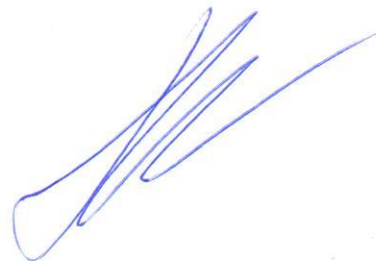


На правах рукописи

ТИТОВ
Николай Андреевич



**ДЕБЮТ, ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИХ
ВАРИАНТОВ РОЛАНДИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ**

3.1.24. Неврология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Гузева Оксана Валентиновна – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Одинак Мирослав Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра и клиника нервных болезней имени М.И. Аствацатурова, профессор;

Михайлов Владимир Алексеевич - доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение интегративной терапии больных психоневрологического профиля, отделение экзогенно-неврологических расстройств и эпилепсии, отделение нейрохирургии, главный научный сотрудник и научный руководитель.

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России).

Защита состоится «10» февраля 2025 года в 10:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.062.02 в ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации»

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д.39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpmu.org>.

Автореферат разослан « » _____ 2024 года

Ученый секретарь диссертационного совета:
доктор медицинских наук, доцент

Тыртова Людмила Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования.

Распространенность роландической эпилепсии согласно различным источникам составляет от 21 на 100000 здорового детского населения и от 17% до 75% среди больных эпилепсией детей в возрасте до 18 лет.

Согласно определению международной лиги по борьбе с эпилепсией роландическая эпилепсия (РЭ) представляет из себя эпилептический синдром, который начинается у детей в раннем школьном возрасте (Scheffer, I.E., 2017).

Приступы при РЭ, как правило, короткие и обычно включают очаговую, как правило, одностороннюю, клоническую или тоническую активность горла/языка, мимической мускулатуры лица, которая затем может развиваться в очаговый или двусторонний тонико-клонический припадок.

Атипичная эпилепсия детства с центротемпоральными спайками (согласно ILAE, ранее известная как синдром псевдо-Леннокса, атипичная доброкачественная парциальная эпилепсия детства (ABPE, atypical benign partial epilepsy, атипичная доброкачественная парциальная эпилепсия), рассматривается в настоящее время как атипичная эволюция детской эпилепсии с центротемпоральными спайками. На ЭЭГ регистрируются центротемпоральные заостренные волны и комплексы «пик-медленная волна» характерной морфологии. Дети с данной формой имеют неврологический дефицит и могут иметь задержку моторного/психоречевого или психоэмоционального развития [Scheffer, I.E., 2017].

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день остаются невыясненными многие аспекты течения роландической эпилепсии, в частности критерии атипичности течения, связь течения с характеристиками ЭЭГ. Без внимания остаются такие аспекты как качественные и количественные характеристики электроэнцефалографических нарушений и их корреляция с клинико-динамическими характеристиками течения заболевания. Остаются не полностью выяснены наследственные предпосылки формирования роландической эпилепсии и ее атипичного течения (G.L. Holmes, 2000; Lesca G. с соавторами, 2013, 2019; Liu Z. с соавторами, Liu Z. с соавторами, 2019; Заваденко Н.Н., 2019; Gong P с соавторами, 2020; Liu Z с соавторами, 2021).

Цель исследования

Оптимизация диагностики и прогноза течения заболевания у пациентов детского возраста с роландической эпилепсией (РЭ) посредством изучения и сопоставления клинико-динамических и электроэнцефалографических характеристик заболевания.

Задачи исследования

1. Оценить преморбидный статус пациентов с клинико-электроэнцефалографическими вариантами роландической эпилепсии.
2. Изучить особенности дебюта заболевания у пациентов с клинико-электроэнцефалографическими формами роландической эпилепсии.
3. Исследовать особенности электроэнцефалографической динамики при различных клинико-электроэнцефалографических формах роландической эпилепсии и сопоставить их с клиническими данными пациентов.
4. Выявить основные закономерности молекулярно-генетической отягощенности и их значение у пациентов с различными клинико-электроэнцефалографическими формами роландической эпилепсии.
5. Разработать диагностический алгоритм, позволяющий оценить возможность перехода роландической эпилепсии в атипичную форму и выделить форму роландической эпилепсии.

Научная новизна исследования

В исследовании впервые изучены особенности дебюта роландической эпилепсии (возраст начала приступов, продолжительность приступов в дебюте заболевания, клинические проявления приступа) в зависимости от ее клинико-электроэнцефалографического варианта. Выявлены основные закономерности формирования атипичного течения роландической эпилепсии.

Определено, что к достоверным неблагоприятным показателям преморбидного статуса, приводящим к формированию атипичного течения роландической эпилепсии относятся патологическое течение беременности, проведение реанимационных мероприятий в родильном зале, преждевременные роды и низкая масса тела при рождении.

Определены закономерности электроэнцефалографических особенностей роландической эпилепсии у пациентов с различными типами ее течения.

Сопоставлены клинические и электроэнцефалографические данные детей, страдающих РЭ/АРЭ. Выявлено и статистически доказано, что для детей с тяжелыми моторными нарушениями (выше II класса по шкале GMFCS) по сравнению с группой детей с типичной РЭ и группой детей с атипичной РЭ без моторных нарушений характерно уменьшение в динамике сгруппированности характерных для роландической эпилепсии нарушений в электроэнцефалограмме, локализация их в теменных областях, а также уменьшение представленности роландических спайков при динамическом наблюдении.

