

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический  
медицинский университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

На правах рукописи

ЕРЕМКИНА Юлия Анатольевна

ОСОБЕННОСТИ РЕЧЕВЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО И  
ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ  
ЭНЦЕФАЛОПАТИЯМИ, ЭПИЛЕПСИЕЙ

3.1.24. Неврология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Гузева Оксана Валентиновна

Санкт-Петербург

2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>4</b>
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>12</b>
1.1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯХ, ЭПИЛЕПСИИ .....	12
1.1.1 Определение, классификация, эпидемиология и особенности патогенеза эпилептических энцефалопатий, эпилепсии .....	12
1.1.2 Клинические варианты эпилептических энцефалопатий в детском возрасте, мутации при генетических вариантах этих форм .....	19
1.1.3 Современные методы клинической и инструментальной диагностики эпилептических энцефалопатий и эпилепсии: электрофизиологическая, нейровизуализационная, генетическая.....	22
1.1.4 Современные аспекты терапии эпилептических энцефалопатий, перспективы таргетной терапии.....	26
1.2 НАРУШЕНИЯ РЕЧЕВОГО РАЗВИТИЯ ПРИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯХ, ЭПИЛЕПСИИ .....	27
1.2.1 Формирование речи у детей. Этапы речевого развития.....	27
1.2.2 Этиология нарушения речи.....	29
1.2.3 Нарушения речи при эпилепсии, эпилептических энцефалопатиях .....	31
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>35</b>
2.1 Общая характеристика исследуемых групп детей .....	35
2.2 Методы клинико-анамнестического обследования .....	36
2.3 Методы инструментального обследования .....	37
2.3.1 Методика оценки биоэлектрической активности головного мозга .....	37
2.3.2 Методика проведения магнитно-резонансной терапии .....	37
2.4 Методики исследования речи .....	38
2.4.1 Методика оценки артикуляционного праксиса .....	38
2.4.2 Методика оценки фонематического восприятия .....	38

2.4.3 Методика оценки импрессивной речи .....	39
2.4.4 Методика оценки экспрессивной речи .....	39
2.4.5 Методика оценки связной речи .....	40
2.4.6 Методика оценки навыка словообразования .....	40
2.5 Лабораторные методы обследования .....	40
2.6 Методы статистической обработки результатов .....	41
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....</b>	<b>42</b>
3.1. Результаты клинико-anamnestических данных обследования .....	42
3.1.1 Общая характеристика групп.....	42
3.1.2 Данные анализа анамнеза жизни, заболевания .....	45
3.1.3 Определение характера эпилептических приступов, формы эпилепсии, динамика течения заболевания .....	71
3.1.3 Результаты оценки соматического и неврологического статуса .....	89
3.1.4 Результаты оценки речевой функции .....	107
3.1.5. Результаты оценки коморбидного фона .....	107
3.1.6 Результаты осмотра врача-офтальмолога, логопеда .....	131
3.2 Результаты инструментального обследования .....	135
3.2.1 Результаты электроэнцефалографического обследования .....	135
3.2.2 Результаты нейровизуализации .....	139
3.3 Оценка биохимических показателей .....	142
3.4 Результаты генетического обследования .....	153
3.5 Результаты оценки терапии .....	156
<b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ .....</b>	<b>160</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>173</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>174</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....</b>	<b>176</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....</b>	<b>177</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>179</b>

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования и степень ее разработанности**

Речевые нарушения являются распространенной проблемой нарушения развития детей. Специалисты разных дисциплин сосредоточены на разных аспектах нарушения речи. Логопеды рассматривают речевые расстройства на основе психолого-лингвистических критериев, психологи оценивают психологические особенности у детей с нарушениями речи. Новые генетические методы исследования больше сфокусированы на нейробиологическом аспекте речевых нарушений.

Эпилепсия – заболевание головного мозга, для которого характерно одно из условий: 1) два неспровоцированных (или рефлекторных) приступа, с интервалом более 24 ч.; 2) один неспровоцированный (или рефлекторный) приступ и вероятность повторения приступов, близкая к общему риску рецидива (более 60%) после двух спонтанных приступов в последующие 10 лет; 3) диагноз эпилептического синдрома [12, 68]. В мире ежегодно заболевают эпилепсией 70 на 100 тысяч человек. На долю детского населения приходится около 18% случаев эпилепсии [116].

Среди тяжелых форм эпилепсии выделяют группу эпилептических энцефалопатий (ЭЭ), для которых характерны разнообразные эпилептические приступы, ведущие к задержке/регрессу психоречевого, моторного развития, многие имеют склонность к фармакорезистентности. Дебютируют эпилептические энцефалопатии у детей в раннем возрасте, при этом психомоторное развитие ребенка может быть уже нарушено.

Нарушения речи встречаются при всех формах эпилепсии. В последние годы широко используется понятие «эпилепсия-афазия», которое включает формы эпилепсии, сочетающиеся с афазией, при этом речевые расстройства выступают на первое место в клинике эпилепсии и начинаются с раннего

возраста. К таким формам относится эпилептический синдром Ландау-Клеффнера (СЛК) и эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом медленного сна (ESES), а также более легкая форма – доброкачественная эпилепсия детства с центротемпоральными спайками (роландическая). Доказана генетическая предрасположенность при этих формах эпилептических синдромов (мутация генов SRPX2, GRIN2A и других).

Наличие многих коморбидных заболеваний (речевые нарушения, соматические заболевания, поведенческие расстройства и др.) делают необходимым участие в обследовании детей с эпилепсией врачей других специальностей (логопед, психолог, психиатр и др.).

Несмотря на то, что речевые нарушения занимают лидирующие позиции в коморбидности у пациентов с эпилепсией, по этому вопросу, в настоящее время, имеется небольшое количество публикаций.

### **Цель исследования**

На основании результатов комплексного обследования, включающего клинико-anamnestические, лабораторные, электроэнцефалографические, нейровизуализационные и генетические данные, показатели нейропсихологического и речевого развития, оптимизировать диагностику и терапию речевых нарушений у детей раннего и дошкольного возраста с эпилептическими энцефалопатиями и эпилепсией.

### **Задачи исследования**

1. Изучить частоту встречаемости и структуру речевых нарушений у детей раннего и дошкольного возраста с различными вариантами эпилептических энцефалопатий и эпилепсией.
2. Выявить особенности течения перинатального периода у детей с эпилептическими энцефалопатиями и эпилепсией.

3. Оценить данные лабораторных и инструментальных обследований у детей раннего и дошкольного возраста с эпилептическими энцефалопатиями и эпилепсией, а также у детей с нарушениями речевого развития без приступов.
4. Провести сравнительный анализ особенностей неврологического статуса и речевого развития при различных клинико-патогенетических вариантах эпилептических энцефалопатий и эпилепсии.
5. Установить взаимосвязь речевых нарушений с частотой и характером приступов, эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме, структурным поражением головного мозга, проводимой антиэпилептической терапией.
6. На основании полученных данных разработать практические рекомендации по оптимизации диагностики и терапии речевых, когнитивных расстройств у детей с эпилептическими энцефалопатиями и эпилепсией.

### **Научная новизна**

Впервые изучены особенности речевого развития у детей раннего и дошкольного возраста с эпилепсией и с различными вариантами ЭЭ. Определена частота и структура речевых нарушений у детей с ЭЭ и эпилепсией. На основании результатов анамнестических данных, оценки характера и течения приступов, данных соматического, неврологического и логопедического осмотров, анализа инструментальных и лабораторных методов диагностики, в том числе генетических, уточнены характеристики различных клинико-патогенетических вариантов эпилептических энцефалопатий. Проведена сравнительная оценка речевых нарушений у детей с тяжелыми и легкими формами эпилепсии. Научно обоснованы практические рекомендации по оптимизации диагностики и терапии речевых нарушений у детей с эпилептическими энцефалопатиями и эпилепсией.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость работы представлена изучением генетической предпосылки возникновения речевых нарушениями при ЭЭ с помощью методов секвенирования нового поколения (эпилептическая панель, экзомное секвенирование, геномное секвенирование). В результате исследования уточнены анамнестические особенности речевых нарушений, семиотики приступов у детей раннего и дошкольного возраста с различными вариантами эпилептических синдромов.

Практическая значимость обусловлена разработкой рекомендаций по диагностике речевых нарушений у детей раннего и дошкольного возраста с эпилептическими энцефалопатиями, эпилепсией.

## **Методология и методы исследования**

Методология исследования основывалась на комплексном многоэтапном подходе. Дизайн работы включает ретроспективный анализ генетического обследования детей раннего и дошкольного возраста с ЭЭ, а также анализ первичных электроэнцефалографических кривых. Проспективное комплексное клинико-неврологическое, логопедическое, лабораторно-инструментальное обследование. Исследование базируется на принципах доказательной медицины.

Работа выполнена на базе психоневрологического отделения ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. В первую группу включены дети с эпилептическими энцефалопатиями, три группы сравнения: вторая группа - дети с эпилепсией, третья группа - дети без эпилепсии с речевыми нарушениями; четвертая группа - условно здоровые дети. Во всех группах дети не имели какой-либо ранее диагностированной иной патологии со стороны центральной нервной системы, клинически значимых соматических заболеваний, возраст детей составил от 1 месяца до 6 лет 11 месяцев 29 дней.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы Jamovi 2.3.21.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Нарушения речи у детей раннего и дошкольного возраста с эпилептическими энцефалопатиями характеризуются остановкой, регрессом, замедлением речевого развития или полной/частичной потерей речи.
2. Степень выраженности речевых нарушений зависит от частоты и характера эпилептических приступов, показателя эпилептиформного индекса на электроэнцефалограмме у детей с эпилептическими энцефалопатиями, эпилепсией.
3. Тяжесть нарушения речи у детей с эпилептическими энцефалопатиями и эпилепсией коррелирует с неблагоприятными факторами в антенатальный и интранатальный периоды, выраженной эпилептиформной активностью, грубой структурной патологией головного мозга. Значительную роль в формировании нарушений речи имеют генетические факторы, которые могут сочетаться с другими причинами.
4. Кроме речевых нарушений у детей с эпилептическими энцефалопатиями и эпилепсией нередко выявляются двигательные, психо-эмоциональные, соматические и другие расстройства, для диагностики и лечения которых необходим мультидисциплинарный подход.

### **Степень обоснованности и достоверности результатов**

Обоснованность и достоверность полученных результатов диссертационного исследования определяется большим объемом выборки, актуальными методиками клинико-инструментального и лабораторного обследований пациентов, а также использованием современных статистических



методов обработки полученных данных, с учетом поставленных цели и задач исследования.

### **Апробация результатов исследования**

Результаты диссертационного исследования представлены на: X, XI, XII, XIII, XIV Балтийских конгрессах по детской неврологии с международным участием (г. Санкт-Петербург, 2020 г., 2021 г., 2022 г., 2023 г., 2024 г.); XVI научно-практической конференции «Трудный клинический случай в практике психоневролога» (г. Санкт-Петербург, 2021 г.); конгрессе неврологов Санкт-Петербурга и СЗФО РФ с международным участием «Инновации в клинической неврологии и нейрохирургии» (г. Санкт-Петербург, 2021 г.); XXIII и XXIV Конгрессах с международным участием «Давиденковские чтения» (г. Санкт-Петербург, 2021 г. и 2022 г.); Всероссийском конгрессе «Неотложные состояния в неврологии. Современные методы диагностики и лечения» (г. Санкт-Петербург, 2023 г.), научно-практической конференции «Загадки мозга» (г. Санкт-Петербург, 2024 г.).

По материалам, изложенным в диссертационной работе, опубликовано 15 печатных работ, из них 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в педагогическую практику на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, в лечебный процесс психоневрологического отделения клиники ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, детской поликлиники ГБУЗ ЛО «Сертоловская городская больница».

### **Заключение этической комиссии**

Методы работы одобрены решением локального этического комитета при Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете, протокол №4/06 от 11 ноября 2021 г.

### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Автор непосредственно принимал участие на всех этапах подготовки и выполнения диссертационной работы, включая формирование темы, цели, задач исследования, разработку дизайна и методов проведения исследования. Самостоятельно провел аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Автором осмотрены все пациенты выборки, проанализирован материал из архива, осуществлен анализ лабораторных, инструментальных данных. Лично автором сформулированы выводы и практические рекомендации. Самостоятельно разработана база данных детей с речевыми нарушениями при эпилептических энцефалопатиях, эпилепсии (свидетельство о регистрации базы данных №2023622997, дата поступления 28 августа 2023 г., дата государственной регистрации в Реестре баз данных 30 августа 2023 г.). Личное участие автора выражалось в проведении углубленной точной статистической обработке материала исследования и составляет свыше 80%, а также в обобщении и подробном анализе полученных результатов – 100%.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 199 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (обзора литературы, материалов и методов, результатов обследования, обсуждения результатов обследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Список цитируемой литературы включает 190 источников, из них 85 публикаций

в отечественной литературе и 105 публикаций в иностранной литературе.  
Иллюстрирована 43 рисунками, 44 таблицами.

## **ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

### **1.1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯХ, ЭПИЛЕПСИИ**

#### **1.1.1. Определение, классификация, эпидемиология и особенности патогенеза эпилептических энцефалопатий, эпилепсии**

Эпилепсия представляет собой хроническое заболевание головного мозга, характеризующееся повторными, часто не провоцируемыми эпилептическими приступами, нарушениями двигательных, чувствительных, вегетативных, мыслительных или психических функций, возникающих вследствие патологического возбуждения и гиперсинхронизации большой группы нейронов и нейрональных связей [8, 21].

Изменение деятельности этих связей происходит в результате структурных нарушений коры головного мозга в период нейроонтогенеза и в результате генетических дефектов [47-48]. В детской популяции преобладают генетические причины возникновения приступов, а также структурные поражения головного мозга в результате перинатального поражения центральной нервной системы; у взрослых причинами эпилепсии, в большинстве случаев, являются структурные нарушения (опухоли головного мозга, последствия нейроинфекций, черепно-мозговых травм); у людей пожилого возраста — первичные нейродегенеративные заболевания, опухоли головного мозга [102, 115, 130, 145, 168].

Вероятность возникновения приступа у человека в общей популяции составляет 10%, при этом приводят к эпилепсии у 1-2% людей во всем мире.

У 20 - 30% больных эпилепсия остается пожизненной несмотря на то, что в 70% случаев заболевание дебютирует в детской популяции [84].

Эпидемиологические исследования показывают, что примерно у 150 000 детей ежегодно случается первый неспровоцированный приступ, и у 30 000 из них развивается эпилепсия [132, 175].

Уровень заболеваемости эпилепсией среди детского населения колеблется от 33,3 до 82 случаев на 100 000 в год [185].

Частота эпилепсии в детской популяции составляет, по зарубежным данным от 0,5% до 0,75% детского населения. Самая высокая распространенность эпилепсии – на первом году жизни, и составляет 120 на 100000 населения. В 29% случаев эпилепсия дебютирует в возрасте до 3 лет. В целом, в детском и подростковом возрасте, это заболевание начинается в 70 - 75% случаев [43, 44, 54].

Некоторые исследования отмечают большую заболеваемость среди детей в возрасте до 6 мес (75 случаев на 100 тыс. живорождений) и от 6 до 12 мес (62 случая на 100 тыс. живорождений) [115, 126].

В России около 800 тыс. детей и подростков наблюдаются с диагнозом эпилепсия, 2/3 заболеваемости эпилепсией в нашей стране приходится именно на детский возраст [83]. Заболеваемость эпилепсией в Санкт-Петербурге составляет 1,56 на 1000 детского населения. У детей с эпилепсией в 81,9% случаев установлена генетическая природа заболевания [20].

Заболеваемость и распространенность эпилепсии у лиц мужского пола несколько выше, чем у лиц женского пола [98].

Эпилепсия является излечимым состоянием, при этом до 80% пациентов имеют длительную ремиссию по приступам и до 50% – остаются без приступов после прекращения лечения [91, 173].

В 2017 году Международной противоэпилептической лигой (англ. International League Against Epilepsy, ILAE) внедрена в клиническую практику новая классификация эпилепсии, согласно которой различают фокальную, генерализованную, сочетанную фокальную и генерализованную и неуточненную формы. По этиологии выделяют структурную, генетическую, инфекционную,

метаболическую, иммунную и неизвестную. При этом у пациента может быть и сочетание форм, например как структурная, так и генетическая форма одновременно [31, 55, 127, 141, 142].

Эпилептические энцефалопатии составляют большую гетерогенную группу тяжелых форм эпилепсий, для которых характерно раннее начало приступов, их разнообразный и множественный характер, частые интериктальные эпилептиформные разряды на ЭЭГ и нарушение развития [92, 122, 167, 183, 185]. Термин «эпилептическая энцефалопатия» впервые был описан в пятидесятых годах Гастаутом и соавторами [89] применительно к синдрому Веста и синдрому Леннокса-Гасто.

В 2017 году эксперты ILAE предложили использовать этот термин не только при тяжелых эпилепсиях младенчества, но и у пациентов любого возраста с эпилепсией любой степени тяжести в сочетании с когнитивными и поведенческими нарушениями, связанными с эпилептиформной активностью. Термин «энцефалопатия развития» - используется в тех случаях, когда имеется нарушение развития без частых эпилептических приступов, которые могут привести к нарушению развития [6, 68, 127]. Термин энцефалопатия развития и эпилептическая энцефалопатия (англ. developmental and epileptic encephalopathies, DEE) объединяет два эти понятия [6].

Причиной возникновения нарушений в развитии ребенка служит как сама эпилептиформная активность [92, 116, 121] так и генетически-детерминированный фактор, влияющий на развитие задолго до появления приступов [100].

В 2022 году сформирован окончательный вариант классификации эпилептических синдромов. Выделена отдельная категория эпилептических синдромов — эволюционная и/или эпилептической энцефалопатия [6, 141, 141]. К энцефалопатии развития и эпилептической энцефалопатии относятся ранняя младенческая энцефалопатия развития и эпилептическая (синдром Отахара), эпилепсия младенчества с мигрирующими фокальными приступами, синдром

инфантильных спазмов (синдром Веста), синдром Драве, эпилепсия с миоклонически-атоническими приступами (англ. epilepsy with myoclonic-atonic seizures, EMAtS) (синдромом Дуза), синдром Леннокса–Гасто, эволюционная и/или эпилептическая энцефалопатия в сочетании со спайк-волновой активностью во сне (англ. developmental epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep, DEE-SWAS) и эпилептическая энцефалопатия в сочетании со спайк-волновой активностью во сне (англ. epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep EE-SWAS) (эпилептическая энцефалопатия со спайк-волновой активностью во сне), сюда же будет относиться синдром Ландау-Клеффнера, эпилептический синдром, связанный с фебрильной инфекцией (англ. febrile infection-related epilepsy syndrome, FIRES) и гемиконвульсивно-гемиплегический эпилептический синдром (англ. hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome, HHE) [6, 31, 45, 141, 142].

Существует несколько теорий механизма развития эпилепсии. По одной из гипотез эпилептическая активность формируется из-за нейрохимических нарушений, при которых происходит нарушение мембранной проницаемости, и при низкой работе антиэпилептической системы (состоящей из хвостатого ядра, мозжечка, латеральных ядер гипоталамуса, каудального ретикулярного ядра моста) [77, 155]. Многие биологические пути могут быть вовлечены в патогенез DEE. Наиболее частыми являются каналопатии и синаптические дисфункции [116, 124, 149]. Нарушение других клеточных функций, таких как репарация ДНК, регуляция транскрипции, миелинизация аксонов, транспорт метаболитов и ионов, а также пероксисомальная функция, могут быть причинами DEE. Могут иметь значение различные клеточные компартменты, включая сому, дендриты, аксоны и синапсы [180].

Дисбаланс между возбуждающей и тормозной активностью внутри нейронной сети приводит к чрезмерным, гиперсинхронным колебаниям, что нарушает нормальную нейрональную обработку и передачу. При генерализованной эпилепсии эпилептогенные сети широко распространены,

захватывают таламокортикальные структуры билатерально. При фокальной эпилепсии - повреждаются нейронные цепи в одном полушарии, обычно лимбическая или неокортикальная системы. При абсансах, замираниях вообще происходит только аберрантное усиление торможения.

Наиболее изучено эпилептогенное поражение при мезиальном височном склерозе (имеется патологоанатомический субстрат для изучения после хирургического вмешательства у пациентов с фокальной корковой дисплазией - 31% детей с эпилепсией). Характеристика патологоанатомических признаков показала утрату возбуждающих и тормозных нейронов в определенных подполях, отращивание аксонов, синаптическую реорганизацию и изменения структуры глиии.

Имеются публикации о том, что локализованные или системные нерегулируемые воспалительные реакции также приводят к неправильным нейронным связям и чрезмерной стимуляции нейрональных сетей. Во время воспаления активируется цитозольный мультимолекулярный комплекс, называемый «инфламмасома», который вызывает врожденный иммунный ответ. Этот воспалительный путь, улавливая различные патогены и молекулы из поврежденных клеток, а затем активируя фермент каспазу-1, инициирует воспалительные реакции. Активированная каспаза-1 приводит к протеолитическому расщеплению провоспалительных цитокинов, интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) и интерлейкина-18 (IL-18), а также индукции воспалительной программируемой клеточной гибели, называемой пироптозом [86].

До 2001 года к причинам развития эпилептических энцефалопатий в основном относили структурные повреждения головного мозга, последствия перинатального повреждения, туберозный склерозный комплекс, гамартомы гипоталамуса, гемимегалэнцефалию [48]. После того, как ученые доказали связь изменений в гене SCN1A с синдромом Драве, представление об этиологии эпилептических энцефалопатий изменилось. У большинства пациентов с эпилептической энцефалопатией и энцефалопатией развития в настоящее время доминирует генетическая причина развития. Развитие молекулярной генетики



является крупным прорывом и при других вариантах эпилептических энцефалопатий [162]. Для большинства моногенных эпилепсий характерны три механизма: избыточная активация передачи N-метил-D-аспартата (NMDA); аномальная передача гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) со сниженным ингибированием (фазические ГАМК-патии); и тоническая активация экстраинаптической ГАМКА рецепторов внеклеточными ГАМК (тонические ГАМК-патии) [131].

