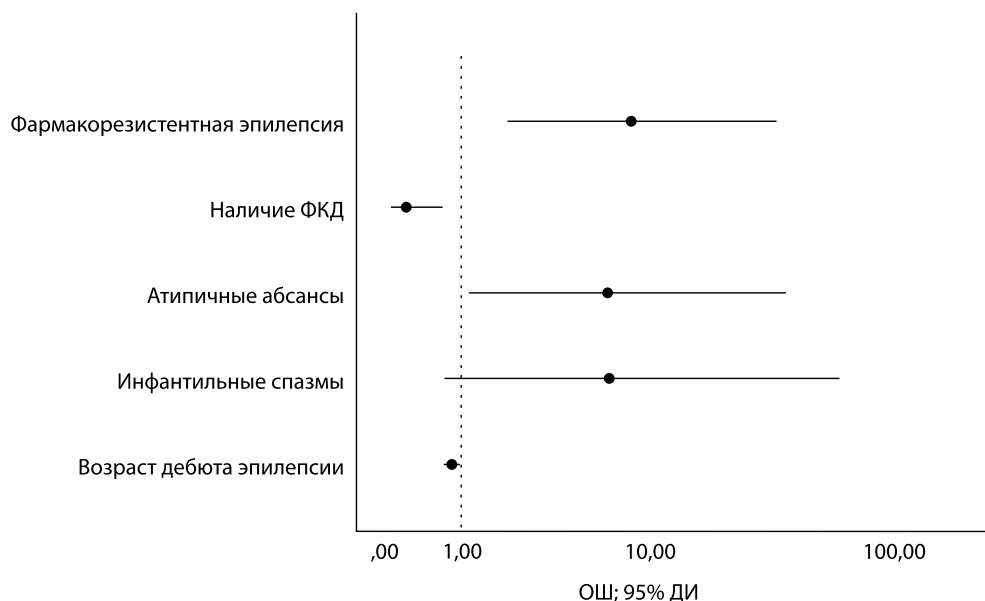


Рис. 4. Независимые факторы развития когнитивных нарушений при МКР (скорректированное ОШ, 95% ДИ)

Fig. 4. Independent factors for cognitive impairments development in MCD (adjusted OR, 95% CI)

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -0,46 - 1,58X_{\text{ФКД}} - 0,19X_{\text{ДЕБ}} + 1,89X_{\text{ИС}} + 1,87X_{\text{АА}} + 2,11X_{\text{ФРЭ}} \quad (1),$$

где P – вероятность развития КН (%);

$X_{\text{ФКД}}$ – наличие ФКД (0 – отсутствие, 1 – наличие);

$X_{\text{ДЕБ}}$ – возраст дебюта эпилепсии (лет);

$X_{\text{ИС}}$ – наличие инфантильных спазмов (0 – отсутствие, 1 – наличие);

$X_{\text{АА}}$ – наличие атипичных абсансов (0 – отсутствие, 1 – наличие);

$X_{\text{ФРЭ}}$ – наличие фармакорезистентной эпилепсии (0 – отсутствие, 1 – наличие).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 63,2% дисперсии вероятности развития интеллектуальных расстройств определяются факторами, включенными в модель (1). Исходя из значений регрессионных коэффициентов, такие признаки, как наличие инфантильных спазмов ($p = 0,095$; AOR=6,59; 95% CI [1,72–60,6]), атипичных абсансов ($p = 0,034$; AOR=6,50; 95% CI [1,15–36,7]) и фармакорезистентное течение эпилепсии ($p = 0,003$; AOR=8,25; 95% CI [2,04–33,4]), имели прямую связь с вероятностью развития КН. Такие предикторы, как возраст начала эпилепсии ($p = 0,019$; AOR=0,83; 95% CI [0,71–0,96]), наличие ФКД ($p = 0,01$; AOR=0,21; 95% CI [0,06–0,68]), отличались обратной связью. Характеристики каждого из факторов представлены в таблице.