Выявлена и доказана взаимосвязь между ранним возрастом дебюта заболевания у детей с типично протекающей РЭ и позывами на рвоту во время приступа. У детей с атипично протекающей роландической эпилепсией без грубых моторных нарушений наиболее характерным симптомом роландического эпилептического приступа является асимметрия лица, цианоз губ и носогубного треугольника. Также доказано, что продолжительность роландического эпилептического приступа не имеет влияния на его семиологию, в отличие от возраста дебюта эпилептических приступов при роландической эпилепсии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Дана четкая дифференциация основных вегетативных проявлений роландического эпилептического приступа. Выявлены основные особенности нарушений перинатального периода, оказывающие влияние на семиологию приступов при различных клинико-электроэнцефалографических вариантах роландической эпилепсии. Разработан алгоритм диагностики и прогнозирования типа течения варианта роландической эпилепсии с учетом особенностей перинатального периода, динамики количественных (распространенность, сгруппированность) и качественных (амплитуда) характеристик специфичных для роландической эпилепсии электроэнцефалографических нарушений.

Продолженный ЭЭГ мониторинг с записью ночного сна в динамике определил вероятность формирования атипичного варианта роландической эпилепсии и, как следствие, возможный прогноз восстановления нарушенных моторных и психических функций.

Разработанный диагностический алгоритм может быть оформлен в методическое пособие для врачей, которое поможет в диагностике труднораспознаваемых форм роландической эпилепсии и в определении тактики терапии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Роландическая эпилепсия является распространенной формой фокальной идиопатической эпилепсии у детей (встречаемость по различным данным до 21 на 100000 детей), при однотипных клинических проявлениях приступа в дебюте имеет различное дальнейшее клинико-электроэнцефалографическое течение и прогноз восстановления нарушенных моторных и психических функций.
2. Целесообразно выделять типичные и атипичные формы заболевания, которые отличаются степенью клинических нарушений, ЭЭГ характеристиками и прогнозом течения, а результаты генетического полногеномного/полноэкзомного либо панельного исследования не имеют решающего значения в диагностике варианта роландической эпилепсии, решающее значение остается за клинико-семиологическими характеристиками эпилептического приступа.

3. Анализ нарушений ЭЭГ в динамике имеет существенное значение в определении формы течения роландической эпилепсии и в формировании прогноза течения заболевания, степени психоречевых и моторных нарушений.

4. Для детей с тяжелыми моторными нарушениями (2-5 класс по GMFCS) наиболее характерно уменьшение в динамике сгруппированности комплексов роландических спайков, а также локализация комплексов «роландических спайков» в теменной области ($p=0.023$) и уменьшение представленности роландических спайков (РС) в динамике.

Личный вклад автора

Автор лично проанализировал данные литературы, участвовал в разработке дизайна, постановке цели и задач исследования.

Автор самостоятельно произвел отбор пациентов для включения в исследование и сбор архивного материала.

Автором определены диагностически значимые критерии атипичности роландической эпилепсии, создана первичная документация и персонифицированная база данных, в том числе ассоциированных с заболеванием генетических нарушений, проведена статистическая обработка данных, анализ полученных результатов.

Автор лично принимал участие в обследовании, наблюдении и диагностике 65 из 92 пациентов (70,6%). Являясь врачом функциональной диагностики, самостоятельно провел и расшифровал 115 из 224 (51,3%) длительных электроэнцефалографических мониторингов ночного сна учтенных в данном исследовании.

На основании полученных результатов, совместно с научным руководителем написаны и опубликованы статьи и тезисы, написан текст диссертации и автореферата.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты работы используются в лечебно-диагностическом и учебном процессе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделения неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России и ООО «Психоневрологический Центр Д.Е. Зайцева».

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена репрезентативностью и достаточным объемом выборки пациентов, включенных в исследование. Используемые методы исследования отличаются высокой информативностью и валидностью.

Основные результаты представлены на «32-м международном конгрессе по эпилепсии» (Барселона, 2017 год), 16 научно-практической конференции «Трудный клинический случай в практике психоневролога» (Санкт-Петербург, 2021 год), на конференции «Психоневрология: Век XIX – Век XXI», 2022 г. Санкт-Петербург, на всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения», 2022 год, на «XII Балтийском конгрессе по детской неврологии (с международным участием)», 2022 года, XXV юбилейном конгрессе с международным участием «Давиденковские чтения», 2023 год.

По результатам исследования автором опубликовано 9 научных статей, из них 5 в журналах, входящих в список научных рецензируемых журналов, одобренных Высшей Аттестационной Комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных «Генетические аномалии, ассоциированные с роландической эпилепсией».

Методология и методы исследования

Основой проведенного исследования явилось последовательное применение методов научного познания. Работа выполнена в дизайне сравнительного исследования. Посредством

полуструктурированного интервью основных членов семьи и изучения медицинской документации определялись особенности перинатального анамнеза, семиологические особенности эпилептических приступов в дебюте заболевания. Оценивались возраст дебюта приступов, их продолжительность, наличие и особенности вегетативного сопровождения приступов, а также корреляция между этими показателями. Использованы основные принципы и методы доказательной медицины. Теоретической основой для формулирования и проверки научных гипотез послужил анализ отечественных и зарубежных публикаций. Для достижения поставленной цели и решения задач использовали клинические, инструментальные и статистически-аналитические методы.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, шести глав, обсуждения полученных результатов, заключения и списка использованной литературы. Материал изложен на 169 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 40 рисунками, 52 таблицами, а также два приложения. Список использованной литературы содержит 150 источника (25 отечественных и 125 зарубежных).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Все пациенты, включенные в исследование, осмотрены детским неврологом, детским психиатром, изучалась медицинская документация.

Всем пациентам проводилось электрофизиологическое исследование – ЭЭГ мониторинг с записью ночного сна продолжительностью не менее 10 часов, не менее 3 раз за время наблюдения, с интервалом между исследованиями от 3 до 9 месяцев.