Генетические причины могут быть гетерогенны - как варианты отдельных генов, так и полигенные нарушения, при которых характерно сочетание эпилепсии с когнитивными, поведенческими нарушениями.

В результате мутаций изменяется синтез и работа многих белков, возникают каналопатии, происходят изменения в рецепторах  $K^+$  и  $Na^+$ -каналов, это приводит к нарушению нормального градиента концентрации данных ионов, что ведет к нарушению деполяризации мембраны. Данные дефектные натриевые каналы долго находятся в открытом состоянии, это приводит к гипервозбуждению нейронов [77, 149, 179]. Выделяют три типа каналопатий: генетические, аутоиммунные и транскрипционные [178, 190].

Ретроспективное популяционное исследование в Соединенных Штатах Америки выявило четырехкратное увеличение риска развития эпилепсии среди пациентов с аутоиммунным заболеванием [163]. Иммунология активно развивается, публикуются данные о роли следующих антител в возникновении приступов.

Антинейрональное ядерное антитело типа 1 (ANNA-1, Anti-Hu), ассоциированное с мелкоклеточным раком легких, у пациентов с энцефалитом ANNA-1 могут наблюдаться судороги [125].

Антитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD65) – биомаркер сахарного диабета 1 типа. Высокие титры антител к GAD65 ( $>20$  нмоль/л) связаны с аутоиммунными неврологическими заболеваниями. Имеются публикации, где

отмечен высокий титр данных антител у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией [153].

Антинейрональные антитела Ma1 и Ma2. Пациенты с изолированными антителами к Ma2 (также известными к Ta) наблюдаются с лимбическим, стволовым или диэнцефалическим энцефалитом. Типы приступов включают двусторонние тонико-клонические и фокальные с потерей сознания [107].

Антитела к белку-медиатору реакции коллапсина-5 (CRMP-5) являются биомаркером паранеопластических синдромов, связанных с мелкоклеточным раком легкого или тимомой [106]. Выявляются также при поражении как центральной, так и периферической нервной системы, проявляясь клинически хореей, мозжечковой атаксией, невропатией черепных нервов, миелопатией, фокальными простыми и сложными приступами [96, 161]. В таблице 1.1 представлены данные об антителах к внутриклеточным эпитопам [120].

Таблица 1.1 - Антитела против внутриклеточных эпитопов при аутоиммунной эпилепсии

Мишень для антител	Клинические синдромы/симптомы	Целевая функция	Опухоли, для которых характерны данные антитела
GAD65	Аутоиммунный энцефалит, лимбический энцефалит, синдром скованного лица, атаксия, диабет I типа	Синтез ГАМК	Рак легкого, тимомы
ANNA-1 (anti-Hu)	Аутоиммунный энцефалит, эпилепсия Кожевникова, сенсорная и вегетативная невропатия	HuD-специфичные Т-клетки, запускаемые цитокинами	мелкоклеточный рак легких
Ma1 и Ma2 (Ta)	Лимбический энцефалит, энцефалит ствола головного мозга, тонико-клонический или фокальный приступ с потерей сознания	Регуляция транскрипции РНК	мелкоклеточный рак легких, рак мочевого пузыря, зародышевых клеток яичек, рак молочной железы
CRMP-5	Аутоиммунный энцефалит, хореей, атаксия, краниальная невропатия, сенсомоторная полиневропатия	Направляет развивающиеся аксоны в нервной системе	мелкоклеточный рак легких, тимомы

К метаболическим причинам эпилепсии относится неклеточная гиперглицинемия, дефицит кофактора молибден, дефицит сульфитоксидазы, метилмалоновая и пропионовая ацидемия, дефицит пиридоксина, дефицит PNPO (пиридоксин-5'-фосфатоксидаза) и другие.

За последнее десятилетие достигнут огромный прогресс в области генетики эпилепсии. Также большое внимание стало уделяться иммунным нарушениям, метаболическим нарушениям (синдром Расмуссена, дефицит пиридоксина или биотинидазы, дефицит GLUT1). При этом возможно и сочетание этиологических факторов. Но тем не менее, в некоторых случаях, механизм развития заболевания еще не понятен.

### **1.1.2 Клинические варианты эпилептических энцефалопатий в детском возрасте, мутации при генетических вариантах этих форм**

В группе DEE отдельно выделяют раннюю младенческую эволюционную и эпилептическую энцефалопатию (англ. early infantile developmental and epileptic encephalopathy, EIDEE) с началом исключительно в возрасте до 3 месяцев, эпилепсию младенчества с мигрирующими фокальными приступами (англ. epilepsy in infancy with migrating focal seizures, EIMFS), синдром инфантильных эпилептических спазмов, синдром Драве. Синдроме Отахара и ранняя миоклоническая энцефалопатия имеют общую генетическую и структурную этиологию, поэтому эти два синдрома были объединены в один синдром EIDEE [6, 31, 45, 141, 142, 145].

В отдельную группу этиологических специфических эпилептических синдромов по новой классификации ILAE 2022 г. включены эпилептические энцефалопатии, связанные с мутациями в генах KCNQ2, CDKL5, PCDH19, SCL2A1, пиридоксин- и пиридокс(ам)ин-5'- фосфат-зависимые эпилепсии, эпилепсии, обусловленные недостаточностью переносчика глюкозы 1-го типа

(GLUT1), синдром Штурге-Вебера и геластические приступы с гипоталамической гамартомой [6, 31, 45, 141, 142, 145].

Многие пациенты с ЭЭ имеют структурные причины и метаболические, но последние достижения в области генетики позволили выявить молекулярные основы развития данных синдромов. В таблице 1.2 представлены данные по генетическим вариантам развития ЭЭ.

Таблица 1.2 - Генетические варианты наиболее распространенных эпилептических синдромов

Вариант эпилептической энцефалопатии	Генетический вариант
Синдром Отахара	STXBP1, KCNQ2, SCN2A, GNAO1, KCNT1, SNC8A, SIK1, AARS, BRAT1, CACNA2D2, NECAP1, PIGQ, SLC25A22, ARX, PIGA
Синдром инфантильных спазмов	STXBP1, CHD2, DNM1, FOXG1, GABRA1, GABRB3, GABRG2, GNAO1, GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, HCN1, KCNA2, KCNT1, MAGI2, MEF2C, NDP, PTEN, SCA2, SPTAN1, SETBP1, SIK1, SCN1A, SCN1B, SCN2A, SCN8A, SCN9A, STXBP1, TCF4, TSC1, TSC2, DOCK7, NRXN1, PIGN, PIGP, PIGQ, PIGS, PLCB1, SLC25A22, ST3GAL3, TBC1D24, WWOX, CDKL5, ARX, PIGA, ALG13, PCDH19
Синдром Драве	SCN1A, CHD2, HCN1, GABRA1, GABRB3, GABRG2, KCNA2, SCN1B, SCN2A, SCN8A, SCN9A, STXBP1, PCDH19
Эпилепсия младенчества с мигрирующими фокальными приступами	KCNT1, SCN2A, SCN1A, GABRA1, GABRB1, GABRB3, HCN1, KCNQ2, SCN8A, ATP1A3, AIMP1, BRAT1, ITPA, KARS, PLCB1, QARS, SLC12A5, SLC25A22, TBC1D24, TBC1, WWOX, CDKL5, SMC1A, PIGA
Синдром Ландау-Клеффнера	GRIN2A; CNKSR2
Синдром Леннокса-Гасто	SCN1A, SLC2A1, STXBP1, DNM1, GABRB3, ALG13, SCN8A, FOXG1 и CHD2
Синдром Дузе	SLC2A1, GLUT1, SCN1A и GABRG2

Все больше и больше генов участвует в развитии этих расстройств [75], например, ген STXBP1 относится к развитию синдрома Отахара в 30% случаев, KCNQ2 - в 20% случаев, SCN2A - в 10% случаев. Заболевание имеет неоднородные причины, но с точки зрения генетической этиологии наиболее важными являются патогенные варианты в STXBP1, KCNQ2 и SCN2A.

Для злокачественных мигрирующих фокальных форм ЭЭ rozpoznано более 30 ассоциированных генов: KCNT1, SCN2A, SCN1A, PLCB1, GABRB3, HCN1, SCN8A, SMC1A, BRAT1, SLC12A5, SLC25A22, ITPA и KARS [27]. Наиболее часто ассоциированными генами являются KCNT1 и SCN2A, но большое количество других генов вносят свой вклад в небольшую долю случаев.

Для синдрома инфантильных спазмов в большинстве случаев характерны структурные поражения головного мозга, возникшие вследствие перинатальных нарушений, пороков развития головного мозга, аномалий развития коры, внутриутробных инфекций. Показано, что синдром Веста потенциально может быть вызван широким спектром генов, включая ARX, CDKL5, SPTAN1 и STXBP1 [110, 174].

Для синдрома Леннокса-Гасто характерны полиморфные приступы (тонические, атипичные абсансы, атонические приступы в виде падений, генерализованные тонико-клонические, миоклонические, фокальные), которые трудно купируются приемом противоэpileптических препаратов; нарушения психоречевого развития; генерализованная медленная ( $\leq 2,5$  Гц) спайк-волновая активность и генерализованная пароксизмальная быстрая активность сна на межприступной электроэнцефалограмме. Несмотря на обычное начало приступов в возрасте до 8 лет (пик в 3-5 лет), синдром часто имеет пожизненное течение [140]. Гены, ассоциированные с данным синдромом: ALG13, CACNA1A, CDKL5, CHD2, DNM1, GABRB3, HNPRNU, SCN2A, SCN8A и STXBP1 [152].

Синдром Драве проявляется фебрильными и афебрильными генерализованными и фокальными приступами с дебютом на первом году жизни, для него так же, как и для всех форм эpileптических энцефалопатий характерно

отставание в психоречевом развитии и резистентность к антиэпилептической терапии [87, 113, 119, 140, 151, 189]. Точечные мутации или вариации обнаруживаются в количестве копий в гене SCN1A в 80% случаев. Другими генами, связанными с фенотипом синдрома Драве, являются GABRA1, PCDH19, STXBP1, CHD2, SCN1B, SCN2A и редко KCNA2, HCN1 и GABRG2 [189].

### **1.1.3 Современные методы клинической и инструментальной диагностики эпилептических энцефалопатий и эпилепсии: электрофизиологическая, нейровизуализационная, генетическая**

Помимо сопоставления данных анамнеза, факторов риска, семиологии приступов диагностические инструментально-лабораторные методы исследования могут быть очень полезны как для уточнения этиологии эпилептического синдрома, так и для уточнения варианта эпилептической энцефалопатии.

Электроэнцефалография является основным методом дополнительного обследования, доказывающим и обосновывающим диагноз эпилептической энцефалопатии, в том числе позволяет уточнить конкретную форму заболевания [1, 9, 28, 95]. ВЭМ представляет собой не только синхронную регистрацию записи биоэлектрической активности головного мозга, но и видеоизображения пациента в течение длительного времени (от четырех часов до нескольких суток).

Для многих форм эпилептических энцефалопатий характерны специфические изменения на электрографических снимках. Так, например, при синдроме Отахара патогномичным изменением ЭЭГ является паттерн «вспышка-подавление». Для синдрома инфантильных спазмов характерны различные варианты гипсаритмий (гипсаритмия с усилением межполушарной синхронизации, асимметричная гипсаритмия, гипсаритмия с эпизодами затухания вольтажа и другие). При синдроме Драве в начале заболевания (фебрильная стадия) эпилептиформная активность обычно отсутствует в фоновой записи, но может выявляться при пробе с ритмической фотостимуляцией. В развернутой

стадии синдрома Драве наблюдается сочетание диффузной, региональной и мультирегиональной эпилептиформной активности в течение одной записи ЭЭГ (70 % в наблюдении Ch. Dravet et al., 1992 [169]). При эпилепсии младенчества с мигрирующими фокальными приступами характерна топографическая электроэнцефалографическая корреляция, характеризующаяся ритмической тета активностью, которая впоследствии мигрирует в другой регион, при этом имеется диффузное замедление активности. При синдроме Ландау-Клеффнера электроэнцефалографические данные во время бодрствования могут быть двусторонними центротемпоральными, задними височными и теменно-затылочными шипами и волнами. Как только пациент засыпает, появляются непрерывные и диффузные медленные всплески и волны, в основном с частотой 1,5–2,5 Гц, сохраняющиеся на всех стадиях медленного сна. Этот паттерн непрерывных всплесков и волн во время медленного сна или эпилептического электрического статуса во сне (ESES) у пациентов с синдромом Ландау–Клеффнера имеет тенденцию быть односторонним или латерализованным [152].

Нейровизуализация. С целью уточнения структурной патологии на этапе постановки диагноза проводится магнитно-резонансной томография головного мозга всем пациентам с эпилепсией. В 2019 г. ILAE выпустила рекомендации по использованию структурной МРТ у пациентов с эпилепсией. В результате заявлен протокол HARNESS-MRI (англ. the harmonized neuroimaging of epilepsy structural sequences magnetic resonance imaging, унифицированный МР-протокол нейровизуализации структурных последовательностей при эпилепсии), оптимизированный для томографов с напряжением магнитного поля 3 Тесла (можно применять и в новых поколениях томографов с напряженностью 1,5 Тесла). «Стандартный протокол» включает в себя трехмерные (3D) изотропные воксели объемом 1 мл, объемные T1-взвешенные изображения (пороки развития коры), аксиальные и корональные T2-взвешенные изображения (архитектура гиппокампа) и последовательности восстановления с ослабленной инверсией жидкости (FLAIR) (склероз гиппокампа, фокальная корковая дисплазия) и

двухмерные импульсные последовательности, взвешенные T2-взвешенные изображения с величиной пиксела  $1 \times 1 \text{ мм}^2$  и менее [68, 95].

По данным клинических рекомендаций по предоперационной МРТ головного мозга у детей с эпилепсией ассоциация нейрохирургов России рекомендует помимо базового набора использовать МРТ 3 Тесла, так как эффективность становится более 50%.

Широко используются в повседневной клинической практике и функциональные методы нейровизуализации — протонная магнитная резонансная спектроскопия, позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография [12].

Высокая скорость открытия генов привела к выдающимся достижениям в области генетики эпилепсии. Клинические испытания с использованием комплексных панелей генов, экзомов или геномов в настоящее время становятся все более доступными и привели к значительному повышению диагностических результатов.

Генетические методы многими авторами рассматриваются в качестве второго этапа диагностики [5]. Подборка метода генетического исследования осуществляется индивидуально.

Секвенирование нового поколения (англ. next generation sequencing, NGS) - мощный инструмент генетического тестирования, который обеспечивает основу для оптимизированного генетического консультирования.

NGS включает таргетные панели генов (диагностическая ценность панелей генов эпилепсии в диапазоне 15–48%) [132, 157, 159], полноэкзомное секвенирование (англ. whole exome sequencing, WES) и полногеномное секвенирование (англ. whole genome sequencing WGS). Диагностическая ценность WES составляет от 25% до 44% [109, 147]. Секвенирование одного гена показано у пациентов с вероятно хорошо выраженным моногенным заболеванием, и его следует избегать, если расстройство демонстрирует высокую степень генетической гетерогенности. Это золотой стандарт для обнаружения небольших



вариаций последовательности, но поскольку за один раз проверяется только один ген, секвенирование по Сэнгеру может стать трудоемкой и дорогостоящей одиссеей. Таргетное секвенирование нового поколения требует подтверждения с помощью второго метода, а комплементарное секвенирование по Сэнгеру часто требуется из-за низкого покрытия экзонов.

Несомненным преимуществом WES/WGS является возможность повторного анализа данных. Поскольку постоянно открываются новые гены эпилепсии, многие лаборатории предлагают повторный анализ через определенные промежутки времени. WES, первоначально рассматриваемая как неопределенная или отрицательная, может привести к постановке диагноза через 6–12 месяцев [130].

Открытие нейрональных антител привело к выявлению ранее неизвестных энцефалопатий и эпилепсии. Энцефалит, связанный с антителами, нацеленными на глутаминовую кислоту декарбоксилаза (GAD)-65, LGI1, CASPR2 и NMDA-рецепторов является наиболее распространенным среди аутоиммунных эпилепсий [64, 81].

Выявление аутоиммунных нейрональных антител в сыворотке крови и ликворе (IgG к LGI1, IgG к рецептору NMDAR, IgG к GAD65, CRMP-5, Ma1 and Ma2, ANNA-1) следует проводить, если первичные этапы диагностики не выявили основную причину и у человека наблюдаются симптомы или признаки лимбического энцефалита.

Dubeu и соавт. предложили прогностическую модель распространенности антител при эпилепсии (APE) [96, 114, 165].

Предикативная модель (показатель распространенности антител при эпилепсии и энцефалопатии [APE2]), основанная на клинических признаках и первоначальной неврологической оценке. Используя оценку APE2, статус сыворотки нейроспецифических антител и исследование иммунотерапии, был предложен диагностический критерий аутоиммунной эпилепсии [165].

#### **1.1.4 Современные аспекты терапии эпилептических энцефалопатий, перспективы таргетной терапии**

Несмотря на мощный сдвиг в изучении генетических эпилептических энцефалопатий, возможность применения таргетной терапии остается единичной. К таргетной терапии относят вигабатрин при синдроме инфантильных спазмов [86]; кетогенная диета при дефиците гена GLUT1 [30, 101]; хинидина у отдельных пациентов с KCNT1-энцефалопатией [164]; стирипентол, канабидиол, фенфлюрамин при синдроме Драве [87, 119, 140, 144, 151]; лечение курабельных врожденных дефектов метаболизма (например, пиридоксинзависимая эпилепсия, дефицит биотинидазы) [54]; ферментозамещающая терапия при NCL2 [104]; мемантин у отдельных пациентов с GRIN2A-энцефалопатией [137]; использование леветирацетама при STXBP1-энцефалопатии (также эффективен у отдельных пациентов) [112]. Таргетная терапия эффективная не для всех пациентов с мутацией в одном и том же гене, так как конкретная мутация может вызывать как ослабление, так и усиление функции гена.

Для устранения трудностей лечения эпилепсий неизвестной этиологии и эпилепсий, невосприимчивых к стандартным противосудорожным препаратам, выявление иммуноопосредованной эпилепсии может оказаться полезным, а раннее назначение иммунотерапии может привести к благоприятным клиническим исходам [181]. Иммунотерапия первой линии включает высокие дозы кортикостероидов (эмпирическое лечение внутривенным введением метилпреднизолона в дозе 1 г в день в течение 3–7 дней), внутривенное введение в дозе 2 г/кг в течение 2-5 дней и плазмообмен (5-10 сеансов через день) [97, 103].

Если через 2-4 недели нет значимого ответа на терапию первой линии, добавление препарата второй линии может улучшить результат. К препаратам второй линии относят ритуксимаб или циклофосфамид [97].

В Индии в рандомизированном контролируемом исследовании показана эффективность трехмесячной пульс-терапии импульсного внутривенного

введения метилпреднизолона у детей с эпилептическими энцефалопатиями, за исключением синдрома Веста. Показано значительное улучшение частоты приступов (снижение судорог >50%), параметров ЭЭГ (улучшение у 45,5%) и показателей оценки социальной зрелости, без серьезных побочных эффектов, связанных со стероидами [117].

## **1.2 НАРУШЕНИЯ РЕЧЕВОГО РАЗВИТИЯ ПРИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯХ, ЭПИЛЕПСИИ**

### **1.2.1 Формирование речи у детей. Этапы речевого развития**

Оценка уровня нервно-психического развития грудных и детей раннего возраста представляет значительные трудности. Конкретно речевому развитию уделяется большее внимание на втором и третьем годах жизни малыша. При этом зачастую осуществляется только оценка понимания обращенной речи и собственно экспрессивной речи,

Описывая онтогенез речевого развития А.Н. Леонтьев (1974) выделил 4 этапа в становлении речи у детей [39]:

- подготовительный – до 1 года;
- преддошкольный этап первоначального овладения языком – от 1 года до 3 лет;
- дошкольный – от 3 до 7 лет;
- школьный – от 7 до 17 лет.

Самое первое проявление речи - крик, плач. Они способствуют развитию дыхательного, голосового и артикуляционного отделов речевого аппарата.

К 2 месяцам интонации при крике становятся разнообразны, появляется гуление - напевное произнесение звуков (гласных и гортанных согласных), и к началу третьего месяца появляется лепет (агу-угу, тя-тя, ба-ба и т.п.). Лепет – это сочетание звуков, неопределенно артикулируемых, он является началом

собственной речи ребенка. С пятого месяца ребенок видит у окружающих артикуляционные движения губ и пытается подражать им. С 6 месяцев ребенок путем подражания произносит отдельные слоги (ма-ма-ма, ба-ба-ба, тя-тя-тя, па-па-па и др.), которые могут характеризоваться как простые звуковые комплексы. На втором полугодии жизни ребенок воспринимает определенные звуко сочетания и связывает их с предметами или действиями (тик-так, дай-дай, бух) [7]. Когда ребенку исполняется 1 год он начинает употреблять уже 3-4 лепетных слова, понимает отдельные слова, соотносит их с конкретными предметами.

В возрасте 1 год 3 месяца словарный запас увеличивается до 6 слов, ребенок понимает простую инструкцию без жеста, а также понимает названия отдельных предметов. В возрасте 1 год 6 месяцев ребенок показывает одну из частей тела, его словарный запас составляет 7-20 слов. В 1 год 8 месяцев ребенок может показать три части тела, использует фразу из двух слов, словарный запас составляет 20 слов. В 2 года словарный запас ребенка составляет минимум 50 слов, он показывает пять частей тела, понимает и правильно выполняет двухэтапную инструкцию, верно использует местоимения я, ты, мне, и уже строит предложения из двух слов [69].