Характеристики связи предикторов модели (1) с вероятностью развития когнитивных нарушений
Characteristics of the relationship between predictors of the model (1) and cognitive impairment

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% CI	p	AOR; 95% CI	p
Возраст дебюта эпилепсии	0,84; 0,75–0,95	0,005*	0,83; 0,71–0,97	0,019*
Инфантильные спазмы	21,3; 2,73–165,8	<0,001*	6,59; 0,72–60,59	0,095
ФКД	0,31; 0,14–0,66	0,002*	0,21; 0,06–0,68	0,010*
Атипичные абсансы	3,25; 0,99–10,67	0,043*	6,50; 1,15–36,7	0,034*
ФРЭ	5,81; 2,48–13,6	<0,001*	8,25; 2,04–33,4	0,003*

Примечание: * влияние предиктора статистически значимо (p<0,05).

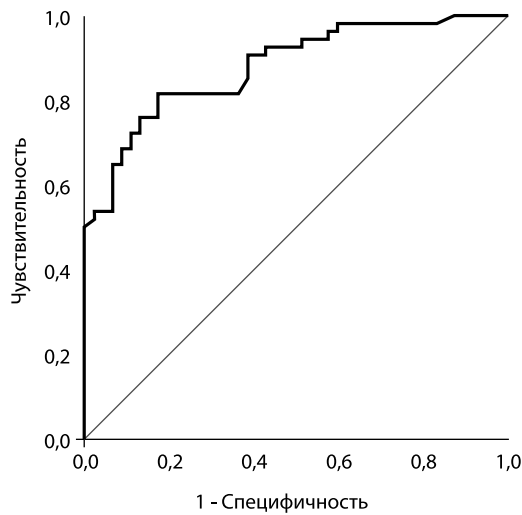


Рис. 5. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития когнитивных нарушений при МКР от значений прогностической функции (1)
Fig. 5. ROC-curve characterizing the dependence of cognitive impairment probability in MCD on the values of the prognostic function (1)

На рис. 4 представлены значения скорректированного отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых факторов, вошедших в модель (1). Пороговое значение логистической функции Р было определено с помощью метода анализа ROC-кривых. Полученная кривая представлена на рис. 5. Площадь под ROC-кривой составила $AUC=0,88\pm0,03$ (95% ДИ 0,82–0,95). Значение логистической функции (1) в точке cut-off – 47,52%. При значениях Р, выше или равных 47,52%, определялся высокий риск развития когнитивных нарушений, а при значениях Р <47,52% – низкий риск. Чувствительность и специфичность модели (1) при данном пороговом значении составили 81,5% и 83,0% соответственно.



■ ОБСУЖДЕНИЕ

Помимо эпилепсии, пациенты с МКР могут иметь двигательные, интеллектуальные и коммуникативные нарушения. В некоторых случаях коморбидные расстройства нарушают качество жизни пациентов и их семей в большей степени, чем эпилептические приступы. Имеются немногочисленные публикации, посвященные предикторам КН при МКР [10–15].

По нашим данным, более половины (53,9%) пациентов с МКР имеют когнитивные нарушения различной степени выраженности, из них в 18,3% случаев отмечается выраженная или глубокая умственная отсталость. В каждом пятом случае (20%) КН присутствовали до дебюта эпилепсии, что соответствует концепции энцефалопатии развития. В других 20% наблюдений ухудшение интеллекта возникло после дебюта эпилепсии, что можно расценивать как проявление эпилептической энцефалопатии. В ряде случаев (15%) не удается оценить когнитивный статус ребенка до начала эпилепсии ввиду дебюта приступов в первые месяцы жизни.

Согласно результатам проведенного однофакторного анализа, нами установлена зависимость развития КН от таких факторов, как ранний возраст дебюта эпилепсии ($p_{\text{Манна-Уитни}}=0,001$), частота приступов ($p_{\text{Манна-Уитни}}=0,042$), наличие инфантильных спазмов ($p_{\text{Хи-квадрат}}<0,001$) и эпилептического статуса в анамнезе ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,022$), фармакорезистентное течение эпилепсии ($p_{\text{Хи-квадрат}}<0,001$), наличие интериктальной диффузной эпилептиформной активности ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,001$), наличие продолженной эпилептиформной активности в фазу медленного сна ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,047$), сопутствующие церебральные аномалии по данным нейровизуализации ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,014$), микроцефалия ($p_{\text{Хи-квадрат}}<0,001$), сопутствующие двигательные нарушения ($p_{\text{Хи-квадрат}}<0,001$) и расстройство аутистического спектра ($p_{\text{Хи-квадрат}}<0,001$).