Генетические исследования проводились в различных лабораториях и представляли собой полногеномные, полноэкзомные или панельные исследования. Связь выявленных генетических нарушений с развитием клинической картины эпилепсии у детей определялась согласно базам данных OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), GNOMAD (Genome aggregation database), SAGAS (Seizure-Associated Genes Across Species) ver. 1., GeneCards (the human gene database).

Исходя из определяемых в ходе клинического осмотра нарушений моторного, психоэмоционального и речевого развития, и для определения особенностей течения различных вариантов роландической эпилепсии все пациенты разделены на три группы:

Группа I – пациенты с типичной роландической эпилепсией, без нарушений моторного и/или речевого развития (n=18).

Группа II – пациенты с нарушением моторного и/или психоречевого развития с РС в ЭЭГ (n=41).

Группа III – пациенты без грубого моторного дефицита (не выше 0-1 класс по шкале GMFCS), но с нарушением психоэмоционального развития (n=33).

В ходе изучения медицинской документации, проведения осмотра, стандартного опроса и проведения полуструктурированного интервью получены данные об особенностях перинатального анамнеза, особенностях течения эпилептического приступа в дебюте заболевания, включая такие параметры как возраст дебюта эпилептических приступов, продолжительность эпилептических приступов в дебюте заболевания, наличие различных вегетативных симптомов течения роландического приступа. Для анализа электроэнцефалографических нарушений, характерных для роландической эпилепсии, использовался электроэнцефалограф-анализатор «Энцефалан-ЭЭГР-19/26» с пакетом соответствующих программ разработки ООО НПКФ «Медиком-МТД», г. Таганрог.

При наборе и обработке материалов, полученных в результате анализа данных, создана база данных в табличном редакторе MS Excel 2007 для операционной системы Windows. Статистический анализ проведен с помощью пакета статистических программ Statistica 12.0.

Социально-демографическая характеристика обследуемой группы пациентов

Общее число пациентов, включенных в обследуемую группу, составило 92 человека. Из обследуемых число собственных наблюдений составило 51 человек, архивный материал 41 человек.

Средний возраст пациентов составлял 98.5 месяцев (мин. 17 месяцев, макс. 234 месяца, средний 8,2 года, median = 96.5 мес. (120; 71 мес.)). Средняя продолжительность наблюдения составляла 35,46 мес. (2,9 лет, median=24 (55.25; 12.00) месяца).

Среди всех пациентов, включенных в исследование, пациенты мужского пола составили 66,3%, а женского 33,7%, что соответствует данным мировой литературы (Lerman P., 1985, Mukhin, K.Iu., 2001). Средняя продолжительность катамnestического наблюдения составила 35,46 месяцев.

Оценка преморбидного статуса обследуемой группы пациентов

На первом этапе исследования проводился анализ преморбидного статуса обследуемых групп пациентов, что включало оценку наследственной отягощенности, особенностей течения беременности, сроки родоразрешения и его тип, проведение реанимационных мероприятий в родильном зале, массу при рождении и оценку по шкале Апгар.

В общей выборке 8.7% детей имели отягощенную наследственность по эпилепсии и 10.9% имели синдромы, больных той или иной формой эпилепсии, что соответствует литературным данным. Однако, достоверных различий по этим показателям среди обследуемых групп выявлено не было.

Из всех детей, включенных в исследование, реанимационным мероприятиям в родильном зале подвергались 23,6% пациентов, причем статистически чаще (76,2%, $p=0.002$) пациенты с впоследствии сформировавшейся атипичной роландической эпилепсией с грубыми моторными нарушениями. Во всех трех группах наиболее часто отмечались срочные роды (37-42 неделя гестации), однако в группе детей с грубым моторным и психоневрологическим дефицитом статистически чаще ($p=0.0002$) отмечались роды на сроке ранее 37 недели гестации (преждевременные), а срочные роды (в диапазоне 37-42 недели гестации) чаще отмечались у пациентов с типично протекающей РЭ.

Полученные результаты соответствуют литературным данным и свидетельствуют об отсутствии отягощенного перинатального анамнеза у детей с типичной возрастзависимой эпилепсией (Scheffer, I.E., 2017).

Равнозначная оценка по шкале Апгар у детей в группе с выраженными моторными нарушениями и в группе детей с незначительными моторными нарушениями, и с речевым дефицитом может свидетельствовать о большем значении в развитии соответствующих нарушений эпилептического процесса, чем гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы.

Таблица 1 – Сводные характеристики особенностей преморбидного статуса, выделены статистически значимые различия

Показатель	Группа I	Группа II	Группа III	Всего
Патологическое течение беременности	0	15 (36.6%) $p=0.001$	9 (27.3%)	24 (26,1%)
Реанимационные мероприятия в родильном зале	1 (5,6%)	16 (41,0%) $p=0.002$	4 (12,5%)	21 (23,6%)
Срочные роды (37-42 неделя гестации)	17 (94,44%) $p=0.01$	26 (63.41%)	28 (84.84%)	71 (77.1%)
Преждевременные роды (ранее 37 недели гестации)	0	15 (36.6%) $p=0.0002$	3 (9.1%)	18 (19.6%)
Вес при рождении (средний, грамм)	3362,94 95%ДИ 3115,90; 3609,98	2685,38 ДИ 95% 2391,93; 2978,84 ($p=0.002$)	3164,38 95%ДИ 2805,12; 3523,65	-----

Из детей, которым проведено нейровизуализационное обследование головного мозга, статистически выделялась группа детей с типичной роландической эпилепсией, у которых не выявлялось патологии ($p < 0.05$) на МРТ.