В 2 года 6 месяцев ребенок правильно использует в речи местоимения я, ты, мне; повторяет две цифры в правильной последовательности, имеет понятие «один». Он понимает обозначение действий в разных ситуациях («покажи, где рыбка») и значение предлогов в привычной конкретной ситуации. К 3 годам словарный запас составляет минимум 250 слов, ребенок понимает значение простых предлогов, выполняет задания типа «положи игрушку на стол», «убери туфли в шкаф», употребляет в предложении простые предлоги и союзы «потому что», «если», «когда». Малыш понимает прочитанные короткие рассказы с опорой на картинки и без них.

Восприятие речи у ребенка формируется рано. Выделяют дофонемный период (до 1 года) и период различения фонем (после 1 года).

С трех месяцев отмечается «глазное общение», фиксация взора, слежение за движущейся игрушкой. С 3-6 месяцев ребенок следит за источником звука. С 7 месяцев – узнает голоса окружающих его родных и близких. В 8-9 месяцев – реагирует на свое имя.

После 9 месяцев выполняет элементарные словесные просьбы: «Похлопай в ладоши – ладошки», «Пوماши ручкой – до свидания».

На втором году жизни начинается период различения фонем. Наибольшие сдвиги в развитии фонематического восприятия происходят в 19-20 месяцев.

Этапы речевого развития. Речевое развитие у детей сложный уровневый процесс. Различные факторы влияют и формирование речи у детей: генетические, психологические, культурные, социальные, родительский фактор. Поэтому речь у детей уязвима на всех этапах формирования. Статистика свидетельствует о значительной доле речевых нарушений среди детей – от 7,5% до 20% [Волкова Л.С., 1997; Скворцов И.А., 2003; Заваденко Н.Н., 2012, 2013; Leite R.A., 2014].

Выделяют три этапа в развитии детской речи [69]:

1. Доречевой этап (первый год жизни) – периоды гуления и лепета.
2. Этап первичного освоения языка (дограмматический; второй год жизни).
3. Этап усвоения грамматики (третий год жизни).

### **1.2.2. Этиология нарушения речи**

Расстройства речевого развития является одной из наиболее распространенных проблем психофизического развития детей дошкольного возраста. По итогам Всероссийской диспансеризации 2002 г. от 30,7% до 92,6% детей имеют дефекты речи. При этом более 100 тыс детей имеют незначительные нарушения со стороны письменной речи или звукопроизношения. В последние годы возрастает количество детей, посещающих логопедические группы в детских дошкольных учреждениях.

У детей школьного возраста распространенность нарушений речевого развития встречается в 25% случаев [66, 69]. В зарубежной литературе эти показатели немного ниже – от 3,8 до 15,6 % [88, 136, 177].

М.Е.Хватцев в 2009 г. впервые разделил все причины речевых нарушений на внешние и внутренние. Он выделил органические (анатомо-физиологические, морфологические), функциональные (психогенные), социально-психологические и психоневрологические причины [78].

Имеются эпидемиологические данные о том, что антенатальные и перинатальные факторы вносят свой вклад в развитие речевых нарушений. В этиологии речевых нарушений у детей определенную роль может играть иммунологическая несовместимость крови матери и плода (по резус-фактору, системе АВО и другим антигенам эритроцитов) [53, 62].

По данным Н.П. Шабалова (2002) родовая травма встречается у 47% детей с выраженными речевыми нарушениями. У детей, родившихся в тяжелой асфиксии, сроки проявления первого лепета и первых слов запаздывают на 3-6 месяцев [4].

По мнению О.П. Ковтун и соавторов (2003) к факторам риска по перинатальной патологии и нарушениям речи относят также пожилой или юный возраст роженицы, первые роды, низкий вес и рост матери [34].

По последним данным генетический фактор также начинает занимать лидирующие позиции в этиологии речевых нарушений [37]. Доказана роль гена FOXP2 в усвоении и использовании речевой моторики [17]. К генам, которые могут влиять на речевое развитие, также относятся CNTNAP2 (7q36), ATR2C2 (16q24), CMIP (16q24), SETBP1 (18q12.3), NRXN1 (2p13.3), TM4SF20 (2q36.3), SRPX2 (Xq22.1), KIAA0319 (6p22.2) [50, 157].

Таким образом ведущую роль в формировании речи оказывает течение перинатального периода, генетическая предрасположенность, социальные факторы.

### 1.2.3 Нарушения речи при эпилепсии, эпилептических энцефалопатиях

Одним из наиболее распространённых осложнений эпилепсии являются нарушения речи различного характера. У детей, страдающих эпилептическими приступами различного типа, речевые нарушения также имеют свои особенности. Исследования показали, что среди различных нарушений речи в детском возрасте при данном заболевании отмечаются задержка речевого развития (у 16% детей), нарушения фонетико-фонематического слуха (19%), снижение слухоречевой памяти (13%), общее недоразвитие речи (2%), сенсомоторная афазия (2%), дизартрия, связанная с миоклонией языка (1%) [167].

Нарушения развития речи и эпилепсия могут развиваться одновременно, а могут и отдельно друг от друга. Дисфазия развития, а особенно экспрессивная дисфазия, которая характерна для собственной речи, наиболее чаще встречаются у пациентов с эпилепсией [74]. Дисфазию развития принято связывать с эпилептическим очагом в области нижней лобной доли или в височно-теменной области левого полушария [93].

Структурная патология очага головного мозга, ответственного за речевую функцию, определяет не только тяжесть течения эпилепсии, но и тяжесть речевых нарушений. При локализации эпилептического очага в височной доле доминантного полушария речевые нарушения наиболее выражены [181].

При длительности эпилепсии более 3 лет у детей развиваются амнестико-афатические нарушения, брадилалия и олигофазия. Снижается способность к лексико-грамматическим построениям фразы. Обеднение словарного запаса и синтаксических средств выражения мысли проявляется в олигофазиях. Наиболее тяжелые речевые нарушения – сенсо-моторные афазии. В большинстве случаев для них характерна локализация эпилептического очага в левой височной и лобной областях. Заболевание начинается остро – нарушается понимание речи, экспрессивная речь становится маломодулированной, обедняется [51]. У больных с миоклонической формой эпилепсии в речевых нарушениях на первый план

выступает выраженное нарушение темпа речи, слабость артикуляции, фонации. Речь в зависимости от тяжести течения заболевания, «спотыкающаяся», «прерывистая», голос тихий, дрожащий, затухающий, с носовым оттенком. Характерны заикания.

Миоклонические приступы в сочетании с абсансами оказывают существенное влияние на речевую функции, в речи появляется «разорванность» речевого потока. При купировании приступов речь нормализуется.

Речевые нарушения при синдроме Веста, Леннокса-Гасто сочетаются с общей задержкой в развитии. Затруднение артикуляции, замедление темпа речи, дизартрии, бедность словарного запаса характерна для этих пациентов, при этом диагностировать речевую патологию в таком раннем возрасте затруднительно.

При фокальных формах эпилепсии чаще наблюдается псевдобульбарная дизартрия. При лобной и височной локализации очага - амнестико-афатические нарушения. Экспрессивная речь больных со снижением словарного запаса и синтаксических конструкций. Разборчивость речи несколько снижена, замедлен темп речи.

Заикания в речи встречаются у каждого десятого пациента с эпилепсией. Напрямую зависит от частоты приступов, чем чаще приступы, тем более выражены заикания. В большинстве случаев заикание возникает в 3-4 года [66].

На ЭЭГ у пациентов с эпилепсией, имеющих нарушения речи, выявляется дизритмический тип, низкий индекс и дезорганизация  $\alpha$ -ритма либо его отсутствие, гиперсинхронный тип ЭЭГ, снижение реактивности ЦНС, а также очаговые изменения. При этом изменений на ЭЭГ может и не быть [35, 37, 117]. Отечественными учеными установлено, что выраженность изменений на ЭЭГ не соответствовала уровню общего недоразвития речи (ОНР). В зарубежных исследованиях акцентируется внимание на электрофизиологических изменениях у детей с речевыми нарушениями, особенно доброкачественным эпилептиформным разрядам детства (ДЭРД) [123, 175, 176, 184]. Зарубежные авторы связывают



данные изменения с генетически детерминированном нарушении созревания головного мозга [115].

Показано, что изолированная эпилептиформная активность в 6 раз чаще встречается у детей с речевыми и языковыми нарушениями, чем у нормально развивающихся детей. В диагностике речевых нарушений у детей с эпилептическими приступами и без приступов отмечается важность использования длительного электроэнцефалографического мониторингирования [113].

Среди эпилептических энцефалопатий выделяют два эпилептических синдрома, в клинике которых имеются выраженные речевые нарушения, это СЛК и эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом медленноволнового сна [18].

ESES является ЭЭГ-паттерном, который выявляется у детей 4-5 лет и более старшего возраста. В 70% случаев у этих детей приступы случаются во время ночного сна и имеют фокальный характер. Эпилептиформная активность на ЭЭГ сохраняется на протяжении нескольких месяцев или лет. Кроме нарушения функции речи для этих детей также характерны и когнитивно-поведенческие изменения [50, 166].

При СЛК дебют заболевания может начинаться именно с речевых нарушений. Моторная афазия обычно развивается в возрасте 3-7 лет. После нарушения собственной речи дети перестают понимать и обращенную речь. Это случается внезапно и может прогрессировать постепенно. Эпилептических приступов может вообще не быть. Изменения на ЭЭГ выявляются в 100% случаев, характеризуются выраженной пароксизмальной активностью - часто в виде комплексов спайк—волна, множественных острых волн с преобладанием в височных отделах с одной или двух сторон, обычно асимметричных. В большинстве случаев развиваются когнитивные и поведенческие нарушения, к которым примерно у 80% пациентов присоединяются эпилептические приступы [50, 133].

При первичном осмотре ребенка врач не всегда может оценить в полном объеме речевую функцию ввиду малой длительности приема. В настоящее время для ускоренной диагностики речевых нарушений при различных неврологических заболеваниях используется искусственный интеллект и современные компьютерные программы, которые распознают дефекты в вокальных и языковых данных [59, 90, 182].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика исследуемых групп детей

В исследование включены 175 детей в возрасте от 1 месяца до 6 лет 11 месяцев. Дети распределены на четыре группы: первую группу составили 89 детей с диагнозом эпилептической энцефалопатией. Общее соотношение по полу в первой группе: мальчиков 42 (47,2%), девочек 47 (52,8%). Диагноз установлен согласно существующей международной классификации эпилепсии и эпилептических синдромов (ILAE, 2017, 2022 г.). Вторая группа (группа сравнения) – 32 ребенка того же возраста с диагнозом эпилепсия. Общее соотношение по полу: мальчиков 16 (50,0%), девочек 16 (50,0%). Третья группа (группа сравнения) – 35 детей того же возраста с речевыми нарушениями, без установленного диагноза эпилепсия, не имеющие в анамнезе неспровоцированных приступов. Общее соотношение по полу: мальчиков 30 (85,7%), девочек 5 (14,3%). Четвертая группа (группа сравнения) включала 19 условно здоровых детей того же возраста. Соотношение по полу: мальчиков 11 (57,9%), девочек 8 (42,1%). Дети этой группы не имели приступов, не состояли на диспансерном учете у невролога. Данной группе детей не проводилось МРТ головного мозга (отсутствие показаний для проведения МРТ головного мозга). В таблице 2.1 представлено распределение по полу и возрасту всех пациентов, включенных в исследование.

Таблица 2.1 - Распределение обследованных пациентов по полу и возрасту

Группа	1 мес - 11 мес 29 дней		От 12 мес до 3-х лет		От 37 мес до 7 лет	
	М	Д	М	Д	М	Д
Первая группа (n=89)	14(15,7%)	6 (6,7%)	19(21,3%)	15(16,85)	9 (10,1%)	26(29,2%)

Группа	1 мес - 11 мес 29 дней		От 12 мес до 3-х лет		От 37 мес до 7 лет	
	М	Д	М	Д	М	Д
Вторая группа (n=32)	2 (6,2%)	1 (3,1%)	3 (9,4%)	3(9,4%)	11(34,4%)	12(37,5%)
Третья группа (n=35)	0	0	6(17,1%)	2(5,7%)	24(68,6%)	3(8,6%)
Четвертая группа (n=19)	6(31,6%)	3(15,8%)	4 (21,0%)	3 (15,8%)	1 (5,3%)	2 (10,5%)
Всего (n=175)	22 (12,6%)	10 (5,7%)	32 (18,3%)	23 (13,1%)	45 (25,7%)	43 (24,6%)

Примечание: М – мальчики, Д – девочки, n – общее количество наблюдений

## 2.2 Методы клинико-анамнестического обследования

Анамнестические данные включали сведения по течению беременности и родов у матерей детей всех групп исследования, а также данные роста, веса при рождении, результаты бальной оценке по шкале Апгар, течение периода новорожденности, историю психомоторного развития ребенка, изучался характер и особенности течения приступов у детей первой и второй групп, проводилась интерпретация результатов генетического обследования у детей первой группы. Всем пациентам осуществлена оценка соматического и неврологического статусов (с включением оценки малых аномалий развития), артикуляционного праксиса, фонематического восприятия, игровой деятельности, экспрессивной речи, импрессивной речи.

Полученные результаты вносились в разработанную базу данных таблицы Microsoft Excel. Вносились анамнестические данные, результаты клинического осмотра, анализа медицинской документации, данные инструментального обследования (нейровизуализация, ЭЭГ), биохимический анализ крови,

содержание в крови витамина D, результаты консультативного заключения осмотра врача-офтальмолога, логопеда. Клинико-неврологическое обследование проводилось по общепринятой методике [21].

## **2.3 Методы инструментального обследования**

Основными методами инструментального исследования являлись рутинная электроэнцефалография, у части больных проводился видео-ЭЭГ-мониторинг с записью дневного сна (4 часа) или ночного сна (12 часов), магнитно-резонансная томография.

### ***2.3.1 Методика оценки биоэлектрической активности головного мозга***

Всем детям проводилось электроэнцефалографическое исследование головного мозга. Запись осуществлялась на аппарате энцефалограф-анализатор «Мицар ЭЭГ-10/70-201». У детей для лучшей фиксации электродов использовались шлемы. Применялась система наложения электродов 10–20. Проводились нагрузочные пробы: фотостимуляция с частотой 3–27 Гц; пробы на закрывание и открывание глаз, гипервентиляция в течение трех минут. Видео-ЭЭГ-мониторирование осуществлялось на энцефалографе «Нейрон-Спектр-СМ».

Анализ полученных записей осуществлялся в моно- и биполярных отведениях. Показатели электроэнцефалографического исследования сопоставлялись с данными клинико-инструментальными данными.

### ***2.3.2 Методы нейровизуализационного исследования***

Для проведения МРТ головного мозга использовался магнитно-резонансный томограф SignaHDx (GE) с индукцией магнитного поля 1.5 Тесла. При проведении использовался режим эппротокола. Срезы осуществлялись в коронарной, аксиальной и сагиттальной плоскостях, толщина среза составляла 1,0 мм. Использовались режимы T1, T2, flair, dwi [60, 61, 99, 127].

## **2.4 Методики оценки речи**

### ***2.4.1. Методика оценки артикуляционного праксиса***

Артикуляционный праксис оценивался по методике Е.Ф. Архиповой, Л.В. Лопатиной и Г.В. Дедюхиной.

Задания, которые применялись при оценке: попросить ребенка улыбнуться, вытянуть губы вперед как уточка, широко высунуть язык на нижнюю губу, показать только кончик языка, упражнение «качели» (задевание языком поочередно верхней и нижней губы), упражнение маятник (задевание поочередно языком левого и правого углов рта), цокание языком, упражнение «чашечка» (широко открыть, потянуться кончиком языка к верхним зубам но не касаться их, максимально стараться удерживать в таком положении) и упражнение «горка» (методика противоположная упражнению чашечка)

### ***2.4.2 Методика оценки фонематического восприятия***

Оценка фонематического восприятия проводилась по методике Филичевой Т.Б., Тумановой Т.В., Чиркиной Г.В.

Детям предложен следующий комплекс заданий.

1. Применялись задания на узнавание звуков, слогов и слов (врач задавал необходимый звук, затем произносил различные звуки, а ребенок должен хлопнуть в ладоши, как только услышит нужный звук, по аналогии со слогами и словами).

2. Врач произносит пару слов: одно в правильной формулировке, другое с ошибкой; и ребенок определяет правильный и ошибочный варианты. Например «санки – шанки».

3. Врач произносит слова, ребенок должен озвучить первый звук данного слова

4. Врач произносит слова, ребенок должен назвать все звуки по порядку.

5. Ребенку показывают картинки с изображением слов близких по звуковому составу, ребенок должен показать, где картинка с каждым словом (например коза и коса).

### ***2.4.3 Методика оценки импрессивной речи***

Оценка уровня развития импрессивной речи проводилась по методике Жуковой Н.С.

1. Нулевой уровень понимания речи. Нет никакой реакции на обращенную речь, при этом слух сохранен. Может реагировать на интонацию поощрения или запрета.

2. Ситуативный уровень сформированности понимания речи. Ребенок понимает речь бытового уровня, выделяет родственников, может показать части тела.

3. Номинативный уровень. Ребенок знает и понимает речь, в которой используются названия предметов, но не может понять действий (например: плывет, летит и т.п.), также не понимает вопросов косвенных падежей.

4. Предикативный уровень развития понимания речи. Ребенок понимает действия, вопросы косвенных падежей, значение многих предлогов, но не различает грамматических форм слов.

5. Расчлененный уровень развития понимания речи. Ребенок различает изменения значений слов при использовании приставок, суффиксов и т.п.

### ***2.4.4 Методика оценки экспрессивной речи***

Речевое тестирование происходило при помощи приложения из 11 тестов для оценки речевых навыков КОРАБЛИК (Клиническая оценка развития базовых лингвистических компетенций).

Для обследования использовались предметные картинки, представленные в диагностических альбомах О. Е. Грибовой, Т. П. Бессоновой и О. Б. Иншаковой.

#### ***2.4.5 Методика оценки связной речи***

Оценка связной речи проводилась по методике Глухова В.П. Оценка фразовой осуществлялась во время диалога и игры с ребенком. Ребенка просили рассказать, что он видит на картинке, пересказать текст, составить рассказ по картинке.

#### ***2.4.6 Методика оценки навыка словообразования***

Оценка навыка словообразования проводилась по методике З.А. Репиной. Использовались картинки с изображением предметов в двух состояниях - больших и маленьких и ребенок должен составить слова с использованием уменьшительно-ласкательных суффиксов. Ребенку показывали изображения различных животных, задача состояла в том, чтобы ребенок назвал детенышей этих животных.

### **2.5 Лабораторные методы обследования**

У всех детей проводился забор венозной крови утром натощак в соответствии с утвержденными Министерством здравоохранения Российской Федерации инструкциями. Оценивался уровень АЛТ, АСТ (ультрафиолетовый кинетический тест) у всех детей, у большинства пациентов также определялся уровень глюкозы (ферментативный ультрафиолетовый метод), мочевины (ультрафиолетовый кинетический тест), креатинина (кинетический метод), щелочной фосфатазы (кинетический колориметрический метод), кальция (колориметрический фотометрический метод), натрия (метод ионселективных электродов), хлора (метод ионселективных электродов), калия, (метод ионселективных электродов), альфа-амилазы (кинетический колориметрический метод) и холестерина (кинетический колориметрический метод). По показаниям проводился забор венозной крови на определение уровня магния (колориметрический фотометрический метод), фосфора (метод колориметрии с молибдатом аммония) и 25-гидрокси-витамина D (метод высокоэффективной



жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием).

## **2.6 Методы статистической обработки результатов**

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы Jamovi 2.3.21. Описание количественные данные представлено в виде средневывборочного значения, стандартного отклонения и 95% доверительного интервала в виде  $M \pm \sigma$  (95% ДИ) в случае принятия гипотезы о нормальности распределения. Для сравнения независимых выборок применялся критерий Крускала-Уоллиса и попарные сравнения Двасса-Стила-Кричлоу-Флигнера. Теснота связи оценивалась по коэффициенту корреляции Спирмена. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах. Сравнения групп по качественным признакам проводились с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона или точному критерию Фишера (если минимальное предполагаемое число меньше 10). При апостериорных сравнениях вводилась поправка Бонферони. Сила связи между номинальными переменными оценивалась с помощью V Крамера. Для бинарных признаков вычисляли отношение шансов и 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ). При уровне  $p < 0,05$  результаты считали статистически значимыми.

## **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ**

### **3.1 Результаты клинико-анамнестических данных**

#### **3.1.1 Общая характеристика групп**

Первую группу исследования составили 89 детей с эпилептической энцефалопатией. Распределение по полу: мальчики - 42 (47,2%), девочки - 47 (52,8%). Среди них в возрасте от 1 до 11 месяцев 29 дней – 20 (22,5%), от 12 месяцев до 3-х лет – 34 (38,2%), от 4-х лет до 7 лет – 35 (39,3%).

Распределение по возрасту в группах сравнения: группа вторая – в возрасте от 1 до 11 месяцев 29 дней – 3 (9,4%) пациента, от 12 месяцев до 3-х лет – 6 (18,8%) пациентов, от 4-х лет до 7 лет – 23 (71,9%) пациента. В третьей группе в возрасте от 12 месяцев до 3-х лет – 8 (22,9%) пациентов, от 4-х лет до 7 лет – 27 (77,1%). В четвертой группе в возрасте от 1 до 11 месяцев 29 дней – 9 (47,4%) пациентов, от 12 месяцев до 3-х лет – 7 (36,8%) пациентов, от 4-х лет до 7 лет – 3 (15,8%) пациента. Обнаружены различия высокого уровня статистической значимости в распределении детей по возрасту ( $p < 0,001$ ).