Однако последующий многофакторный анализ продемонстрировал зависимость КН лишь от таких независимых признаков, как ранний возраст дебюта эпилепсии ($p=0,019$), фармакорезистентное течение ($p=0,003$), наличие инфантильных спазмов ($p=0,095$), атипичных абсансов ($p=0,034$) и тип МКР ($p=0,01$) (реже при фокальной кортикальной дисплазии в сравнении с другими МКР).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установленные предикторы развития КН при МКР демонстрируют зависимость когнитивных функций от варианта МКР и особенностей течения эпилепсии. В терапевтическом плане нет возможности влиять на вариант МКР, в отличие от возможностей терапии эпилепсии. Раннее хирургическое лечение, контроль над эпилептическими приступами могут способствовать предотвращению значимого когнитивного дефицита.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Severino M., Geraldo A.F., Utz N. Definitions and classification of malformations of cortical development: practical guidelines. *Brain*. 2020;143(10):2874–2894. doi: 10.1093/brain/awaa174
2. Barkovich A.J., Kuzniecky R.J., Dobyns W.B. A classification scheme for malformations of cortical development. *Neuropediatrics*. 1996;27(2):59–63. doi: 10.1055/s-2007-973750
3. Barkovich A.J., Guerrini R., Kuzniecky R.J. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain*. 2012;135(Pt5):1348–1369. doi: 10.1093/brain/aww019
4. Barkovich A.J., Kuzniecky R.J., Jackson G.D. Classification system for malformations of cortical development: update 2001. *Neurology*. 2001;57(12):2168–2178. doi: 10.1212/wnl.57.12.2168

5. Barkovich A.J., Kuzniecky R.I., Jackson G.D. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology*. 2005;65(12):1873–1887. doi: 10.1212/01.wnl.0000183747.05269.2d
6. Raybaud C., Widjaja E. Development and dysgenesis of the cerebral cortex: malformations of cortical development. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 2011;21(3):483–543. doi: 10.1016/j.nic.2011.05.014
7. Pasquier B., Pécot M., Fabre-Bocquentin B. Surgical pathology of drug-resistant partial epilepsy. A 10-year-experience with a series of 327 consecutive resections. *Epileptic Disord.* 2002;4(2):99–119.
8. Kulikova S.L., Likhachev S.A., Kozyreva I.V. Etiology of pharmacoresistant epilepsy in children: a single-center retrospective cohort study. *Nevrologiya i neirokhirurgiya. Vostochnaya Evropa*. 2020;10(1):19–29. (in Russian)
9. Blumcke I., Spreafico R., Haaker G. Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery. *N. Engl. J. Med.* 2017;377(17):1648–1656. doi: 10.1056/NEJMoa1703784
10. Kimura N., Takahashi Y., Shigematsu H. Risk factors of cognitive impairment in pediatric epilepsy patients with focal cortical dysplasia. *Brain Dev.* 2019;41(1):77–84. doi: 10.1016/j.braindev.2018.07.014
11. Veersema T.J., van Schooneveld M.M.J., Ferrier C.H. Cognitive functioning after epilepsy surgery in children with mild malformation of cortical development and focal cortical dysplasia. *Epilepsy & Behavior*. 2019;94:209–215. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.03.009
12. Kwon H.E., Eom S., Kang H. Surgical treatment of pediatric focal cortical dysplasia: clinical spectrum and surgical outcome. *Neurology*. 2016;87(9):945–995. doi: 10.1212/WNL.0000000000003042
13. Freitag H., Tuxhorn I. Cognitive Function in Preschool Children after Epilepsy Surgery: Rationale for Early Intervention. *Epilepsia*. 2005;46(4):561–567. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.03504
14. D'Argenzio L., Colonnelli M.C., Harrison S. Cognitive outcome after extratemporal epilepsy surgery in childhood. *Epilepsia*. 2011;52(11):1966–1972. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03272.x
15. Chen H.H., Chen C., Hung S.C. Cognitive and epilepsy outcomes after epilepsy surgery caused by focal cortical dysplasia in children: early intervention maybe better. *Childs Nerv. Syst.* 2014;30(11):1885–1995. doi: 10.1007/s00381-014-2463-y