Оценка особенностей дебюта заболевания при различных клинико-электроэнцефалографических вариантах роландической эпилепсии

К особенностям дебюта в данном исследовании отнесен возраст возникновения первого приступа, его продолжительность, семиология приступов.

Таблица 2 – Возраст дебюта приступов роландической эпилепсии по группам, в месяцах

Показатель	Группа I	Группа II	Группа III
Количество наблюдений, n	18	35	24
Средний возраст дебюта	57,38±31.45 (ДИ 95% 19.811; 43.081)	40,86±27.50 (ДИ 95% 31.75; 49.97)	35,63±29.00 (ДИ 95% 21.43; 49.82)
Медиана	59.5 (36.0; 63,5)	42.00 (12,00; 51,00)	25,5 (9,5; 63,00)

Наибольшая медианная продолжительность приступов (в противовес литературным данным, (Aicardi, 1986; Мухин К.Ю., 2015)) в дебюте заболевания отмечалась у детей в группе I. При этом наибольшая средняя продолжительность приступа отмечена в группе детей с грубыми моторными нарушениями, что может объясняться тяжестью изначального поражения нервной системы и, в частности ее вегетативного отдела, однако данные различия не имели статистической значимости.

При оценке связи между продолжительностью приступа в дебюте заболевания и возрастом дебюта (в общей выборке) выявлена статистически значимая (критерий корреляции Спирмена, r , $p=0.014$) двусторонняя корреляция между возрастом дебюта и продолжительностью приступа в дебюте среди пациентов общей выборки, то есть чем в более раннем возрасте регистрировался первый в жизни приступ, тем дольше была его продолжительность, что вероятнее всего обусловлено функциональной незрелостью нервной системы и, в частности, ее вегетативного отдела.

Анализ характеристик приступов у детей с клинико-электроэнцефалографическими формами роландической эпилепсии

Одним из основных критериев диагностики роландической эпилепсии является наличие в клинической картине эпилептических приступов, имеющих определенные характерные особенности, к которым относятся отчетливая приуроченность к уровню бодрствования и отсутствие утраты сознания во время приступа, а также обилие вегетативного сопровождения приступа.

Ключевые симптомы эпилептических приступов, наблюдаемые у обследуемых пациентов разделены на моторные, общемозговые и вегетативные.

К вегетативным симптомам отнесены цианоз губ, носогубного треугольника, лица и генерализованный цианоз, гиперсаливация, непроизвольное недержание мочи или кала (уринация/дефекация), рвота, позывы на рвоту, а также арест речи в приступе.

Таблица 3 – Основные выявляемые симптомы роландического приступа

Симптом	Группа I	Группа II	Группа III	Всего
Моторные и общемозговые симптомы				
Связь с уровнем бодрствования/сна	16 (88,9%)	29 (90,6%)	22 (91,7%)	67 (90,5%)
Угнетение сознания	2 (11,8%)	9 (27,3%)	5 (23,8%)	16 (22,5%)
Асимметрия лица	16 (94,1%)	27 (79,4%)	18 (78,3%)	61 (82,4%)
Клонии конечностей	6 (35,3%)	15 (44,1%)	9 (39,1%)	30 (40,5%)
Постприступный парез Тогда	0	1 (3,8%)	0	1 (1,5%)

Продолжение таблицы 3

Симптом	Группа I	Группа II	Группа III	Всего
Вегетативные симптомы				
Цианоз губ	10 (62,5%)	17 (54,8%)	14 (58,3%)	41 (57,7%)
Цианоз носогубного треугольника	9 (52,9%)	14 (43,8%)	9 (37,5%)	32 (43,8%)
Цианоз лица	4 (23,5%)	6 (18,8%)	6 (27,3%)	16 (22,5%)
Генерализованный цианоз	0	2 (6,3%)	3 (13,6%)	5 (7,0%)
Гиперсаливация	13 (76,5%)	18 (52,9%)	14 (56,0%)	45 (59,2%)
Уринация	5 (2,4%)	7 (20,0%)	3 (12%)	15 (19,5%)
Дефекация	0	2 (5,7%)	1 (4,2%)	3 (4,1%)
Рвота	5 (29,4%)	8 (23,5%)	8 (32,0%)	21 (27,6%)
Позывы на рвоту	10 (58,8%)	19 (54,3%)	18 (75,0%)	47 (61,8%)
Тахикардия	5 (35,7%)	6 (28,6%)	2 (18,2%)	13 (28,3%)
Арест речи	8 (47,1%)	5 (33,3%)	4 (26,7%)	17 (36,2%)

Наиболее частыми общемозговыми и моторными симптомами приступа были связь с уровнем бодрствования, то есть у большинства пациентов во всех группах приступы регистрировались во время сна, при отхождении ко сну или при пробуждении и асимметрия лица (90,5% и 82,4% соответственно).

Клонические судороги в конечностях (40,5%), угнетение сознания (22,5%) и постприступный парез Тодда (1,5%) встречались значительно реже. Угнетение сознания до степени ступора встречалось исключительно в группе детей с грубыми моторными нарушениями (группа II), что может быть объяснено отягощенным преморбидным фоном состояния нервной системы.

Учитывая отсутствие статистически значимых различий в частоте симптомов приступа между обследуемыми группами, можно сделать вывод об одинаковом течении роландического приступа у пациентов с различным клиническим течением роландической эпилепсии.