В группах сравнения распределение по полу следующее: вторая группа – дети с речевыми нарушениями при эпилепсии – 32 пациента. Мальчиков - 16 (50%), девочек - 16 (50%). Третья группа - дети без приступов с речевыми нарушениями: мальчиков - 30 (85,7%), девочек - 5 (14,3%). Четвертая группа – условно здоровые дети: мальчиков - 11 (57,9%), девочек - 8 (42,1%). Коэффициент  $p = 0,002$ . На рисунке 3.1 представлено наглядное распределение пациентов по возрасту и полу.

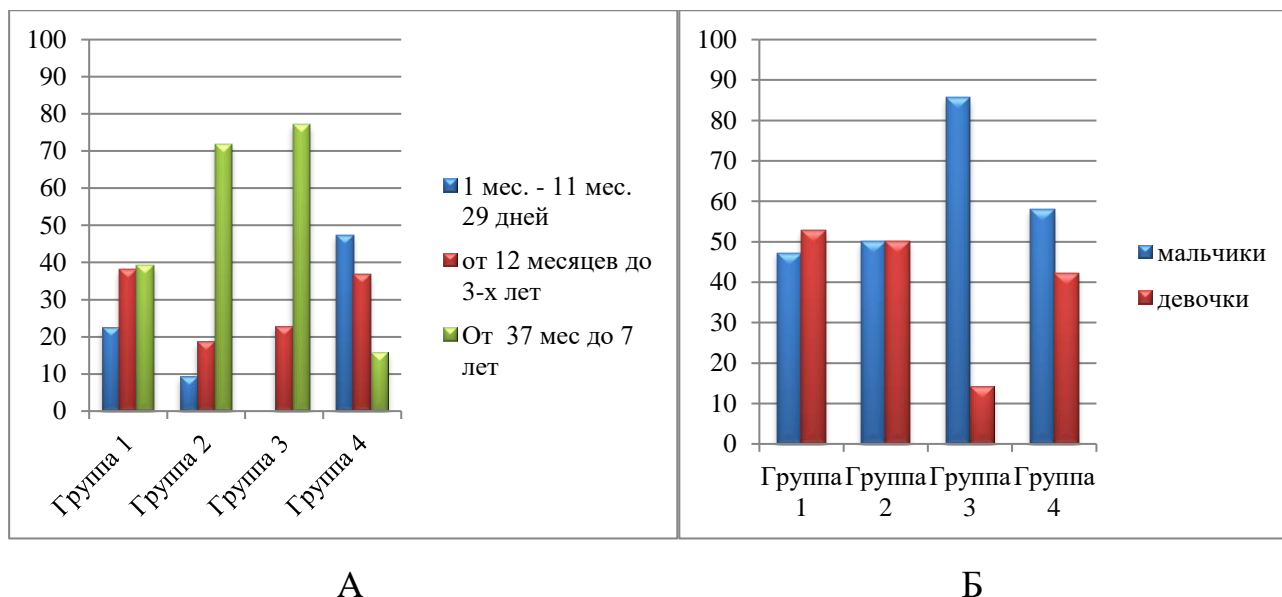


Рисунок 3.1: А – распределение детей по возрасту, Б - распределение детей по полу.

Таким образом, в возрастной категории первого года жизни преобладают мальчики с соотношением 2,2:1, в остальных возрастных категориях распределение по полу примерно одинаковое. Явное количество мальчиков преобладает в третьей группе сравнения в возрастной категории от 37 месяцев до 7 лет. Половина выборки данного исследования приходится именно на эту возрастную категорию.

У детей с эпилептическими энцефалопатиями самым частый вариант оказался синдром инфантильных спазмов (синдром Веста) – 44 пациента (49,4%), затем синдром Леннокса-Гасто – 10 пациентов (11,2%) и на третьем месте ранняя младенческая эволюционная и эпилептическая энцефалопатия с началом до 3-х месяцев – 8 пациентов (9,0%). 6 пациентов (6,7%) наблюдались с синдромом Драве, 5 пациентов (5,6%) из группы этиологически специфических эпилептических синдромов, 3 (3,4%) пациента с синдромом Отахара, 3 (3,4%) пациента с ранней эпилептической энцефалопатией, 3 (3,4%) пациента с синдромом Ландау-Клеффнера, 1 (1,1%) пациент с синдромом электрического эпилептического статуса медленного сна. 1 пациент с генерализованной

эпилепсией с фебрильными судорогами плюс, 1 (1,1%) пациент с эпилепсией младенчества с мигрирующими фокальными приступами, 1 (1,1%) пациент с ранней миоклонической энцефалопатией, 1 (1,1%) пациент с синдромом Штурге-Вебера и 2 (2,2%) пациента с синдромом Дузе объединены в группу «другие редкие формы» в виду малого количества в общей группе.

Распределение детей по полу внутри первой группы в зависимости от типа эпилептической энцефалопатии представлено в таблице 3.1. Статистически достоверные различия по полу не обнаружены ( $p=0,118$ ). Среди пациентов с синдромом инфантильных спазмов значимо преобладают мальчики – 28 (63,6%), девочек – 16 (36,4%) ( $p=0,002$ ),  $V$  Крамера=0,326 показывает, что связь между полом и наличием этого синдрома средней силы. Отношение шансов показывает, что шанс встретить девочку среди тех, у кого этот синдром в  $1/0,258=3,88$  раза меньше, чем мальчика.

Таблица 3.1 - Распределение пациентов с различными типами эпилептических энцефалопатий по полу

Тип эпилептической энцефалопатии (количество выборки)	мальчики	девочки
Синдром инфантильных спазмов (n=44)	28 (63,6%)	16 (36,4%)
Синдром Леннокса-Гасто (n=10)	4 (40,0%)	6 (60,0%)
Ранняя младенческая эволюционная и эпилептическая энцефалопатия с началом до 3-х месяцев (n=8)	3 (37,5%)	5 (62,5%)
Синдром Драве (n=6)	1 (16,7%)	5 (83,3%)
Этиологически специфические эпилептические синдромы (n=5)	2 (40,0%)	3 (60,0%)
Синдром Отахара (n=3)	0 (0,0%)	3 (100%)
Ранняя эпилептическая энцефалопатия (РЭЭ) (n=3)	2 (66,7%)	1 (33,3%)

Тип эпилептической энцефалопатии (количество выборки)	мальчики	девочки
СЛК (n=3)	1 (33,3%)	2 (66,7%)
Синдром электрического эпилептического статуса медленного сна (ESES) (n=1)	0(0,0%)	1 (100%)
Другие редкие формы (n=6)	1 (16,7%)	5 (83,3%)
Всего (n=89)	42 (47,2%)	47 (52,8%)

Средний возраст детей первой группы на момент исследования составил 33,48 месяцев  $\pm$  23,45 (28,54; 38,42), второй группы - 49,09 месяцев  $\pm$  22,61 (40,94; 57,25), третьей группы - 50,71 месяцев  $\pm$  14,6 (45,70; 55,73), четвертой группы - 20,58 месяцев  $\pm$  22,27 (9,84; 1,32). На рисунке 3.2 представлен график среднего возраста детей на момент исследования.

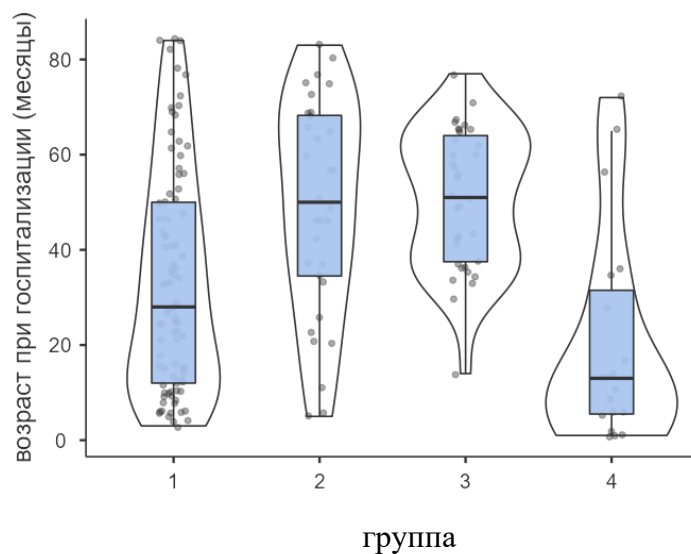


Рисунок 3.2 - Средний возраст пациентов на момент исследования

### 3.1.2 Данные анализа анамнеза жизни, заболевания

В группе детей с ЭЭ у матерей 72 пациентов (80,9%) отмечалось осложненное течение беременности: в 23 (25,8%) случаях из группы

эпилептических энцефалопатий наблюдался токсикоз на ранних сроках беременности, в 8 случаях (9,0%) – обострение хронических заболеваний на раннем сроке беременности, в 20 случаях (22,5%) – угроза прерывания беременности на ранних сроках, в 3 случаях (3,4%) – гестоз, угроза прерывания беременности на поздних сроках в 7 случаях (7,9%), в 3 случаях (3,4%) – перенесена во время беременности ковид-инфекция, в 22 случаях (24,7%) – анемия, в 7 случаях (7,9%) – отеки, в 7 случаях (7,9%) – преэклампсия, в 13 случаях (14,6%) течение беременности на фоне внутриутробной инфекции (ВУИ), в 4 случаях (4,5%) – на фоне гестационного сахарного диабета (ГСД), в 9 случаях (10,1%) – фоне острой респираторной инфекции (ОРВИ), в 3 случаях (3,4%) – на фоне курения, в 1 случае (1,1%) – на фоне интоксикации героином. В таблице 3.2 представлено течение беременности у матерей детей с эпилептическими энцефалопатиями.

Таблица 3.2 - Течение беременности у матерей детей с эпилептическими энцефалопатиями

Вариант течения беременности	Синдром инфантильных спазмов (n=44)	Синдром Леннокса-Гасто (n=10)	Ранняя младенческая эволюционная и эпилептическая энцефалопатия с началом до 3-х месяцев (n=8)	Синдром Драве (n=6)	Этиологически специфические эпилептические синдромы (n=5)	Синдром Отахара (n=3)	РЭЭ (n=3)	ESES) (n=1)	СЛК (n=3)	Другие редкие формы (n=6)	p
Токсикоз на ранних сроках	10 (22,7%)	3 (30,0%)	4 (50,0%)	1 (16,7%)	3 (60,0%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	0	0	0	0,374
Обострение хронических заболеваний на раннем сроке беременности	4 (9,1%)	1 (10,0%)	1 (12,5%)	1 (16,7%)	0	0	0	0	1 (33,3%)	0	0,874
Токсикоз на поздних сроках (гестоз)	0	1 (10,0%)	1 (12,5%)	0	0	0	0	0	0	1 (16,7%)	0,445
Угроза прерывания на ранних сроках	9 (20,5%)	2 (20,0%)	2 (25,0%)	2 (33,3%)	1 (20,0%)	0	2 (66,7%)	0	1 (33,3%)	1 (16,7%)	0,795

Продолжение таблицы 3.2

Вариант течения беременности	Синдром инфантильных спазмов (n=44)	Синдром Леннокса-Гасто (n=10)	Ранняя младенческая эволюционная и эпилептическая энцефалопатия с началом до 3-х месяцев (n=8)	Синдром Драве (n=6)	Этиологически специфические эпилептические синдромы (n=5)	Синдром Отахара (n=3)	РЭЭ (n=3)	ESES (n=1)	СЛК (n=3)	Другие редкие формы (n=6)	p
Угроза прерывания беременности на поздних сроках	3 (6,8%)	2 (20,0%)	0	0	0	0	1 (33,3%)	0	0	1 (16,7%)	0,570
COVID-инфекция	2 (4,5%)	0	1 (12,5%)	0	0	0	0	0	0	0	0,940
Анемия	14 (31,8%)	1 (10,0%)	2 (25,0%)	0	1 (20,0%)	2 (66,7%)	2 (66,7%)	0	0	0	0,148
Отеки	5 (11,4%)	1 (10,0%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (16,7%)	0,916
Преэклампсия	5 (11,4%)	1 (10,0%)	0	0	0	1 (33,3%)	0	0	0	0	0,717



Продолжение таблицы 3.2

Вариант течения беременности	Синдром инфантильных спазмов (n=44)	Синдром Леннокса-Гасто (n=10)	Ранняя младенческая эволюционная и эпилептическая энцефалопатия с началом до 3-х месяцев (n=8)	Синдром Драве (n=6)	Этиологически специфические эпилептические синдромы (n=5)	Синдром Отахара (n=3)		РЭЭ (n=3)	ESES) (n=1)	СЛК (n=3)	Другие редкие формы (n=6)	p
На фоне ВУИ	9 (20,5%)	1 (10,0%)	1 (12,5%)	0	1 (20,0%)	0		0	0	1 (33,3 %)	0	0,778
ГСД	3 (6,8%)	0	0	0	0	0		0	0	0	1 (16,7%)	0,879
ОРВИ	4 (9,1%)	3 (30,0%)	0	0	1 (20,0%)	1 (33,3%)		0	0	0	0	0,371
Курение	1 (2,3%)	0	0	1 (16,7% )	0	0		0	0	1 (33,3 %)	0	0,165
На фоне интоксикации героином	1 (2,3%)	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0,999

Продолжение таблицы 3.2

Вариант течения беременности	Синдром инфантильных спазмов (n=44)	Синдром Леннокса-Гасто (n=10)	Ранняя младенческая эволюционная и эпилептическая энцефалопатия с началом до 3-х месяцев (n=8)	Синдром Драве (n=6)	Этиологически специфические эпилептические синдромы (n=5)	Синдром Отахара (n=3)	РЭЭ (n=3)	ESES) (n=1)	СЛК (n=3)	Другие редкие формы (n=6)	p
На фоне гипотиреоза	0	1 (10,0%)	1 (12,5%)	0	0	0	0	0	0	0	0,514
На фоне гепатита С	1 (2,3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,999
На фоне патологической прибавке в весе	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33,3 %)	0	<0,001
Примечание: ВУИ – внутриутробная инфекция, ГСД – гестационный сахарный диабет, ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция, РЭЭ – ранняя эпилептическая энцефалопатия, СЛК – синдром Ландау-Клеффнера											

В таблице 3.3 представлены данные по течению беременности матерей у всех обследованных пациентов. Во второй группе осложненное течение беременности наблюдалось в 7 случаях (21,9%), в третьей группе – в 7 случаях (20,0%), в четвертой группе – в 10 случаях (52,6%). Самые частые варианты осложнений беременности оказались анемия (37 случаев), токсикоз на ранних сроках беременности (44 случая), угроза прерывания беременности на ранних сроках (37 случаев), течение беременности на фоне ОРВИ (21 случай). Отсутствуют достоверные различия по течению беременности ( $p>0,05$ ).

Таблица 3.3 - Течение беременности у матерей детей всех групп

Течение беременности	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Четвертая группа	p
Токсикоз на ранних сроках	23 (25,8%)	12 (37,5%)	6 (17,1%)	3 (15,8%)	0,191
Обострение хронических заболеваний на раннем сроке беременности	8 (9,0%)	0	2 (5,7%)	1 (5,3%)	0,179
Токсикоз на поздних сроках (гестоз)	3 (3,4%)	0	2 (5,7%)	1 (5,3%)	0,628
Угроза прерывания на ранних сроках	20 (22,5%)	8 (25,0%)	8 (22,9%)	1 (5,3%)	0,338
Угроза прерывания беременности на поздних сроках	7 (7,9%)	6 (18,8%)	7 (20,0%)	0	0,056
COVID-инфекция	3 (3,4%)	0	0	0	0,480
Анемия	22 (24,7%)	7 (21,9%)	5 (14,3%)	3 (15,8%)	0,495
Отеки	7 (7,9%)	1 (3,1%)	1 (2,9%)	0	0,229
Преэклампсия	7 (7,9%)	2 (6,3%)	3 (8,6%)	1 (5,3%)	0,966
На фоне ВУИ	13 (14,6%)	3 (9,4%)	1 (2,9%)	2 (10,5%)	0,452

Продолжение таблицы 3.3

Течение беременности	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Четвертая группа	p
ГСД	4 (4,5%)	1 (3,1%)	0	2 (10,5%)	0,306
ОРВИ	9 (10,1%)	5 (15,6%)	6 (17,1%)	1 (5,6%)	0,351
Курение	3 (3,4%)	1 (3,1%)	1 (2,9%)	0	0,857
На фоне интоксикации героином	1 (1,1%)	0	0	0	0,846
На фоне гипотиреоза	2 (2,2%)	0	0	0	0,650
На фоне гепатита С	1 (1,1%)	0	0	0	0,846
На фоне патологической прибавке в весе	1 (1,1%)	0	0	0	0,846

Примечание: ВУИ – внутриутробная инфекция, ГСД – гестационный сахарный диабет, ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция, p – статистический уровень значимости.

Средние значения показателей массы тела ребенка при рождении, роста при рождении, показателей оценки состояния по шкале Апгар (на 1 минуте и на 5 минуте), срока гестации на момент родов представлены в таблице 3.4 и на рисунке 3.3. В целом показатели находятся в диапазоне нормальных значений, за исключением балла по шкале Апгар на 1 минуте у детей первой группы с эпилептическими энцефалопатиями ( $6,54 \pm 2,12$ ; 6,09; 6,99). Высокий уровень статистической значимости выявлен между показаниями гестационного срока родов и эпилептическими энцефалопатиями ( $p < 0,001$ ).

Таблица 3.4 - Средние показатели срока гестации, веса при рождении, роста при рождении, показателей по шкале Апгар у обследованных детей

Показатель	Группа (n)	Среднее	95% ДИ		SD	Критерий Шапиро-Уилка		Процентили		
			Нижний	Верхний		W	P	25 <sup>th</sup>	50 <sup>th</sup>	75 <sup>th</sup>
Срок гестации на момент родов	1-я (89)	37,87	37,18	38,55	3,25	0,745	<0,001	38,00	39,00	40,00
	2-я (32)	38,81	38,10	39,52	1,97	0,733	<0,001	39,00	39,00	40,00
	3-я (35)	38,86	38,16	39,55	2,03	0,820	<0,001	38,5	39,0	40,00
	4-я (19)	39,16	38,57	39,74	1,21	0,711	<0,001	39,0	40,00	40,00
Вес при рождении	1-я (89)	3074,75	2918,83	3230,67	740,17	0,959	0,006	2640,0	3210,0	3500,0
	2-я (32)	3310,16	3134,52	3485,80	487,16	0,960	0,282	3072,25	3335,0	3550,0
	3-я (35)	3387,20	3193,92	3580,48	562,67	0,980	0,746	3090,0	3420,0	3820,0
	4-я (19)	3233,68	3010,40	3456,97	463,26	0,840	0,005	3190,0	3300,0	3465,0
Рост при рождении	1-я (89)	50,10	49,11	51,09	4,71	0,884	<0,001	49,0	51,0	53,0
	2-я (32)	51,44	50,33	52,54	3,06	0,825	<0,001	50,0	51,0	52,0
	3-я (35)	51,80	51,11	52,49	2,01	0,952	0,127	50,5	51,0	53,0
	4-я (19)	51,68	50,88	52,49	1,66	0,918	0,104	50,5	52,0	52,0
Оценка по шкале Апгар 2	1-я (89)	6,54	6,09	6,99	2,12	0,797	<0,001	6,0	7,0	8,0
	2-я (32)	7,59	7,25	7,93	0,94	0,864	<0,001	7,0	8,0	8,0
	3-я (35)	7,46	7,20	7,71	0,74	0,811	<0,001	7,0	8,0	8,0
	4-я (19)	7,84	7,60	8,08	0,50	0,674	<0,001	8,0	8,0	8,0

Продолжение таблицы 3.4

Показатель	Группа (n)	Среднее	95% ДИ		SD	Критерий Шапиро-Уилка		Процентили		
			Нижняя	Верхний		W	P	25th	50th	75th
Оценка по шкале Апгар 2	1-я (89)	7,71	7,38	8,04	1,56	0,798	<0,001	7,0	8,0	9,0
	2-я (32)	8,44	8,10	8,78	0,94	0,896	0,005	8,0	8,0	9,0
	3-я (35)	8,31	8,08	8,55	0,67	0,818	<0,001	8,0	8,0	9,0
	4-я (19)	8,89	8,67	9,12	0,45	0,626	<0,001	9,0	9,0	9,0

Примечание: SD – стандартное отклонение.

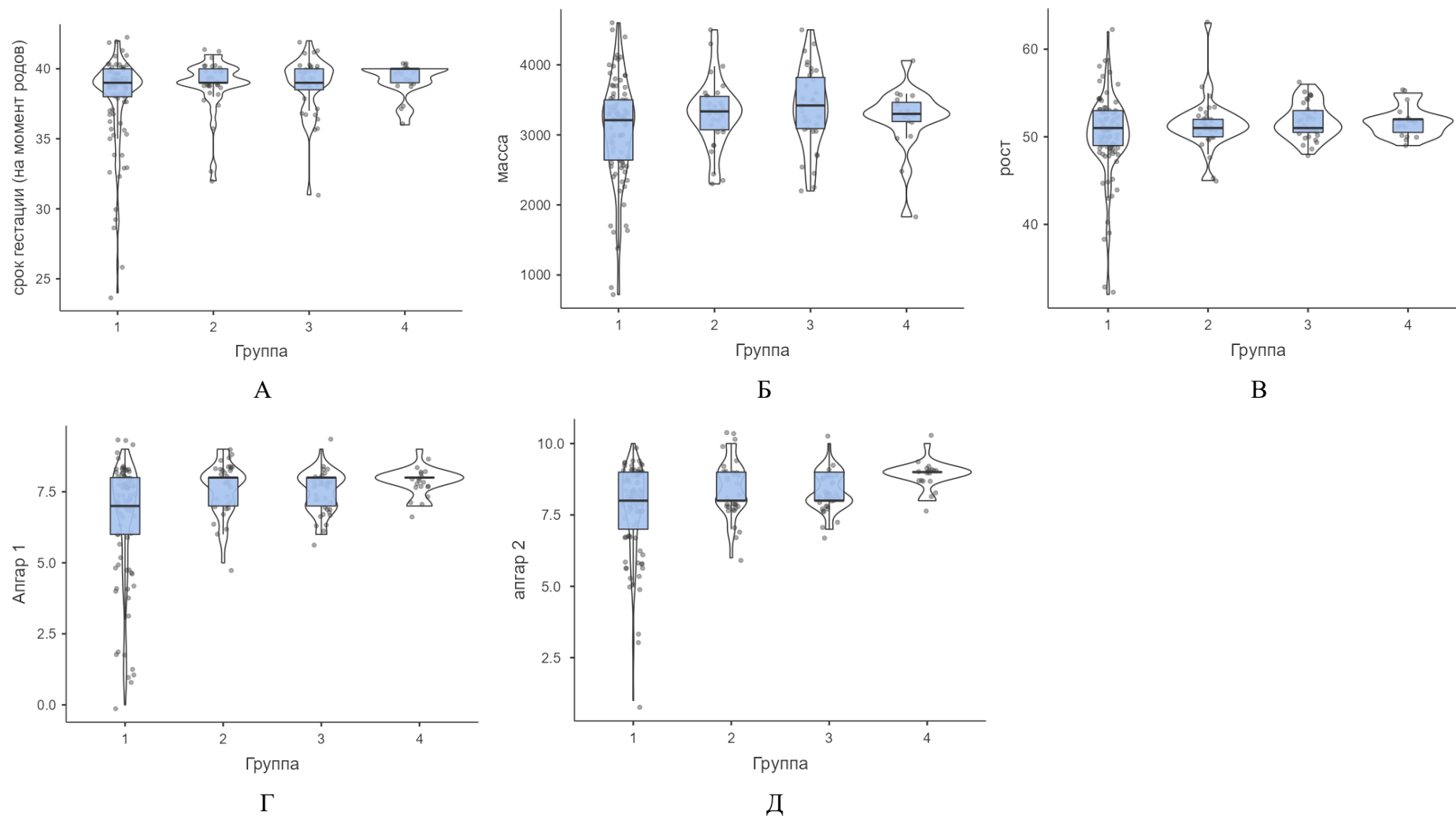


Рисунок 3.3: А – средние показатели срока гестации матерей обследованных детей, Б - средние показатели массы тела при рождении у обследованных детей, В - средние показатели длины тела при рождении у обследованных детей, Г - средние показатели оценки по шкале Апгар на 1 минуте рождения у обследованных детей, Д - средние показатели оценки по шкале Апгар на 5 минуте рождения у обследованных детей

В первой группе физиологическое течение родов наблюдалось в 40,4% случаев, у 59,6% роды протекали с осложнениями: тазовое предлежание плода наблюдалось в 2-х случаях (2,2%), вакуум-экстракция - в 4 случаях (4,5%), мекониальные воды - в 7 случаях (7,9%), повышение артериального давления (АД) - в 2 случаях (2,2%), отслойка плаценты - в 7 случаях (7,9%), длительный безводный промежуток - в 2 случаях (2,2%), гипоксия во время родов - в 12 случаях (13,5%), стимуляция родов - в 6 случаях (6,7%), выдавливание - в 2 случаях (2,2%), маловодие - в 4 случаях (4,5%), преждевременное излитие околоплодных вод - в 3 случаях (3,4%), асфиксия - в 4 случаях (4,5%), слабость родовой деятельности - в 3 случаях (3,4%), многоводие - в 1 случае (1,1%), преждевременные роды - в 7 случаях (7,9%).

Распределение особенностей течения родов у матерей детей с различными вариантами эпилептических энцефалопатий представлено в таблице 3.5. Достоверной связи по течению периода родов у матерей и различными вариантами эпилептических энцефалопатий не выявлено,  $p > 0,05$ .



Таблица 3.5 - Течение родов у матерей детей с эпилептическими энцефалопатиями

[illegible]

Продолжение таблицы 3.5

Вариант течения периода родов	Синдром инфантильных спазмов (n=44)	Синдром Леннокса-Гасто (n=10)	Ранняя младенческая эволюционная и эпилептическая энцефалопатия с началом до 3-х месяцев (n=8)	Синдром Драве (n=6)	Этиологически специфические эпилептические синдромы (n=5)	Синдром Отахара (n=3)	РЭЭ (n=3)	ESES) (n=1)	СЛК (n=3)	Другие редкие формы (n=6)	p
Отслойка плаценты	5 (11,4%)	0	0	1 (16,7%)	0	0	1 (33,3%)	0	0	0	0,622
Большой безводный промежуток	2 (4,5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,990
Гипоксия во время родов	8 (18,2%)	1 (10,0%)	1 (12,5%)	1 (16,7%)	0	0	0	0	1 (33,3%)	0	0,850
Стимуляция родов	2 (4,5%)	0	2 (25,0%)	0	0	0	0	0	1 (33,3%)	1 (16,7%)	0,281

Продолжение таблицы 3.5

Вариант течения периода родов	Синдром инфантильных спазмов (n=44)	Синдром Леннокса-Гасто (n=10)	Ранняя младенческая эволюционная и эпилептическая энцефалопатия с началом до 3-х месяцев (n=8)	Синдром Драве (n=6)	Этиологически специфические эпилептические синдромы (n=5)	Синдром Отахара (n=3)	РЭЭ (n=3)	ESES) (n=1)	СЛК (n=3)	Другие редкие формы (n=6)	p
Выдавливание во время родов	1 (2,3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16,7%)	0,681
Преждевременное излитие околоплодных вод	2 (4,5%)	1 (10,0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0,973
Маловодие	3 (6,8%)	0	0	0	1 (20,0%)	0	0	0	0	0	0,813
Многоводие	0	0	0	1 (16,7%)	0	0	0	0	0	0	0,123

Продолжение таблицы 3.5

Вариант течения периода родов	Синдром инфантильных спазмов (n=44)	Синдром Леннокса-Гасто (n=10)	Ранняя младенческая эволюционная и эпилептическая энцефалопатия с началом до 3-х месяцев (n=8)	Синдром Драве (n=6)	Этиологически специфические эпилептические синдромы (n=5)	Синдром Отахара (n=3)	РЭЭ (n=3)	ESES) (n=1)	СЛК (n=3)	Другие редкие формы (n=6)	p
Асфиксия	4 (9,1%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,892
Образование кефалогематомы	1 (2,3%)	1 (10,0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0,939
Хореоамнионит	1 (2,3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,999
Слабость родовой деятельности	1 (2,3%)	1 (10,0%)	1 (12,5%)	0	0	0	0	0	0	0	0,875
Преждевременные роды	5 (11,4%)	1 (10,0%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (16,7%)	0,916

В группах сравнения течение родов распределилось следующим образом: во второй группе физиологическое течение родов отмечалось у 17 (53,1%) матерей, в третьей группе – у 19 (54,3%) матерей, в четвертой группе – у 13 (68,4%) матерей. Более подробно информация по течению родов у матерей детей всех групп сравнения представлена в таблице 3.6. При этом достоверной связи как в целом по течению родов, так и отдельно по различным отклонениям не выявлено ( $p>0,05$ ).

Таблица 3.6 - Течение родов у всех обследованных групп

Вариант течения периода родов	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Четвертая группа	p
Тазовое предлежание	2 (2,2%)	0	0	0	0,480
Использование вакуум-экстракции во время родов	4 (4,5%)	0	1 (2,9%)	0	0,584
Отхождение мекониальных вод	7 (7,9%)	0	1 (2,9%)	0	0,268
Кровотечения во время родов	1 (1,1%)	0	0	0	0,846
Повышение АД	2 (2,2%)	0	2 (5,7%)	0	0,338
Отслойка плаценты	7 (7,9%)	1 (3,1%)	1 (2,9%)	0	0,524
Большой безводный промежуток	2 (2,2%)	0	0	0	0,650
Гипоксия во время родов	12 (13,5%)	3 (9,4%)	3 (8,6%)	0	0,418
Стимуляция родов	6 (6,7%)	1 (3,1)	6 (17,1%)	0	0,078
Выдавливание во время родов	2 (2,2%)	0	0	0	0,480

Вариант течения периода родов	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Четвертая группа	p
Преждевременное излитие околоплодных вод	3 (3,4%)	0	0	1 (5,3%)	0,448
Маловодие	4 (4,5%)	0	0	1 (5,3%)	0,408
Многоводие	1 (1,1%)	0	0	0	0,650
Асфиксия	4 (4,5%)	0	1 (2,9%)	0	0,584
Образование кефалогематомы	2 (2,2%)	0	0	1 (5,3%)	0,419
Хореоамнионит	1 (1,1%)	0	0	0	0,846
Слабость родовой деятельности	3 (3,4%)	0	1 (2,9%)	1 (5,3%)	0,702
Преждевременные роды	7 (7,9%)	1 (3,1%)	1 (2,9%)	3(15,8%)	0,241
Травма (перелом ключицы)	0	0	1 (2,9%)	0	0,211

У 61 (68,5%) пациента с эпилептической энцефалопатией установлена инвалидность. На рисунке 3.4 продемонстрировано распределение детей с различными вариантами эпилептических энцефалопатий по наличию инвалидности.

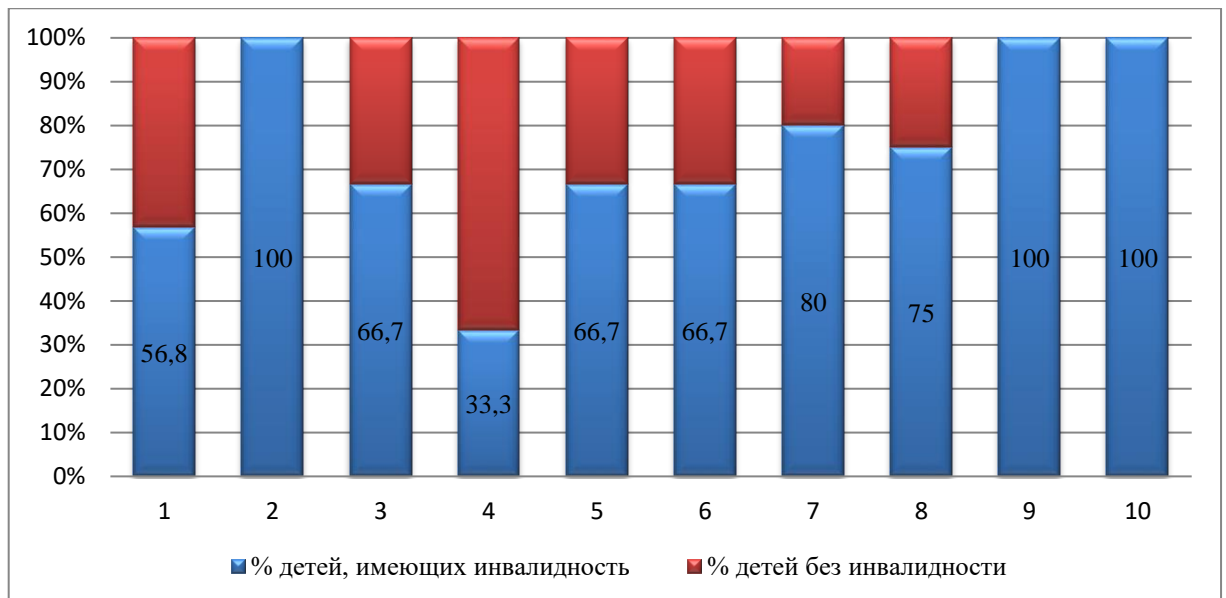


Рисунок 3.4 - Распределение детей с эпилептическими энцефалопатиями по наличию инвалидности: 1 – синдром инфантильных спазмов, 2 – синдром Леннокса-Гасто, 3 – синдром Драве, 4 – синдром Отахара, 5 – РЭЭ, 6 – СЛК, 7 – этиологически специфические синдромы, 8 – ранняя младенческая эволюционная и эпилептическая энцефалопатия с началом до 3-х месяцев, 9 – ESES-синдром, 10 – другие редкие формы.

У 43 (48,3%) пациентов с ЭЭ в период новорожденности отмечалась патология: нахождение на искусственной вентиляции легких в различном временном диапазоне выявлено у 24 пациентов (27,0%), на кислородной поддержке находились 4 пациента (4,5%), в 4 случаях (4,5%) наблюдался повышенный уровень билирубина, у 2 пациентов (2,2%) в период новорожденности отмечался низкий сосательный рефлекс, у 1 пациента (1,1%) встречались частые срыгивания, гипогликемия отмечалась у 5 пациентов (5,6%), перенесли пневмонию 6 пациентов (6,7%), пункция кефалогематомы проводилась 8 пациентам (9,0%), внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) зафиксировано у 2 пациентов (2,2%), некротизирующий энтероколит - у 1 новорожденного (1,1%), врожденная глаукома - у 2 пациентов (2,2%), ОРВИ - у 1 пациента (1,1%), анемия - у 1 пациента (1,1%), порок развития головного мозга - у 1 пациента (1,1%).

В таблице 3.7 представлены данные по течению периода новорожденности среди различных групп эпилептических энцефалопатий. На рисунке 3.5 показано соотношение патологического и физиологического течения периода новорожденности у детей с эпилептическими энцефалопатиями.

Внутри первой группы обнаружены статистически достоверные различия по течению периода новорожденности ( $p=0,028$ ). Таким образом, патология периода новорожденности может влиять на эпилептические энцефалопатии у детей. А именно это нахождение детей первого месяца жизни на аппарате искусственной вентиляции легких ( $p=0,015$ ), анемия периода новорожденности ( $p<0,001$ ).



Таблица 3.7 –Течение периода новорожденности у детей с эпилептической энцефалопатией

[illegible]

## Продолжение таблицы 3.7

[illegible]

## Продолжение таблицы 3.7

[illegible]

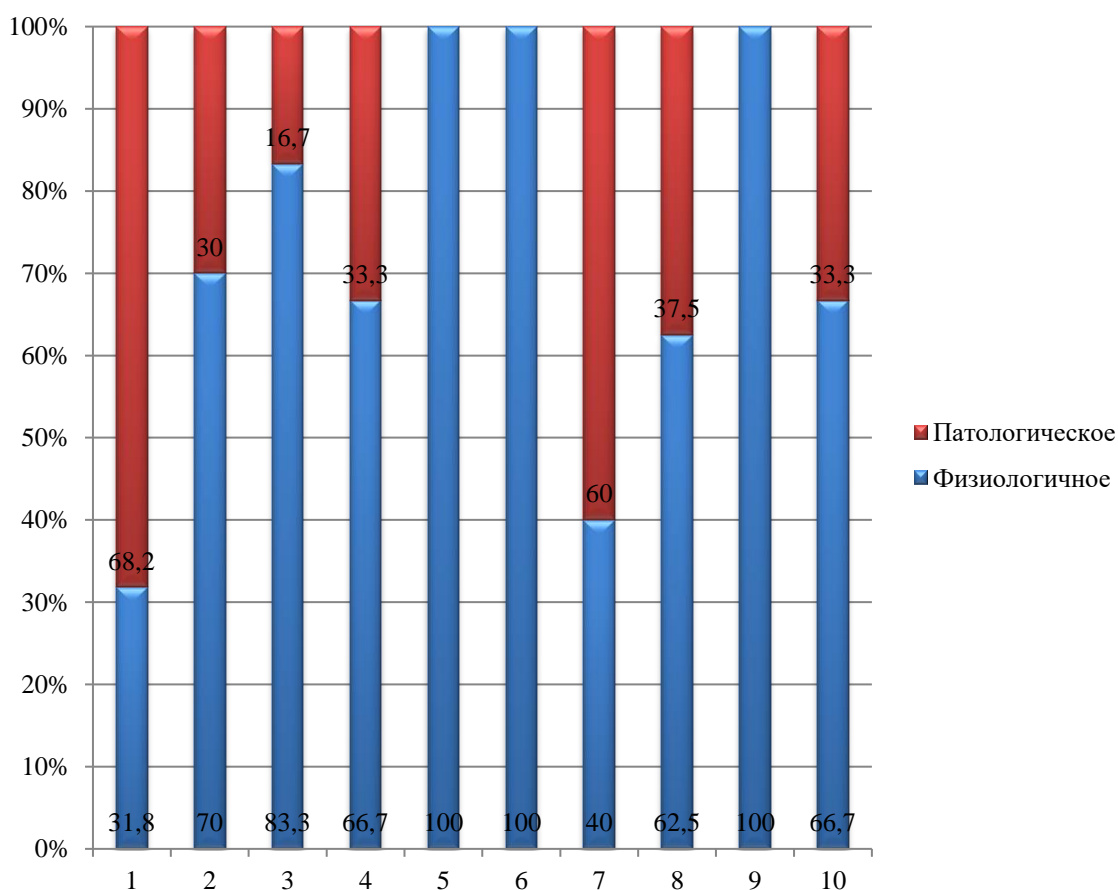


Рисунок 3.5 – Течение периода новорожденности у детей с эпилептическими энцефалопатиями: 1 – синдром инфантильных спазмов, 2 – синдром Леннокса-Гасто, 3 – синдром Драве, 4 – синдром Отахара, 5 – РЭЭ, 6 – СЛК, 7 – этиологически специфические синдромы, 8 – ранняя младенческая эволюционная и эпилептическая энцефалопатия с началом до 3-х месяцев, 9 – ESES-синдром, 10 – другие редкие формы.

Между первой группой и группами сравнения выявлены различия на высоком уровне статистической значимости по течению периода новорожденности ( $p < 0,001$ ). Нахождение новорожденного на аппарате искусственной вентиляции ( $p = 0,010$ ) и наличие судорожного синдрома в период новорожденности ( $p < 0,001$ ) может иметь связь с эпилептическими энцефалопатиями. При оценке  $\phi$ -коэффициента, Крамер V установлена связь средней силы между этими показателями. В таблице 3.8 более подробно представлена информация по течению периода новорожденности во всех группах.

На рисунке 3.6 – общая картина течения периода новорожденности во всех четырех группах.

Таблица 3.8 – Течение периода новорожденности у обследованных детей

Течение периода новорожденности	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Четвертая группа	p	V-Крамера
ИВЛ	24 (27,0%)	3 (9,4%)	2 (5,7%)	0	0,010	0,243
Кислородная поддержка	4 (4,5%)	1 (3,1%)	0	0	0,562	-
Повышенный билирубин	4 (4,5%)	0	1 (2,9%)	0	0,359	-
Судорожный синдром	23 (25,8%)	1 (3,1%)	0	0	<0,001	0,327
Низкий сосательный рефлекс	2 (2,2%)	0	1 (2,9%)	0	0,687	-
Частые срыгивания	1 (1,1%)	0	1 (2,9%)	0	0,645	-
Гипогликемия	5 (5,6%)	0	0	0	0,170	-
Пневмония	6 (6,7%)	0	0	0	0,170	-
Пункция кефалогематомы	8 (9,0%)	0	1 (2,9%)	0	0,194	-
ВЖК	2 (2,2%)	0	0	0	0,650	-
Некротизирующий энтероколит	1 (1,1%)	0	0	0	0,846	-
Врожденная глаукома	2 (2,2%)	0	0	0	0,650	-
ОРВИ	1 (1,1%)	0	0	0	0,846	-
Анемия	1 (1,1%)	0	0	0	0,846	-
Порок развития	1 (1,1%)	2 (6,3%)	0	0	0,128	-

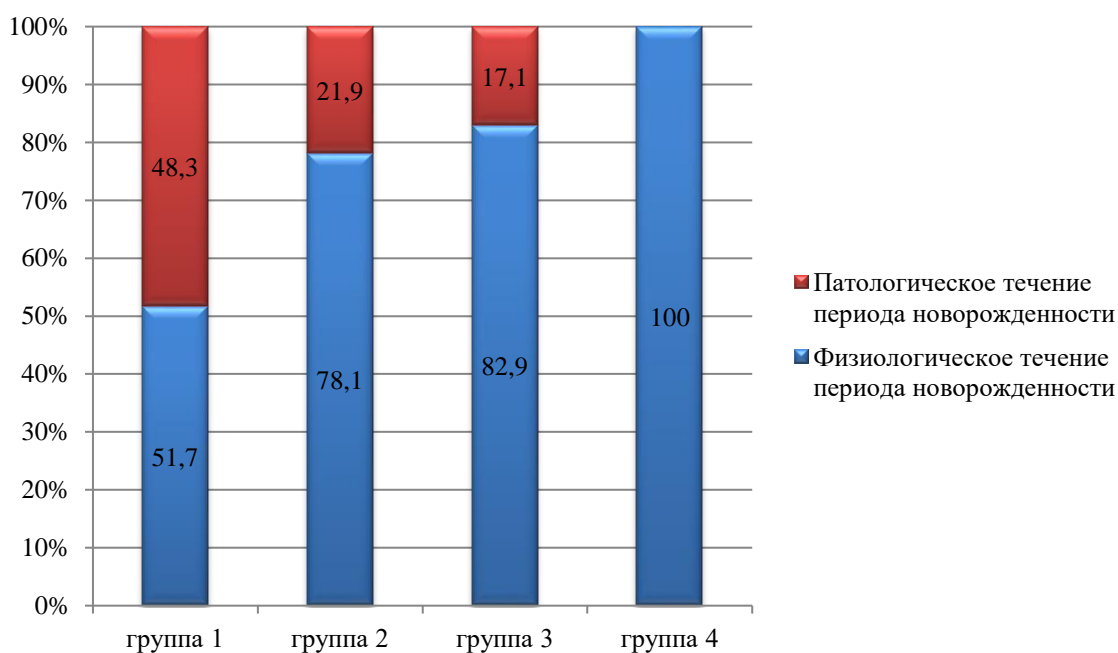


Рисунок 3.6 – Общая характеристика течения периода новорожденности у обследованных детей.