Таблица 4 – Взаимосвязь между возрастом появления отдельных симптомов приступа и возрастом дебюта заболевания в общей выборке (выделены статистически значимые различия)

симптом	Коэффициент корреляции Спирмена (ρ)	Значимость (p)	Возраст ребенка при выявлении (средний, месяцы)	Количество пациентов
Связь с уровнем бодрствования	0,02	0,39	42,8	67
Угнетение сознания	-0.08	0.31	42,16	55
Асимметрия лица	0.33	0.005	45,81	60
Клонии конечностей	0.09	0.29	44,72	29
Цианоз губ	0.35	0.004	50,4	40
Цианоз носогубного треугольника	0.28	0.02	49,9	31
Цианоз лица	0.15	0.17	49,0	15
Генерализованный цианоз	-0,16	0,15	22,75	4
Гиперсаливация	0,35	0,002	48,86	45
Уринация	0,11	0,2	47,86	15
Дефекация	0,08	0,3	52,33	3
Рвота	0,02	0,38	42,33	21

Продолжение таблицы 4

симптом	Коэффициент корреляции Спирмена (ρ)	Значимость (p)	Возраст ребенка при выявлении (средний, месяцы)	Количество пациентов
Позывы на рвоту	0,37	0,001	50,02	46
Тахикардия	0,17	0,19	48,92	13
Арест речи	0,12	0,28	50,11	17

Статистически значимая положительная корреляция (чем старше ребенок на момент дебюта приступов, тем чаще встречался симптом) выявлена между возрастом дебюта и следующими симптомами: асимметрия лица, цианозом губ, цианозом носогубного треугольника, гиперсаливацией и позывами на рвоту.

Наиболее отчетливая корреляция определялась между возрастом появления приступов и позывами на рвоту ($\rho=0.37$, $p=0.001$), что расценивается как умеренная корреляция. Корреляция между возрастом начала и такими симптомами как «цианоз губ» и «гиперсаливация» также расценивалась как умеренная ($\rho=0.35$, $p=0.004$ и $0,002$ соответственно).

Кроме асимметрии лица все описанные симптомы являются вегетативными, что позволяет сделать вывод о том, что чем раньше происходит дебют приступов при РЭ/АРЭ, тем в большей степени вовлечена в процесс вегетативная нервная система.

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии значимой взаимосвязи между продолжительностью дебютных приступов и клинической картины роландического приступа, тогда как возраст дебюта приступов при роландической эпилепсии отчетливо коррелирует с разнообразием семиологии приступа РЭ/АРЭ.

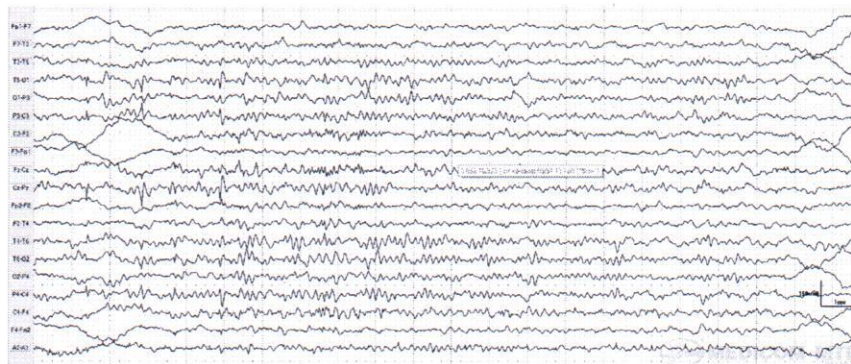
В группе детей с типично протекающей РЭ единственным симптомом приступа, коррелирующим с возрастом дебюта заболевания были позывы на рвоту; в группе III таковыми симптомами являлись (в порядке уменьшения силы корреляционной зависимости) цианоз губ, асимметрия лица и цианоз носогубного треугольника. В группе детей с тяжелым психоневрологическим дефицитом подобной корреляции выявить не удалось.

Результаты динамического нейрофизиологического обследования пациентов с различными клинико-электрографическими формами роландической эпилепсии

Исследование биоэлектрической активности коры больших полушарий головного мозга оценивалась посредством проведения длительного электроэнцефалографического обследования всех пациентов в динамике не менее трех раз за время наблюдения.

Первое исследование проводилось на момент включения пациента в исследование, затем через 3-6 месяцев и через 6-12 месяцев.

Оценивалось наличие комплексов роландических спайков, их локализация, амплитуда, распространенность.



При оценке электроэнцефалографических нарушений анализировалась амплитуда комплекса РС в усредненном монополярном монтаже в микровольтах, в том числе в динамике. Выявлена статистически значимо меньшая амплитуда в первой группе на этапе инициальной ЭЭГ. После назначения терапии или ее коррекции различия переставали быть статистически значимыми.

Таблица 5 – Динамика изменения усредненной амплитуды роландического спайка среди обследуемых групп, мкВ (выделены статистически значимые различия)

ЭЭГ	Группа I	Группа II	Группа III	р
ЭЭГ 1	205.22	293.9	343.44	I-II = 0.048 I-III = 0.027
ЭЭГ 2	239.67	240,9	318.86	p>0.05
ЭЭГ 3	146.71	169,06	186,88	p>0.05

Оценивалась сгруппированность комплексов РС. Наиболее часто сгруппированность комплексов роландических спайков отмечалась в группе детей с тяжелыми моторными нарушениями. Несмотря на динамическое снижение сгруппированности во всех трех группах, статистически значимой динамика была лишь в группе II.