Период дальнейшего роста и развития соответствовал возрасту у 21(23,6%) пациента с эпилептической энцефалопатией, у 34 (38,2%) пациентов до появления приступов развитие соответствовало возрасту, затем установлено нарушение развития. 34 (38,2%) пациента с эпилептической энцефалопатией с рождения имели тенденцию к задержке развития.  $P=0,145$ . На рисунке 3.7 наглядно представлены результаты по дальнейшему росту и развитию пациентов с различными вариантами ЭЭ.

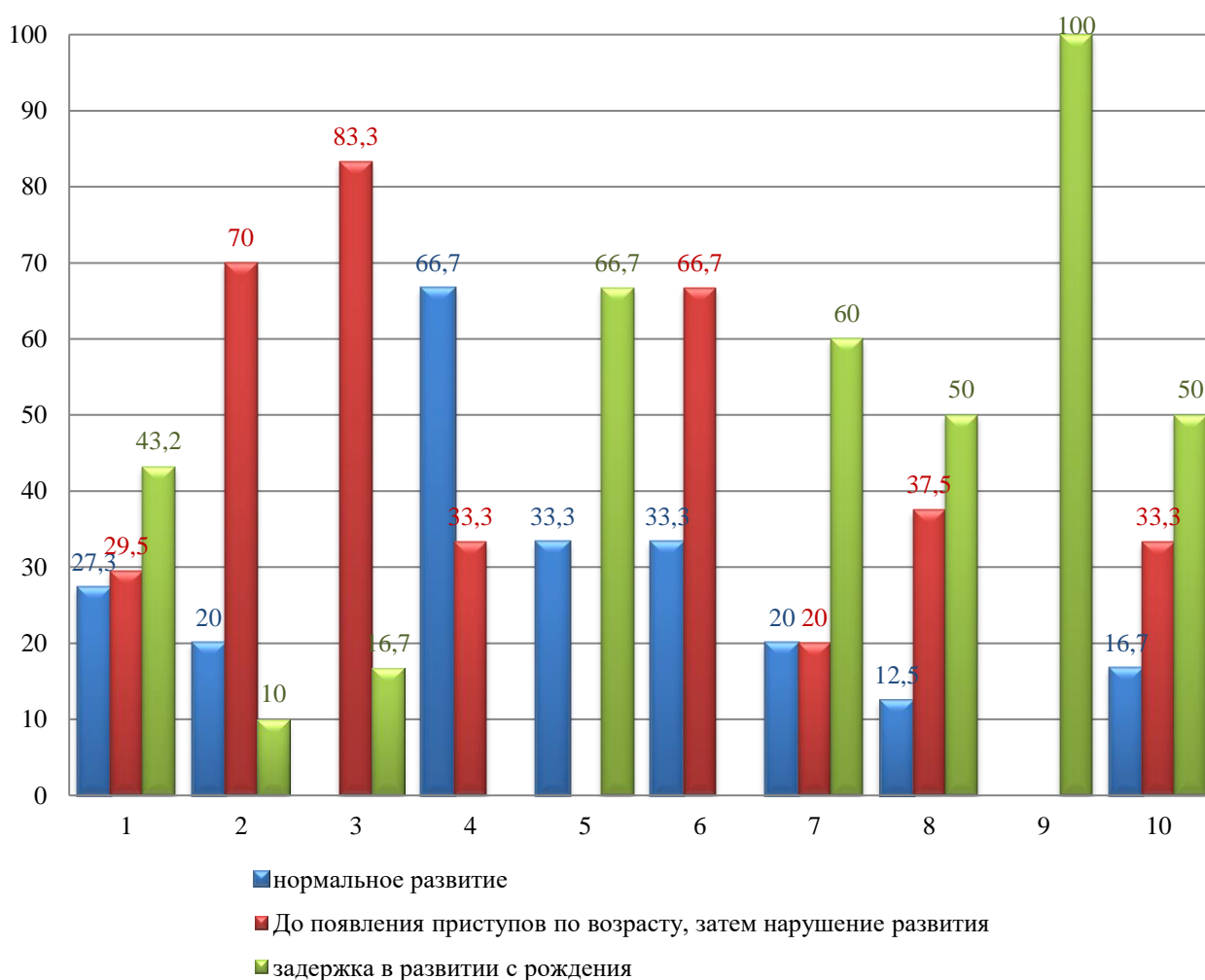


Рисунок 3.7 - Течение роста и развития у детей с эпилептическими энцефалопатиями: 1 – синдром инфантильных спазмов, 2 – синдром Леннокса-Гасто, 3 – синдром Драве, 4 – синдром Отахара, 5 – РЭЭ, 6 – СЛК, 7 – этиологически специфические синдромы, 8 – ранняя младенческая эволюционная и эпилептическая энцефалопатия с началом до 3-х месяцев, 9 – ESES-синдром, 10 – другие редкие формы.

### 3.1.3 Определение характера эпилептических приступов, формы эпилепсии, динамика течения заболевания

Средний возраст дебюта приступов у детей с синдромом инфантильных спазмов приходится на  $5,01 \pm 4,13$  месяцев жизни, у детей с синдромом Драве - на

10,5±6,47 месяцев, при синдроме Отахара - 4,00±3,61 месяца, при синдроме Леннокса-Гасто - 22,1±12,92 месяца жизни, при РЭЭ - 11,67±9,87 месяцев, при синдроме Ландау-Клеффнера - 39,33±20,55 месяцев жизни, при синдроме электрического эпилептического статуса медленноволнового сна - на 48 месяцев, при этиологически специфических синдромах - на 3,4±2,51 месяц жизни. В таблице 3.9 и на рисунке 3.8 представлены результаты описательной статистики среднего возраста дебюта приступов при различных вариантах эпилептических энцефалопатий у детей. По критерию Крускал-Уоллис значение  $p < 0,001$ , что говорит о высокозначимой корреляции показателей среднего возраста дебюта приступов при различных вариантах эпилептических энцефалопатий.

Таблица 3.9 - Возраст дебюта приступов у детей с различными вариантами эпилептических энцефалопатий

Тип ЭЭ	n	Среднее значение	95% доверительный интервал		SD	Критерий Шапиро-Уилка		Процентили		
			Нижняя	Верхний		W	p	25th	50 <sup>th</sup>	75 <sup>th</sup>
Синдром инфантильных спазмов	44	5,01	3,757	6,27	4,13	0,818	<0,001	2,00	4,50	6,25
Синдром Драве	6	10,50	3,707	17,29	6,47	0,949	0,732	6,25	10,00	13,00
Синдром Отахара	3	4,00	-4,957	12,96	3,61	0,942	0,537	2,00	3,00	5,50
Синдром Леннокса-Гасто	10	22,10	12,856	31,34	12,92	0,972	0,912	15,75	21,00	31,25
РЭЭ	3	11,67	-12,841	36,17	9,87	0,832	0,194	6,00	7,00	15,00
СЛК	3	39,33	-11,718	90,38	20,55	0,995	0,866	29,50	41,00	50,00
Ранняя младенческая эволюционная и эпилептическая энцефалопатия с началом до 3-х месяцев	8	6,13	0,905	11,34	6,24	0,794	0,025	2,50	4,50	6,75
ESES	1	40,00	-	-	-	-	-	48,00	48,00	48,00
Этиологически специфические эпилептические синдромы	5	3,40	0,283	6,52	2,51	0,814	0,105	1,00	3,00	6,00
Другие редкие формы	6	10,00	3,599	16,40	6,10	0,970	0,895	7,25	9,00	12,25

Примечание: n – количество пациентов в выборке, SD – стандартное отклонение



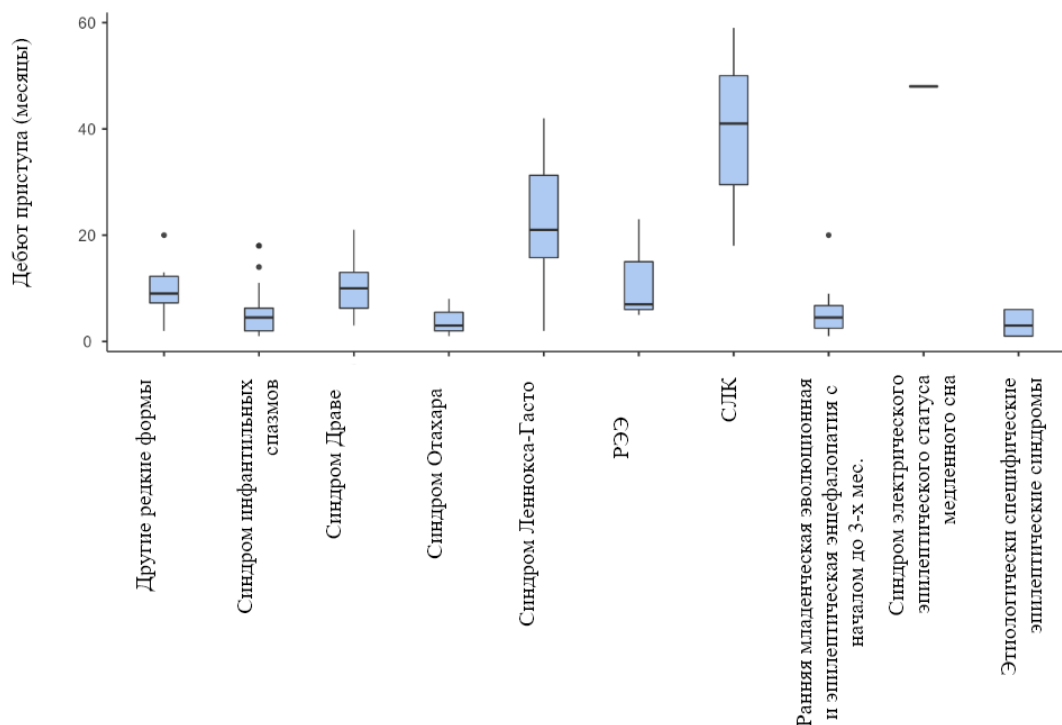


Рисунок 3.8 - Средний возраст дебюта приступов при различных вариантах эпилептических энцефалопатий

По характеру первых приступов у детей с эпилептическими энцефалопатиями распределение следующее: в виде генерализованных тонико-клонических (ГТКП) приступы дебютировали у 12 пациентов (13,6%), приступы в виде гемиклоний лицевой мускулатуры - у 3 пациентов (3,4%), приступы в виде общих вздрагиваний у 10 пациентов (11,2%), инфантильных спазмов - у 19 пациентов (21,3%), адверсии головы и взгляда - у 12 пациентов (13,5%), замираний - у 7 пациентов (7,9%), автоматизмов - у 4 пациентов (4,5%), клонических судорог верхних конечностей - у 8 пациентов (9,0%), клонических судорог нижних конечностей - у 9 пациентов (10,1%), тонического напряжения конечностей - у 11 пациентов (12,4%), нистагмоидных движений глазных яблок - у 6 пациентов (6,7%), гемиклоний - у 6 пациентов (6,7%). Атипичные абсансы в качестве дебюта отмечались в 1 случае (1,1%), атонические приступы - в 4 случаях (4,5%), миоклонии век - у 2 пациентов (2,2%), первый приступ в виде

тонического спазма встречался у 1 пациента (1,1%), миоклонические приступы у - 1 пациента (1,1%), остановка взора у - 1 пациента (1,1%). В таблице 3.10 представлены сводные данные по характеру дебюта приступов у детей с различными вариантами ЭЭ.

Таблица 3.10 - Характер дебюта приступов у детей с различными вариантами ЭЭ

Характер первого приступа	Синдром инфантильных спазмов (n=44)	Синдром Леннокса-Гасто (n=10)	Ранняя младенческая эволюционная и эпилептическая энцефалопатия с началом до 3-х месяцев (n=8)	Синдром Драве (n=6)	Этиологически специфические эпилептические синдромы (n=5)	Синдром Отахара (n=3)	РЭЭ (n=3)	ESES (n=1)	СЛК (n=3)	Другие редкие формы (n=6)	ВСЕГО	p
Гемиклонии лицевой мускулатуры	2 (4,5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16,7%)	3 (3,4%)	0,851
ГТКП	4 (9,1%)	1 (10,0%)	2 (25,0%)	3 (50,0%)	0	0	0	1 (100,0%)	1 (33,3%)	0	12 (13,6%)	0,019
Вздрагивания	6 (13,6%)	1 (10,0%)	1 (12,5%)	0	1 (20,0%)	0	0	0	0	1 (16,7%)	10 (11,2%)	0,969
Инфантильные спазмы	15 (34,1%)	1 (10,0%)	2 (25,0%)	0	1 (20,0%)	0	0	0	0	0	19 (21,3%)	0,271
Адверсия головы и взгляда	5 (11,4%)	2 (20,0%)	0	0	1 (20,0%)	1 (33,3%)	0	1 (100,0%)	0	2 (33,3%)	12 (13,5%)	0,150
Абсанс	5 (11,4%)	1 (10,0%)	0	0	0	0	0	0	1 (33,3%)	0	7 (7,9%)	0,717

Продолжение таблицы 3.10

[illegible]

Продолжение таблицы 3.10

[illegible]

Установлена достоверная статистическая взаимосвязь между эпилептическими приступами в виде гемиклоний, тонического характера, генерализованными тонико-клоническими приступами, атипичными абсансами и эпилептическими энцефалопатиями ( $p=0,002$ ,  $p=0,008$ ,  $p=0,019$  и  $p=0,049$  соответственно).

В дебюте заболевания ежедневные приступы до 5 раз в сутки отмечались у 17 пациентов (19,1%), ежедневные до 10 раз в сутки - у 14 пациентов (15,7%), ежедневные приступы более 10 раз в сутки - у 8 пациентов (9,0%), приступы с частотой 3-4 раза в неделю – у 1 пациента (1,1%), приступы с частотой 1-2 раза в неделю - у 10 пациентов (11,2%), приступы с частотой 1-2 раза в месяц - у 5 пациентов (5,6%), приступы с частотой 1 раз в 3 месяца - у 5 пациентов (5,6%), приступы с частотой 1 раз в 6 месяцев - у 3 пациентов (3,4%), приступы с частотой 1 раз в год - у 1 пациента (1,1%). Серийность приступов характерна для 7 пациентов (7,9%). Не удалось определить точную частоту приступов (на момент осмотра родители не могли назвать точную частоту приступов в начале заболевания), при этом ежедневные приступы отмечались у 18 пациентов (20,2%). Подробная информация по частоте приступов в начале заболевания в зависимости от типа эпилептической энцефалопатии представлена в таблице 3.11.

Таблица 3.11 – Частота эпилептических приступов в начале заболевания при различных эпилептических энцефалопатиях

Тип эпилептической энцефалопатии	Частота приступов в дебюте										
	ежедневные до 5 раз в сут.	ежедневные до 10 раз в сут.	ежедневные более 10 раз в сут.	3-4 раза в нед.	1-2 раза в нед.	1-2 раза в мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год	ежедневные с неизвестной частотой	серийные
Синдром инфантильных спазмов	10 (22,7 %)	8 (18,2 %)	5 (11,4 %)	0	3 (6,8 %)	0	0	0	0	11 (25,0 %)	7 (15,9 %)
Синдром Леннокса-Гасто	4 (40,0 %)	0	1 (10,0 %)	0	2 (20,0 %)	1 (10,0 %)	0	0	0	2 (20,0 %)	0

Тип эпилептич еской энцефалоп атии	Частота приступов в дебюте										
	ежедн евные до 5 раз в сут.	ежедн евные до 10 раз в сут.	ежедн евные более 10 раз в сут.	3-4 раза в нед.	1-2 раза в нед.	1-2 раза в мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год	ежедн евные с неизв естно й част отой	сери йные
Ранняя младенчес кая эволюцио нная и эпилептич еская энцефалоп атия с началом до 3-х месяцев	0	3 (37,5 %)	0	0	1 (12,5 %)	2 (25,0 %)	0	0	0	2 (25,0 %)	0
Синдром Драве	0	1 (16,7 %)	0	0	2 (33,3 %)	0	2 (33,3 %)	0	0	1 (16,7 %)	0
Этиологич ески специфиче ские эпилептич еские синдромы	2 (40,0 %)	0	0	0	0	0	1 (20,0 %)	0	1 (20,0 %)	1 (20,0 %)	0
Синдром Отахара	0	0	1 (33,3 %)	0	0	0	1 (33,3 %)	0	0	1 (33,3 %)	0
РЭЭ	0	0	0	0	1 (33,3 %)	1 (33,3 %)	0	1 (33,3 %)	0	0	0
СЛК	0	1 (33,3 %)	0	0	1 (33,3 %)	0	0	1 (33,3 %)	0	0	0
ESES синдром	0	0	0	1 (100, 0%)	0	0	0	0	0	0	0
Другие редкие формы	1 (16,7 %)	1 (16,7 %)	1 (16,7 %)	0	0	1 (16,7 %)	1 (16,7 %)	1 (16,7 %)	0	0	0
ВСЕГО	17 (19,1 %)	7 (7,9%)	14 (15,7 %)	8 (9,0%)	10 (11,2 %)	5 (5,6 %)	3 (3,4 %)	18 (20,2 %)	5 (5,6 %)	1 (1,1%)	1 (1,1 %)

Трансформация приступов в динамике заболевания отмечалась у 69 (77,5%) пациентов с эпилептическими энцефалопатиями. В 22,5% случаев приступы оставались прежнего характера. Достоверной статистической связи между частотой трансформации эпилептических приступов и вариантами эпилептических энцефалопатий не выявлено ( $p=0,091$ ). На рисунке 3.9 продемонстрировано распределение встречаемости трансформации приступов у детей с эпилептическими энцефалопатиями.

По характеру приступов, которые возникали у детей с эпилептическими энцефалопатиями по мере развития заболевания, выделялись следующие варианты: гемиклонии - у 2 (2,2%) пациентов, трансформация в ГТКП отмечалась у 14 пациентов (15,7%), вздрагивания - у 7 пациентов (7,9%), инфантильные спазмы - у 26 пациентов (29,2%), замирания - у 11 пациентов (12,4%), клонические приступы – у 3 пациентов (3,4%), тонические приступы - у 10 пациентов (11,2%), тонико-клонические – у 2 пациентов (2,2%), атипичные абсансы - у 3 пациентов (3,4%), атонические приступы - у 7 пациентов (7,9%), миоклонии век - у 3 пациентов (3,4%), тонические спазмы - у 1 пациента (1,1%), миоклонические приступы - у 4 пациентов (4,5%), приступы в виде остановки взора - у 1 пациента (1,1%). Выявлена статистическая связь между трансформацией приступов в миоклонические и психогенные и эпилептическими энцефалопатиями. В таблице 3.13 представлены данные по характеру новых приступов у пациентов с различными вариантами эпилептических энцефалопатий.



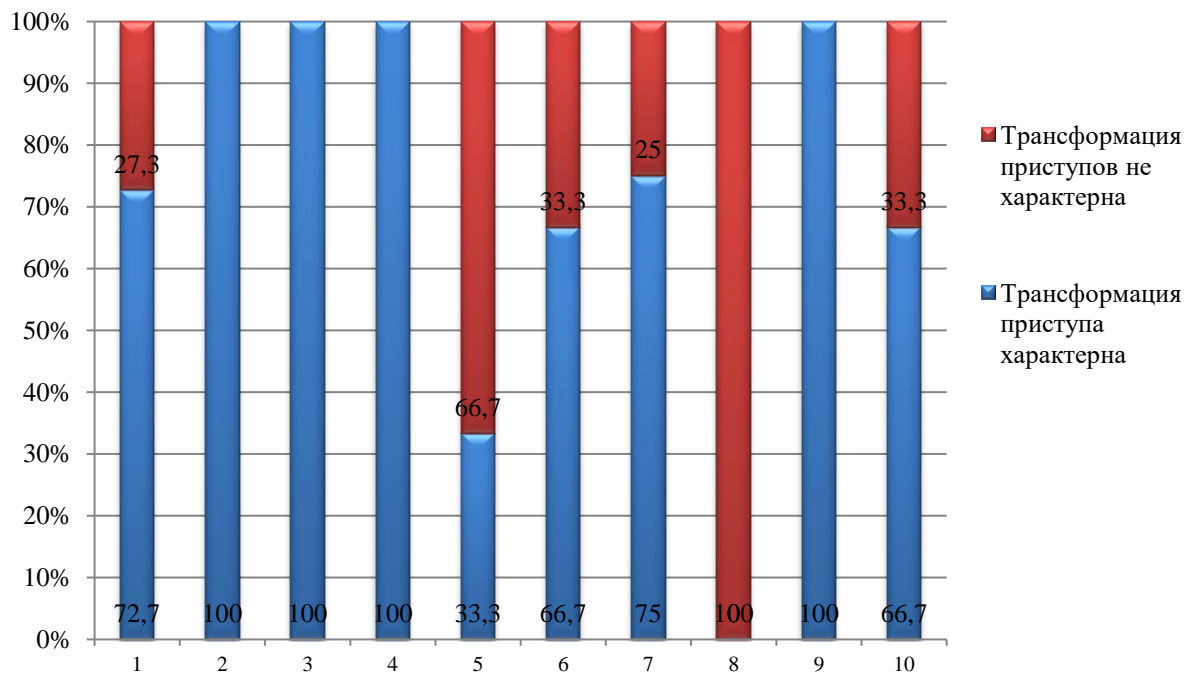


Рисунок 3.9 – Распределение пациентов с эпилептическими энцефалопатиями в зависимости от наличия трансформации приступов: 1 - синдром инфантильных спазмов; 2 - синдром Драве; 3 - синдром Отахара; 4 - синдром Леннокса-Гасто; 5 - РЭЭ, 6 - СЛК; 7 - ранняя младенческая эволюционная и ЭЭ с началом до 3-х месяцев; 8 - ESES; 9 - этиологически специфические синдромы, 10 - другие редкие формы

Таблица 3.12 – Распределение пациентов с различными вариантами эпилептических энцефалопатий по характеру новых приступов

Характер нового приступа	Синдром инфантильных спазмов (n=44)	Синдром Леннокса-Гасто (n=10)	Ранняя младенческая эволюционная и эпилептическая энцефалопатия с началом до 3-х месяцев (n=8)	Синдром Драве (n=6)	Этиологически специфические эпилептические синдромы (n=5)	Синдром Отахара (n=3)	РЭЭ (n=3)	ESES (n=1)	СЛК (n=3)	Другие редкие формы (n=6)	ВСЕГО	p
Гемиклонии лицевой мускулатуры	2 (4,5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2,2%)	0,990
ГТКП	3 (6,8%)	3 (50,0%)	1 (33,3%)	3 (30,0%)	1 (33,3%)	0	1 (12,5%)	0	2 (40,0%)	0	14 (15,7%)	0,090
Вздрагивания	3 (6,8%)	1 (16,7%)	0	2 (20,0%)	0	1 (33,3%)	0	0	0	0	7 (7,9%)	0,570
Инфантильные спазмы	17 (38,6%)	0	2 (66,7%)	3 (30,0%)	0	0	0	0	2 (40,0%)	2 (33,3%)	26 (29,2%)	0,166
Адверсия головы и взгляда	6 (13,6%)	0	0	2 (20,0%)	0	0	2 (25,0%)	0	0	0	10 (11,2%)	0,744
Абсанс	3 (6,8%)	1 (16,7%)	0	4 (40,0%)	0	0	2 (25,0%)	0	0	1 (16,7%)	11 (12,4%)	0,225

Продолжение таблицы 3.12

Характер нового приступа	Синдром инфантильных спазмов (n=44)	Синдром Леннокса-Гасто (n=10)	Ранняя младенческая эволюционная и эпилептическая энцефалопатия с началом до 3-х месяцев (n=8)	Синдром Драве (n=6)	Этиологически специфические эпилептические синдромы (n=5)	Синдром Отахара (n=3)	РЭЭ (n=3)	ESES (n=1)	СЛК (n=3)	Другие редкие формы (n=6)	ВСЕГО	p
Автоматизмы (причмокивание)	4 (9,1%)	1 (16,7%)	0	0	0	0	3 (37,5%)	0	0	0	8 (9,0%)	0,247
Клонии верхних конечностей	2 (4,5%)	0	0	1 (10,0%)	0	0	0	0	0	0	3 (3,4%)	0,973
Клонии нижних конечностей	1 (2,3%)	0	0	1 (10,0%)	0	0	0	0	0	0	2 (2,2%)	0,939
Тонические	4 (9,1%)	1 (16,7%)	0	2 (20,0%)	0	1 (33,3%)	1 (12,5%)	0	1 (20,0%)	0	10 (11,2%)	0,863
Психогенные	0	1 (16,7%)	0	0	0	1 (33,3%)	0	0	1 (20,0%)	0	3 (3,4%)	0,031
Гемиклонии	0	0	0	0	0	0	1 (12,5%)	0	0	1 (16,7%)	2 (2,2%)	0,260

Продолжение таблицы 3.12

[illegible]

Статусное течение приступов больше характерно для детей с эпилептическими энцефалопатиями (отмечалось у 25 (28,1%) пациентов). Выявлена высокая достоверная статистическая значимость между статусным течением приступов и эпилептическими энцефалопатиями ( $p=0,001$ ). Наиболее характерно статусное течение приступов для синдрома Драве (100% случаев), синдрома Отахара (66,7% случаев), синдрома Леннокса-Гасто (40,0% случаев), ранней младенческой эволюционной и эпилептической энцефалопатии с началом до 3-х месяцев (37,5% случаев), в 20,0% случаев статусное течение приступов отмечалось при этиологически специфических эпилептических синдромах. На рисунке 3.10 представлены данные по статусному течению эпилептических приступов у детей с различными вариантами ЭЭ.

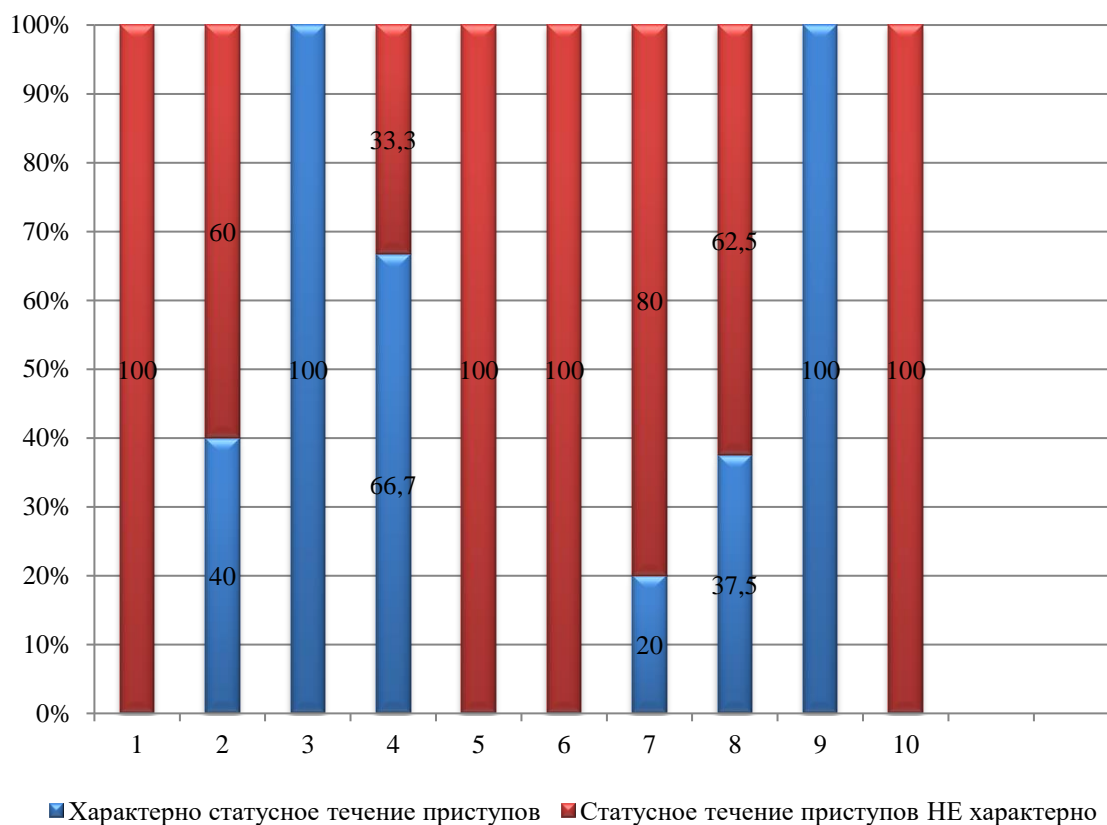


Рисунок 3.10 – Распределение детей с эпилептическими энцефалопатиями по наличию статусного течения приступов: 1 - синдром инфантильных спазмов; 2 - синдром Драве; 3 - синдром Отахара; 4 - синдром Леннокса-Гасто; 5 - РЭЭ, 6 - СЛК; 7 - ранняя младенческая эволюционная и ЭЭ с началом до 3-х месяцев; 8 - ESES; 9 - этиологически специфические синдромы, 10 - другие редкие формы.

Средняя продолжительность эпилепсии к моменту обследования у детей с синдромом инфантильных спазмов составила  $13,6 \pm 13,7$  месяцев, у детей с синдромом Драве -  $32,8 \pm 22,4$  месяца, с синдромом Отахара –  $25,0 \pm 21,7$  месяцев, с синдромом Леннокса-Гасто  $38,4 \pm 17,1$  месяцев, с ранней эпилептической энцефалопатией -  $27,7 \pm 34,1$  месяцев, с синдромом Ландау-Клеффнера –  $23,0 \pm 16,1$  месяцев, с ранней младенческой эволюционной и эпилептической энцефалопатией с началом до 3-х месяцев –  $28,5 \pm 18,3$  месяцев, с синдромом электрического эпилептического статуса медленноволнового сна – 36,0 месяцев, с этиологически специфическими эпилептическими синдромами –  $43,4 \pm 19,8$  месяцев и у детей с другими редкими синдромами средняя продолжительность заболевания составила  $29,5 \pm 13,3$  месяцев. Описательные статистические данные

по средней продолжительности эпилепсии представлены в таблице 3.13. На рисунке 3.11 наглядно показана средняя продолжительность эпилепсии на момент обследования при разных формах эпилептических энцефалопатий. Установлена достоверная статистическая значимость продолжительности эпилепсии при синдроме инфантильных спазмов и в целом при всех формах ЭЭ ( $p < 0,001$ ).

Таблица 3.13– Средняя продолжительность эпилепсии в месяцах на момент обследования у детей с ЭЭ.

Тип эпилептической энцефалопатии	n	Среднее значение	95% доверительный интервал		SD	Критерий Шапиро-Уилка		Процентили		
			Нижняя	Верхний		W	p	25th	50th	75th
Синдром инфантильных спазмов	44	13,6	9,47	17,8	13,7	0,834	<0,001	4,00	9,00	21,5
Синдром Драве	6	32,8	9,34	56,3	22,4	0,869	0,223	19,25	26,5	37,5
Синдром Отахара	3	25,0	-28,80	78,8	21,7	0,986	0,770	13,50	22,0	35,0
Синдром Леннокса-Гасто	10	38,4	26,20	50,6	17,1	0,942	0,577	25,00	38,00	45,5
РЭЭ	3	27,7	-56,99	112,3	34,1	0,775	0,056	8,00	9,00	38,0
СЛК	3	23,0	-16,98	63,0	16,1	0,988	0,794	14,50	21,00	30,5
Ранняя младенческая эволюционная и ЭЭ с началом до 3-х месяцев	8	28,5	13,23	43,8	18,3	0,899	0,280	16,75	31,00	44,0
ESES	1	36,0	-	-	-	-	-	36,0	36,0	36,0
Этиологически специфические эпилептические синдромы	5	43,4	18,76	68,0	19,8	0,891	0,361	32,00	41,00	44,0
Другие редкие формы	6	29,5	15,50	43,5	13,3	0,994	0,996	22,75	30,50	35,3

Примечание: n – количество пациентов в выборке, SD – стандартное отклонение.

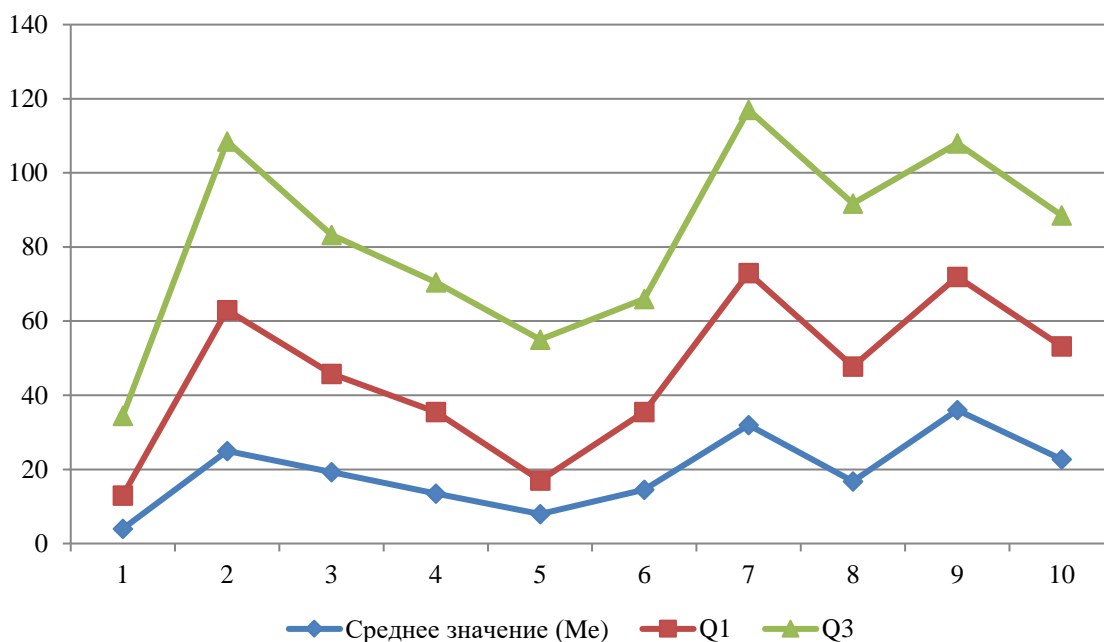


Рисунок 3.11 – Продолжительность эпилепсии на момент обследования при разных формах эпилептических энцефалопатий: 1 - синдром инфантильных спазмов; 2 - синдром Драве; 3 - синдром Отахара; 4 - синдром Леннокса-Гасто; 5 - РЭЭ, 6 - СЛК; 7 - ранняя младенческая эволюционная и ЭЭ с началом до 3-х месяцев; 8 - ESES; 9 - этиологически специфические синдромы, 10 - другие редкие формы.

Фебрильные приступы встречались у 21 пациента (23.6%). Установлена высокая достоверная статистическая значимость между фебрильными приступами и эпилептическими энцефалопатиями ( $p < 0,001$ ). На рисунке 3.12 представлены данные по наличию фебрильных приступов в анамнезе у детей с различными вариантами ЭЭ.



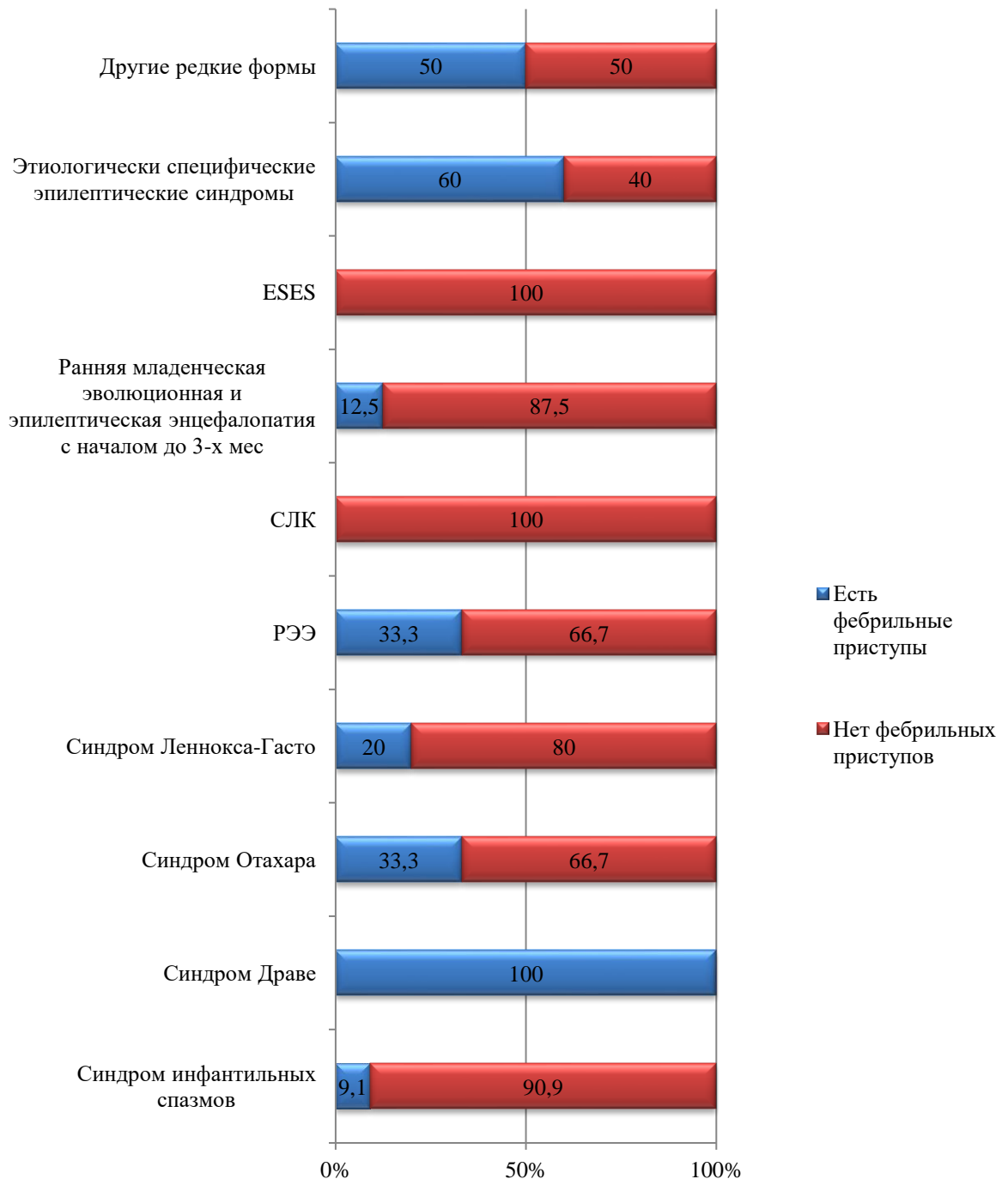


Рисунок 3.12 - Наличие фебрильных приступов в анамнезе у детей с эпилептическими энцефалопатиями

### 3.1.3 Результаты оценки неврологического и соматического статуса

У детей всех четырех групп оценивался соматический и неврологический

статус, наличие малых аномалий развития (МАР), проводилась оценка экспрессивной, импрессивной речи, артикуляционного праксиса, навыка словообразования, звукопроизношения, фонематического восприятия, игровой деятельности психомоторного развития, счета, наличия навыков самообслуживания.

В первой группе у 44 пациентов (49,4%) обнаружены изменения в соматическом статусе: у 15 пациентов (16,9%) отмечались изменения со стороны кожной системы. В таблице 3.14 представлены более подробные данные по изменениям соматического статуса у детей с различными видами эпилептических энцефалопатий.

В соматическом статусе у 8 пациентов (9,0%) выявлена гиперсаливация, носителем гастростомы оказались 3 ребенка (3,4%), носителем трахеостомы - 3 ребенка (3,4%), на зондовом кормлении находились 3 (3,4%) ребенка. Хрипы в легких выслушивались у 2 детей (2,2%). Микроцефалия обнаружена у 15 (16,9%) детей, скафоцефалическая форма головы - у 2 детей (2,2%), сколиоз - у 1 пациента (1,1%), контрактуры в суставах - у 4 пациентов (4,5%). Гипертрихоз встречался у 3 пациентов (3,4%), развернутая апертура грудной клетки - у 3 детей (3,4%). У 2 (2,2%) больных выявлена ретракция ахиллова сухожилия. У 4 детей (4,5%) отмечались голубые склеры. Выявлена высокая статистическая значимость между группами детей с эпилептическими энцефалопатиями и изменениями по соматическому статусу ( $p < 0,001$ ). На рисунке 3.13 наглядно представлены данные по соматическому статусу среди детей с эпилептическими энцефалопатиями. В таблице 3.15 представлены данные по соматическому статусу у всех обследованных детей.

Таблица 3.14 - Изменения соматического статуса у детей с различными вариантами эпилептических энцефалопатий

[illegible]

Продолжение таблицы 3.14

[illegible]

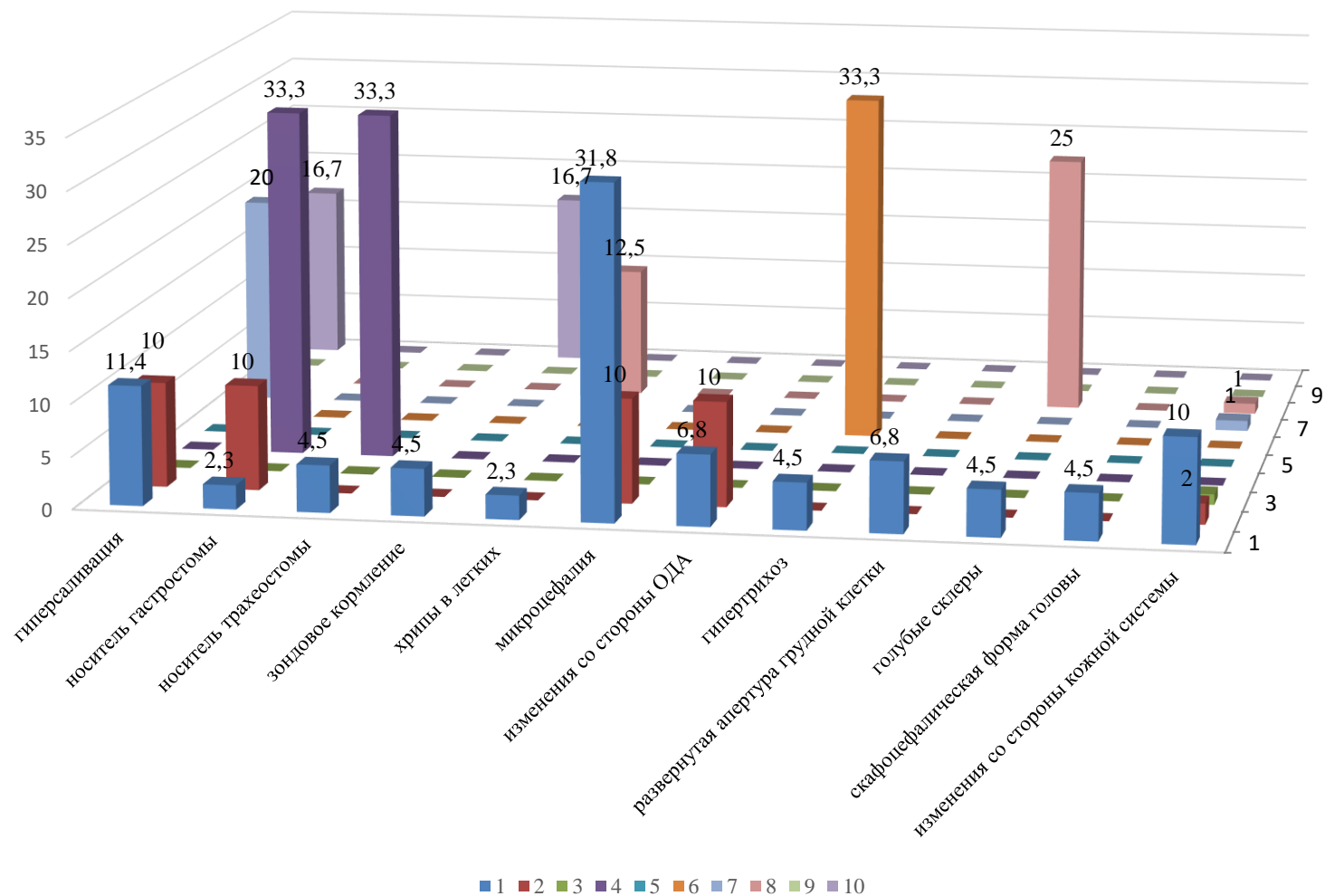


Рисунок 3.13 - Соматический статус детей с эпилептическими энцефалопатиями

Примечание: ОДА – опорно-двигательный аппарат, 1 - синдром инфантильных спазмов; 2 - синдром Драве; 3 - синдром Отахара; 4 - синдром Леннокса-Гасто; 5 - РЭЭ, 6 - СЛК; 7 - ранняя младенческая эволюционная и ЭЭ с началом до 3-х месяцев; 8 - ESES; 9 - этиологически специфические синдромы, 10 - другие редкие формы.