Таблица 6 – Оценка сгруппированности комплексов роландических спайков среди групп, выделены статистически значимые различия

ЭЭГ	Группа I	Группа II	Группа III	всего	р
ЭЭГ 1	9 (50%)	32 (78%)	21 (65.6%)	62 (68,1%)	>0.05
ЭЭГ 2	7 (43,8%)	18 (45%)	15 (53,6%)	40 (47,6%)	>0.05
ЭЭГ 3	2 (18,2%)	6 (20,7%)	5 (33,3%)	13 (23,6%)	>0.05
Значимость динамики	>0.05	ЭЭГ 1 – ЭЭГ 2 p<0.001 ЭЭГ 1 – ЭЭГ 3 p<0.001 ЭЭГ 2 – ЭЭГ 3 p=0.012	>0.05	---	---

Для оценки распространенности комплексов роландических спайков был предложен индекс распространенности комплексов по коре больших полушарий, в числовом представлении соответствовавший среднему арифметическому данного показателя в группе:

1. Эпилептиформная активность в пределах одной доли
2. Эпилептиформная активность в пределах одного полушария
3. Эпилептиформная активность, распространяющаяся на контралатеральное полушарие.

На этапе инициального назначения или смены противосудорожной терапии распространенность статистически ниже была в группе детей с типично протекающей РЭ, однако при проведении последующих ЭЭГ на фоне специфической терапии значимость различий нивелировалась при динамическом снижении индекса во всех группах пациентов.

Таблица 7 – Индекс распространенности комплексов РС в группах

ЭЭГ	Группа I	Группа II	Группа III	Р
ЭЭГ 1	1.83	2.73	2.69	I-II = 0.003 I-III = 0.015
ЭЭГ 2	1.50	2.18	2.21	>0.05
ЭЭГ 3	1.0	1.66	1.35	>0.05

При оценке локализационных характеристик роландических спайков значимой оказалась исключительно динамика при локализации РС в теменных областях.

Локализация РС в теменной области на первом этапе регистрировалась у 39 пациентов (42,9%) общей выборки.

Распределение по группам составило 4 пациента в группе I (22,2%), 23 пациента (56,1%) в группе II и 12 пациентов (37,5%) в группе III. Наибольшее количество пациентов с теменной локализацией отмечалось в группе детей с грубыми моторными нарушениями (группа II), различия были статистически значимые ($p=0,036$).

По критерию Мак-Нимара выявлена статистически значимая динамика изменения параметра в группе II между этапами 1 и 3 ($p=0,013$) и этапами 2 и 3 ($p=0,007$).

Таким образом доказано, что статистически значимая положительная динамика изменения распространенности роландических спайков (в виде уменьшения распространенности РС по коре больших полушарий головного мозга) отмечается в динамике у всех детей с РЭ/АРЭ, независимо от клинико-электроэнцефалографической формы.

Также показано, что наибольшая распространенность РС характерна для детей с атипично протекающей РЭ.

Доказано, что для детей с грубыми моторными нарушениями характерна локализация роландических спайков в теменной области, а также динамическое уменьшение сгруппированности роландических спайков.

Результаты генетического обследования детей с клинико-электроэнцефалографическими формами роландической эпилепсии

Генетическое исследование проведено 36 пациентам из 92 (38,04%), включенных в исследование. Распределение пациентов с проведенным генетическим исследованием по обследуемым группам составило 3 человека в группе I, 16 человек в группе II и 17 человек в группе III.

У части обследованных пациентов (16 человек, 44,44%) выявлялись нарушения в одном гене, у 20 пациентов патология определялась в большем числе генов (55,56%).

У подавляющего большинства пациентов (33 ребенка, 80,4%) выявлены генетические изменения, которые могут приводить к нарушению созревания головного мозга, что соответствует концепции H. Doose, 1989 о наследственном нарушении созревания головного мозга, что в свою очередь, может приводить к развитию РЭ/АРЭ. К таковым нарушениям в представленной выборке отнесены гены, ответственные за внутриклеточную передачу сигнала (DOCK7), регулирующие метаболизм гаммааминомасляной кислоты (ГАМК) – GABBR2, GABRA2, гены глутаматных рецепторов (GRIN1), ген кодирующий клеточную смерть (CIDEA), миграцию нейронов (OXR1, RELN), гены отвечающие за митотический цикл (CLN3, CLN5), ген STXBP1 (в числе прочего отвечающий за синаптическую передачу и синтез нейротрансмиттеров), HNF1B (регулирующий созревание головного мозга в процессе эмбриогенеза).

К генам, приводящим к нарушению созревания головного мозга отнесена группа генов, отвечающих за сборку РНК (PTPN23, NARS2, HNRNP). Группа генов PEX (6-10) также отнесена к данной группе, так как нарушения в функционировании пероксисом приводят к нарушению миелинизации.

Несколько меньшую представленность имели различные каналопатии (25% от общего числа пациентов с проведенным генетическим исследованием, $n=9$), хотя различия по этому критерию между группами также не были статистически значимыми.

Согласно полученным данным, максимальную представленность среди групп наследственных нарушений, приводящих к РЭ/АРЭ, занимают аномалии, приводящие к нарушениям миелинизации нервных путей (80,4%), на втором месте по встречаемости среди пациентов с РЭ/АРЭ выявлены нарушения в функционировании генов, отвечающих за каналопатии (25%). Наименьший вес в нашей выборке занимает патология генов, ассоциированных с нарушением биогенеза пероксисом - 5,6%.

Результаты проведенного исследования указывают на отсутствие отчетливой моногенной наследственной отягощенности заболеваний спектра роландической эпилепсии, а также на отсутствие значимых различий между группами сравнения по конкретным генетическим нарушениям. При этом данные углубленного генетического исследования выявляют патологию, ассоциированную с созреванием головного мозга у всех обследованных пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании полученных данных сформирован алгоритм диагностики и прогноза типичного и атипичного течения роландической эпилепсии:

При выявлении у пациента жалоб на специфические эпилептические приступы, ассоциированные со снижением уровнем бодрствования, сопровождающиеся выраженным вегетативным компонентом, целесообразно расширение обследования в виде проведения продолженного электроэнцефалографического мониторинга ночного сна.

Для уточнения типа течения роландической эпилепсии необходимо последовательное проведение нескольких продолженных электроэнцефалографических мониторингов с фиксацией в медицинской документации таких параметров как амплитуда комплекса РС от пика до пика в мкВ, при измерении в усредненном монополярном монтаже, для возможности сравнения этой характеристики в динамике.

Несмотря на выраженные различия в преморбидном и в неврологическом статусе пациентов с типичной РЭ и с АРЭ, нельзя исключать наличие РЭ у пациентов с тяжелыми формами церебрального поражения, включая детский церебральный паралич со степенью нарушения больших моторных функций свыше 2 класса GMFCS, что требует углубленного обследования.

Не выявлено необходимости выполнения углубленного генетического обследования (в виде проведения полноэкзомных/полногеномных исследований) пациентов с точки зрения коррекции терапии или смены тактики ведения описываемой группы больных, учитывая отсутствие статистически значимых различий между группами пациентов с типичной РЭ и АРЭ в патологии различных генов.

На основании изученной научной литературы, и анализа полученных результатов проведенного исследования, уточнены дифференциально-диагностические критерии типичной и атипичных вариантов роландической эпилепсии.

Таблица 8 – Дифференциально-диагностические критерии типичной и атипичной роландической эпилепсии

Критерий	Типичная РЭ	Атипичная РЭ с моторными нарушениями	Атипичная РЭ с преимущественно речевыми нарушениями
Течение беременности	удовлетворительное	патологическое	удовлетворительное
Срок гестации	37-42 недели	<37	37-42 недели
Масса тела при рождении	3362 ± 480	2685 ± 935	3164 ± 850
Реанимационные мероприятия в род. зале	-	+	-
Моторное развитие на первом году жизни	Без особенностей	С задержкой свыше 6 месяцев	С задержкой от 3 до 6 месяцев
Нейровизуализация	Без патологии	Атрофия коры БПГМ	Атрофия коры БПГМ
Возраст дебюта приступов	57,38 ± 31,44 мес.	40,86 ± 27,5 мес.	35,63 ± 29,0 мес.
Длительность приступов в дебюте	22,51 ± 42,97 мин.	33,04 ± 76,13 мин.	15,12 ± 28,78 мин
Основные симптомы приступов в дебюте	Асимметрия лица, позывы на рвоту	Связь со снижением уровнем бодрствования	Связь со снижением уровнем бодрствования
Симптом, коррелирующий с возрастом	Позывы на рвоту	---	Асимметрия лица, Цианоз губ, цианоз носогубного треугольника
Локализация РС	Центро-темпоральная	Теменно-затылочная	любая

Продолжение таблицы 8

Критерий	Типичная РЭ	Атипичная РЭ с моторными нарушениями	Атипичная РЭ с преимущественно речевыми нарушениями
Сгруппированность РС (в динамике)	Без изменений	снижается	Без изменений
Динамика ЭЭГМ (амплитуда)	↓↑↓	↓↓↓	↓↓↓
Индекс распространенности роландических спайков	1,83	2,73	2,69
Тип обучения	Массовая программа	Программа для детей с ЗПР	Программа для детей с нарушением речевого развития

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая встречаемость роландической эпилепсии и ее клинко-электроэнцефалографических вариантов у детей, затрудняют диагностику форм роландической эпилепсии. Однако увеличивающаяся доступность таких современных методов нейрофизиологического обследования как продолженный (в том числе амбулаторный) электроэнцефалографический мониторинг позволяет решить эту проблему.

Длительное время считавшаяся доброкачественной и не требующей медикаментозного лечения роландическая эпилепсия на сегодняшний день утратила право считаться таковой, что подтверждается как современными литературными данными, так и результатами проведенного исследования.

Полученные результаты позволяют уточнить динамику электроэнцефалографического контроля и прогноз заболевания, оптимизировать тактику лечения.

В проведенном исследовании при всем многообразии клинко-электроэнцефалографических форм роландической эпилепсии было выделено три основных варианта:

- Типичная роландическая эпилепсия
- Атипичная роландическая эпилепсия с грубым моторным дефектом
- Атипичная роландическая эпилепсия с преимущественным нарушением развития речи и психики

Все указанные формы объединяют схожие электроэнцефалографические нарушения по типу роландических спайков (различной локализации) и семиологически схожие эпилептические приступы с выраженным вегетативным компонентом.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что наиболее отягощенный преморбидный статус характерен для пациентов с атипичной роландической эпилепсией и выраженными двигательными нарушениями. К показателям отягощенного преморбидного статуса относятся неудовлетворительное течение беременности ($p=0.001$), проведение реанимационных мероприятия в родильном зале ($p=0.002$), преждевременные роды ($p=0.0002$), низкая масса тела при рождении ($p=0.002$).
2. Выявлена двусторонняя корреляция между возрастом дебюта роландической эпилепсии и длительностью дебютных приступов, $r=0.014$. Таким образом, доказано, что чем раньше регистрируется первый в жизни роландический приступ, тем он более продолжительный по времени.
3. Для типичной роландической эпилепсии наиболее отчетлива корреляция между ранним возрастом дебюта приступов и позывами на рвоту в приступе ($p=0.023$), тогда как для атипичной роландической эпилепсии с преимущественным нарушением психоречевого развития при сохранном моторном, таковыми симптомами являются асимметрия лица ($p=0.038$), цианоз губ

- ($p=0.012$) и цианоз носогубного треугольника ($p=0.039$), при этом продолжительность приступа не имеет отчетливого влияния на семиологию самого приступа.
4. Выявлено, что для детей с тяжелыми моторными нарушениями (2-5 класс по GMFCS) характерно уменьшение в динамике сгруппированности комплексов роландических спайков. Для этой же группы была наиболее характерна локализация комплексов «роландических спайков» в теменной области ($p=0.023$), а также уменьшение представленности РС в динамике.
 5. Не выявлено значимых различий в особенностях генетических нарушений у детей с типично протекающей и атипичной роландической эпилепсией.
 6. Установлено, что дети с различными клинко-электроэнцефалографическими формами роландической эпилепсии в анамнезе должны обучаться по соответствующей типу нарушений программе детского дошкольно/школьного образования.
 7. Разработанный алгоритм динамического наблюдения и обследования пациентов с РЭ/АРЭ, включающий оценку количественных (амплитуда, распространенность) и локализационных характеристик роландических спайков позволяет провести дифференциальную диагностику между формами РЭ/АРЭ и отнести тип течения роландической эпилепсии к одной из ее клинко-электроэнцефалографических разновидностей, что позволяет оценить вероятность неблагоприятного прогноза течения по развитию моторных и психических нарушений.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенный анализ литературных данных и собственное исследование показало, что в настоящее время не существует единой концепции в части различного подхода к диагностике, и терапии типичной и атипичной роландической эпилепсии. Также согласно данным литературы нет понимания, являются ли атипичные формы роландической эпилепсии самостоятельными формами заболевания, или они являются вариантами течения, либо эволюцией типичной роландической эпилепсии.

Не существует единого диагностического алгоритма постановки диагноза атипичной роландической эпилепсии. Не описаны в литературе четкие подходы к консервативной и хирургической терапии роландической эпилепсии.

Выявление клинко-электроэнцефалографического комплекса РЭ в дальнейшем позволит специалисту, в том числе первичного звена здравоохранения, определить терапевтическую тактику и возможный прогноз развития заболевания.

Необходимо увеличение количества проводимых полноэкзомных и полногеномных генетических исследований в когорте пациентов с РЭ/АРЭ для улучшения полноты и точности диагностики роландической эпилепсии.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России:

1. Зайцев, Д. Е. Некоторые особенности психического функционирования детей при формировании доброкачественных эпилептиформных паттернов детства / Д.Е. Зайцев, **Н.А. Титов**, Е.С. Миронова // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2011. - №4. – С.28-34
2. Опыт использования леветирацетама при дезинтегративных психических расстройствах у детей с эпилептиформными изменениями в ЭЭГ сна / Е.Р. Баранцевич, Д.Е. Зайцев, [и др.]. // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2011. – Т. 18, № 3. – С. 23-28.
3. Лечение синдрома Жили де ля Туретта у детей противоэпилептическими препаратами / А.Г. Софронов, Д.Е. Зайцев, И.Д. Зайцев, **Н.А. Титов** // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2019. – №4 (68). – С. 66–71.
4. Синдром Жили де ля Туретта. Клинико-диагностические и терапевтические аспекты / А.Г. Софронов, Д.Е. Зайцев, И.Д. Зайцев, **Н.А. Титов** // Неврологический вестник. – 2019. – №4(51). – С. 66–72.
5. Спектр атипичной роландической эпилепсии и связанных состояний / А.Г. Софронов, Д.Е. Зайцев, **Н.А. Титов**, И.Д. Зайцев, // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2020. – №1 (69). – С. 201–209.

6. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024621368 Российская Федерация. Генетические аномалии, ассоциированные с роландической эпилепсией: № 2024620548: заявл. 16.02.2024; опубл. 29.03.2024 / **Н. А. Титов**, Д. Е. Зайцев, И. Д. Зайцев; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – EDN PWTNFS.

В других изданиях:

1. Доброкачественная парциальная эпилепсия младенчества со сложными парциальными приступами. Несемейная форма (синдром Ватанабэ) // А.Е. Понятишин, Ю.В. Гайдук, В.Н. Березин [и др.]. // Клиническая эпилептология. – 2010. – №1. – С. 47-55.
2. Зайцев, Д. Е. Инициальная терапия эпилептических дезинтегративных нарушений у детей / Д.Е. Зайцев, **Н.А. Титов**, И.Д. Зайцев // VI Балтийский конгресс по детской неврологии: сборник тезисов конгресса, Санкт-Петербург, 09–11 июня 2016 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2016. – С. 148.
3. Диагностика "масок" мигреноподобных головных болей / Н. А. Титов, Д. Е. Зайцев, И. Д. Зайцев, А. И. Титова // XX Давиденковские чтения: сборник тезисов юбилейного конгресса с международным участием XX Давиденковские чтения к 125-летию создания первой в России кафедры усовершенствования врачей-неврологов, Санкт-Петербург, 27–28 сентября 2018 года / Под редакцией профессора С.В. Лобзина. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2018. – С. 399-400.
4. Новые этиологические факторы роландической эпилепсии / Д. Е. Зайцев, Н. А. Титов, И. Д. Зайцев, О. В. Гузева // Боткинские чтения: Сборник тезисов. Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием, Санкт-Петербург, 22–23 апреля 2022 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2022. – С. 71-72. – EDN OXAZTG.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АРЭ – атипичная роландическая эпилепсия
БПГМ – большие полушария головного мозга
ДИ – доверительный интервал
РС – роландический спайк
РЭ – роландическая эпилепсия
ЭЭГ – электроэнцефалограмма
ЭЭГМ – электроэнцефалографический мониторинг
ABPE – atypical benign partial epilepsy (атипичная доброкачественная парциальная эпилепсия)
GMFCS – gross motor function classification system (система классификации глобальных моторных функций)
ILAE – international league against epilepsy (международная лига по борьбе с эпилепсией)