Таблица 3.15 – Результаты оценки соматического статуса у обследованных детей

Изменения со стороны соматического статуса	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Четвертая группа	p
Пятна цвета «кофе с молоком»	7 (7,9%)	2 (6,3%)	0	0	0,750
Винные пятна	2 (2,2%)	0	0	0	
Гемангиомы	1 (1,1%)	0	0	0	
Участки депигментации	2 (2,2%)	0	0	0	
Послеоперационные рубцы	3 (3,4%)	0	0	0	
«Шагреновая кожа»	1 (1,1%)	0	0	0	
Проявления атопического дерматита	3 (3,4%)	0	0	0	
Гиперсаливация	8 (9,0%)	0	0	1 (5,3%)	0,112
Носитель гастростомы	3 (3,4%)	0	0	0	0,480
Зондовое кормление	3 (3,4%)	0	0	0	0,480
Хрипы в легких	2 (2,2%)	0	0	0	0,650
Папиломы	1 (1,1%)	0	0	0	0,846
Микроцефалия	15 (16,9%)	1 (3,1%)	0	0	0,013
Сколиоз	1 (1,1%)	0	0	0	0,541
Контрактуры	4 (4,5%)	0	0	0	
Носитель трахеостомы	3 (3,4%)	0	0	0	0,480
Гипертирихоз	3 (3,4%)	0	0	0	0,480
Развернутая апертура грудной клетки	3 (3,4%)	0	0	0	0,480
Ретракция ахиллова сухожилия	2 (2,2%)	0	0	0	0,650
Голубые склеры	4 (4,5%)	0	0	0	0,346
Скафоцефалическая форма головы	2 (2,2%)	0	0	0	0,650

Отдельно проводилась оценка наличия у пациентов малых аномалий развития.

В первой группе у 28 (31,5%) пациентов обнаружены стигмы дизэмбриогенеза, во второй группе - у 3 пациентов (9,4%), в третьей группе - у 7 пациентов (20,0%), в четвертой группе - у 2 пациентов (10,5%). В таблице

3.16 и на рисунке 3.14 представлены данные по выявлению МАР у обследованных детей.

Таблица 3.16 - Наличие малых аномалий развития у обследованных детей

Статистический показатель	n (количество пациентов с МАР)	% от общего числа в группе	p	Коэффициент Крамера (V)
Первая группа	28	31,5	0,032 $P_{1-2}=0,102$ $p_{1-3}=1,0$	0,225
Вторая группа	3	9,4		
Третья группа	7	20,0		
Четвертая группа	2	10,5		

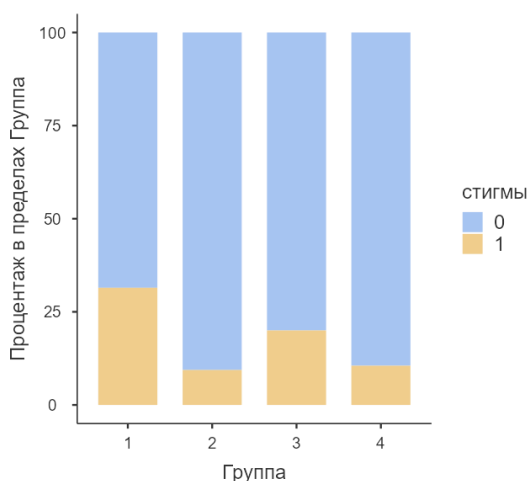


Рисунок 3.14 - Наличие стигм дизэмбриогенеза у обследованных детей: 0 - стигм нет, 1 - стигмы есть.

Среди малых аномалий развития встречались в первой группе: у 8 (9,0%) пациентов - готическое небо, низко посаженные уши - у 8 (9,0%) пациентов, синдактилия - у 6 (6,7%) пациентов, эпикант - у 5 (5,6%) пациентов, дилихоцефалия - у 3 (3,4%) пациентов, приподнятый кончик носа - у 3 (3,4%)

пациентов, большие уши - у 3 (3,4%) пациентов, поперечная складка на ладони/столе - у 3 (3,4%) пациентов, длинные ресницы - у 3 (3,4%) пациентов, сглаженность мочки уха - у 3 (3,4%) пациентов, арахнодактилия - у 1 (1,1%) пациента, широкая переносица - у 1 (1,1%) пациента, микрогнатия - у 2 (2,2%) пациентов, «брови домиком» - у 2 (2,2%) пациентов, 3 сосок - у 2 (2,2%) пациентов, брахидактилия - у 2 (2,2%) пациентов, гипертрихоз - у 1 (1,1%) пациента, четырехпалая кисть - у 1 (1,1%) пациента, зубы с большими промежутками - у 1 (1,1%), сандалевидный промежуток между 1 и 2 пальцами стопы - у 1 (1,1%) пациента, макрокrania - у 1 (1,1%) пациента, выступающий лоб - у 1 (1,1%) пациента, полидактилия - у 1 (1,1%) пациента, «карпий рот» - у 1 (1,1%) пациента . В таблице 3.17 представлены результаты оценки MAP у обследованных пациентов.

Таблица 3.17 - Сравнительная характеристика между группами по наличию малых аномалий развития

Малые аномалии развития	Первая группа, n (% от общего числа в группе)	Вторая группа, n (% от общего числа в группе)	Третья группа, n (% от общего числа в группе)	Четвертая группа, n (% от общего числа в группе)	p	Коэффициент Крамера (V)
Готическое небо	8 (9,0%)	0	1 (2,9%)	0	0,120	0,183
Низко посаженные уши	8 (9,0%)	3 (9,4%)	1 (2,9%)	00	0,358	0,136
Арахнодактилия	1 (1,1%)	0	0	0	0,808	0,-745
Широкая переносица	1 (1,1%)	0	0	0	0,808	0,-745
Эпикант	5 (5,6%)	1 (3,1%)	1 (2,9%)	1 (5,3%)	0,889	0,0602
Синдактилия	6 (6,7%)	0	1 (2,9%)	0	0,263	0,151
Долихоцефалия	3 (3,4%)	0	0	0	0,399	0,130



Малые аномалии развития	Первая группа, n (% от общего числа в группе)	Вторая группа, n (% от общего числа в группе)	Третья группа, n (% от общего числа в группе)	Четвертая группа, n (% от общего числа в группе)	p	Коэффициент Крамера (V)
Приподнятый кончик носа	3 (3,4%)	0	1 (2,9%)	0	0,634	0,0989
Большие уши	3 (3,4%)	0	1 (2,9%)	0	0,634	0,0989
Поперечная складка на ладони/столе	3 (3,4%)	0	1 (2,9%)	0	0,634	0,0989
Микрогнатия	2 (2,2%)	0	1 (2,9%)	0	0,727	0,0865
Четырехпалая кисть	1 (1,1%)	0	0	0	0,808	0,0745
«Брови домиком»	2 (2,2%)	0	0	0	0,582	0,106
Гипертрихоз	1 (1,1%)	0	0	0	0,808	0,0745
3 сосок	2 (2,2%)	0	0	0	0,582	0,106
Сглаженность мочки уха	3 (3,4%)	0	1 (2,9%)	1 (5,3%)	0,7	0,0901
Зубы с большими промежутками	1 (1,1%)	0	0	0	0,808	0,0745
Сандалевидный промежуток между 1 и 2 пальцами стопы	1 (1,1%)	0	0	0	0,808	0,0745
Длинное узкое лицо	0	1 (1,1%)	0	0	0,213	0,160
Макрокrania	1 (1,1%)	0	1 (2,9%)	0	0,682	0,0926
Седловидный нос	0	0	1 (2,9%)	0	0,259	0,152
Выступающий лоб	1 (1,1%)	0	0	0	0,808	0,0745
Длинные ресницы	3 (3,4%)	0	0	0	0,399	0,130
Полидактилия	1 (1,1%)	0	0	0	0,808	0,0745
«Карпий» рот	1 (1,1%)	0	0	0	0,808	0,0745
Брахидактилия	2 (2,2%)	0	0	0	0,582	0,106
ИТОГО:	28 (31,5%)	3 (9,4%)	7 (20,0%)	2 (10,5%)	0,032	0,225

При неврологическом осмотре обследованных пациентов очаговая микросимптоматика выявлена у более половины обследованных детей.

Нарушение иннервации черепно-мозговых нервов (ЧМН) выявлено у 76 пациентов (85,4%) с эпилептической энцефалопатией. Различия между нарушением иннервации ЧМН и ЭЭ обнаружены на высоком уровне статистической значимости ( $p < 0,001$ ). Дизартрия встречалась у 21 ребенка (23,6%), нарушение остроты зрения - у 12 пациентов (13,5%), расходящееся косоглазие - у 12 пациентов (13,5%), нистагм - у 14 пациентов (15,7%), нарушение реакции зрачков на свет - у 2 пациентов (2,2%), снижение конвергенции - у 1 пациента (1,1%), сходящееся косоглазие - у 11 пациентов (12,4%), птоз - у 1 пациента (1,1%), асимметрия лица - у 3 пациентов (3,4%), бульбарный синдром выявлен у 1 пациента (1,1%), псевдобульбарный синдром - у 14 пациентов (15,7%), изолированное нарушение глотания - у 8 пациентов (9,0%), плавающие движения глазных яблок - у 8 пациентов (9,0%). Дизартрия, снижение конвергенции явились наиболее значимыми по отношению к ЭЭ ( $p = 0,006$  и  $p = 0,049$  соответственно).

У 50 пациентов (56,2%) отмечалось снижение мышечной силы: правосторонний гемипарез встречался у 1 пациента (1,1%), левосторонний гемипарез - у 1 пациента (1,1%), тетрапарез - у 47 пациентов (52,8%) и нижний парапарез - у 1 пациента (1,1%).

Изменения мышечного тонуса выявлено у 69 пациентов (77,5%): повышение мышечного тонуса по спастическому типу характерно для 29 пациентов (32,6%), повышение мышечного тонуса по пластическому типу – для 3 пациентов (3,4%), меняющийся мышечный тонус - для 6 пациентов (6,7%), диффузная мышечная гипотония отмечалась у 31 пациента (34,8%).

Изменения со стороны глубоких сухожильных рефлексов обнаружены у 39 пациентов (43,8%): высокие сухожильные рефлексы вызывались у 36 пациентов (40,5%), низкие сухожильные рефлексы - у 3 пациентов (3,4%), асимметричность рефлексов наблюдалась у 6 (6,7%) пациентов.

Патологические рефлексy не вызывались у 40 пациентов (44,9%), положительные патологические рефлексy отмечались у 29 (32,6%) пациентов, непостоянный рефлекс Бабинского - у 3 (3,4%) пациентов, рефлекс Бабинского по возрасту вызывался у 17 пациентов (19,1%).

Поверхностную чувствительность удалось оценить у 67 пациентов (75,3%). У этих пациентов она не была нарушена. Глубокая чувствительность оценена у 9 пациентов (10,1%), нарушений не отмечалось. У остальных пациентов достоверная оценка чувствительности затруднена в силу возрастных особенностей и задержки психоречевого развития.

Интенционный тремор во время оценки координаторных проб отмечался у 6 пациентов (6,7%), 18 (20,2%) пациентов выполняли координаторные пробы удовлетворительно, у остальных (73,0%) оценить координаторные пробы не удалось по различным причинам (возраст, наличия пареза, непонимание обращенной речи, задержка развития). Оценить в позе Ромберга удалось 21 (23,6%) пациента, неустойчивость в позе Ромберга отмечалась у 6 (6,7%) пациентов. Остальные пациенты (в силу возраста, наличия пареза) не оценивались в позе Ромберга (76,4%).

Гиперкинезы во время осмотра встречались у 1 пациента (1,1%). Стереотипичные навязчивые движения - у 7 пациентов (7,9%). В таблице 3.18 представлены подробные данные оценки неврологического статуса детей с эпилептическими энцефалопатиями.

Таблица 3.18 - Оценка неврологического статуса у детей с эпилептическими энцефалопатиями

Неврологический статус	Синдром инфантильных спазмов	Синдром Драве	Синдром Отахара	Синдром Леннокса-Гасто	РЭЭ	СЛК	Ранняя младенческая эволюционная и ЭЭ с началом до 3-х месяцев	ESES	Этиологически специфические эпилептические синдромы	Другие редкие формы	Всего	p
Иннервация черепно-мозговых нервов нарушена	41 (93,2,5)	4 (66,7%)	3 (100,0%)	10 (100,0%)	0	3 (100,0%)	5 (62,5%)	1 (100,0%)	5 (100,0%)	4 (66,7%)	76 (85,4%)	<0,001
дизартрия	4 (9,1%)	3 (50,0%)	1 (33,3%)	6 (60,0%)	0	2 (66,7%)	1 (12,5%)	1 (100,0%)	1 (20,0%)	2 (33,3%)	21 (23,6%)	0,006
Нарушение остроты зрения	10 (22,7%)	0	0	1 (10,0%)	0	0	0	0	1 (20,0%)	0	12 (13,5%)	0,516
Расходящееся косоглазие	7 (15,9%)	0	1 (33,3%)	2 (20,0%)	0	0	0	0	1 (20,0%)	1 (16,7%)	12 (13,55)	0,825
Изменение фотореакции	1 (2,3%)	0	1 (33,3%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (2,2%)	0,117
Птоз	1 (2,3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1,1%)	0,999
Снижение конвергенции	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (20,0%)	0	1 (1,1%)	0,049
Сходящееся косоглазие	8 (18,2%)	0	0	0	0	1 (33,3%)	1 (12,5%)	0	1 (20,0%)	0	11 (12,4%)	0,642

Продолжение таблицы 3.18

Неврологический статус	Синдром инфантильных спазмов	Синдром Драве	Синдром Отахара	Синдром Леннокса-Гасто	РЭЭ	СЛК	Ранняя младенческая эволюционная и ЭЭ с началом до 3-х месяцев	ESES	Этиологически специфические эпилептические синдромы	Другие редкие формы	Всего	p
Нистагм	5 (11,4%)	1 (16,7%)	0	3 (30,0%)	0	0	3 (37,5%)	0	2 (40,0%)	0	14 (15,7%)	0,331
Асимметрия лица	3 (6,8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (3,4%)	0,957
Бульбарный синдром	0	0	1 (33,3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1,1%)	-
Псевдобульбарный синдром	10 (22,7%)	0	0	1 (10,0%)	0	0	0	0	2 (40,0%)	1 (16,7%)	14 (15,7%)	-
Изолированное нарушение глотания	5 (11,4%)	0	0	1 (10,0%)	0	0	1 (12,5%)	0	0	1 (16,7%)	8 (9,0%)	-
Плавающие движения глазных яблок	7 (15,9%)	0	0	0	0	0	1 (12,5%)	0	0	0	8 (9,0%)	-
Мышечная сила • не изменена	11 (25,0%)	6 (100%)	1 (33,3%)	7 (70,0%)	2 (66,7%)	3 (100,0%)	4 (50,0%)	1 (100,0%)	1 (20,0%)	3 (50,0%)	39 (43,8%)	-

Продолжение таблицы 3.18

Неврологический статус	Синдром инфантильных спазмов	Синдром Драве	Синдром Отахара	Синдром Леннокса-Гасто	РЭЭ	СЛК	Ранняя младенческая эволюционная и ЭЭ с началом до 3-х месяцев	ESES	Этиологически специфические эпилептические синдромы	Другие редкие формы	Всего	р
•Правосторонний гемипарез	1 (2,3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1,1%)	-
• Левосторонний гемипарез	1 (2,3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1,1%)	-
• Тетрапарез	30 (68,2%)	0	2 (66,7%)	3 (30,0%)	1 (33,3%)	0	4 (50,0%)	0	4 (80,0%)	3 (50,0%)	47 (52,8%)	-
• Нижний парапарез	1 (2,3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1,1%)	-
Мышечный тонус: • Неизменен	4 (9,1%)	3 (50,0%)	1 (33,3%)	5 (50,0%)	2 (66,7%)	0	1 (12,5%)	1 (100,0%)	1 (20,0%)	2 (33,3%)	20 (22,5%)	-
• Повышен по спастическому типу	18 (40,9%)	1 (16,7%)	0	2 (20,0%)	0	0	4 (50,0%)	0	3 (60,0%)	1 (16,7%)	29 (32,6%)	-

Продолжение таблицы 3.18

Неврологический статус	Синдром инфантильных спазмов	Синдром Драве	Синдром Отахара	Синдром Леннокса-Гасто	РЭЭ	СЛК	Ранняя младенческая эволюционная и ЭЭ с началом до 3-х месяцев	ESES	Этиологически специфические эпилептические синдромы	Другие редкие формы	Всего	p
• Повышен по пластическому типу	1 (2,3%)	0	0	1 (10,0%)	1 (33,3%)	0	0	0	0	0	3 (3,4%)	-
• Смешанный	4 (9,1%)	0	0	0	0	0	1 (12,5%)	0	0	1 (16,7%)	6 (6,7%)	-
• Диффузная гипотония	17 (38,6%)	2 (33,3%)	2 (66,7%)	2 (20,0%)	0	3 (100,0%)	2 (25,0%)	0	1 (20,0%)	2 (33,3%)	31 (34,8%)	-
Глубокие сухожильные рефлексy: • Не изменены	20 (45,5%)	6 (100,0%)	2 (66,7%)	7 (70,0%)	2 (66,7%)	3 (100,0%)	4 (50,0%)	1 (100,0%)	1 (20,0%)	4 (66,7%)	50 (56,2%)	-
• высокие	24 (54,5%)	0	0	3 (30,0%)	1 (33,3%)	0	3 (37,5%)	0	3 (60,0%)	2 (33,3%)	36 (40,5%)	
• низкие	0	0	1 (33,3%)	0	0	0	1 (12,5%)	0	1 (20,0%)	0	3 (3,4%)	-
• ассиметричные	4 (9,1%)	0	0	0	0	0	2 (25,0%)	0	0	0	6 (6,7%)	-

Продолжение таблицы 3.18

Неврологический статус	Синдром инфантильных спазмов	Синдром Драве	Синдром Отахара	Синдром Леннокса-Гасто	РЭЭ	СЛК	Ранняя младенческая эволюционная и ЭЭ с началом до 3-х месяцев	ESES	Этиологически специфические эпилептические синдромы	Другие редкие формы	Всего	р
Патологические рефлексы:												-
• Не вызывались	9 (20,5%)	6 (100,0%)	2 (66,7%)	7 (70,0%)	2 (66,7%)	3 (100,0%)	4 (50,0%)	1 (100,0%)	2 (40,0%)	4 (66,7%)	40 (44,9%)	
• Положительные	18 (40,9%)	0	0	2 (20,0%)	1 (33,3%)	0	3 (37,5%)	0	3 (60,0%)	2 (33,3%)	29 (32,6%)	-
• Непостоянный рефлекс Бабинского	2 (4,6%)	0	0	1 (10,0%)	0	0	0	0	0	0	3 (3,4%)	-
• Рефлекс Бабинского по возрасту	15 (34,1%)	0	1 (33,3%)	0	0	0	1 (12,5%)	0	0	0	17 (19,1%)	-
Чувствительность поверхностная:												-
• сохранена	27 (61,4%)	5 (83,3%)	2 (66,7%)	9 (90,0%)	3 (100,0%)	3 (100,0%)	7 (87,5%)	1 (100,0)	4 (80,0%)	6 (100,0%)	67 (75,3%)	



Продолжение таблицы 3.18

Неврологический статус	Синдром инфантильных спазмов	Синдром Драве	Синдром Отахара	Синдром Леннокса-Гасто	РЭЭ	СЛК	Ранняя младенческая эволюционная и ЭЭ с началом до 3-х месяцев	ESES	Этиологически специфические эпилептические синдромы	Другие редкие формы	Всего	р
• достоверно не оценить	17 (38,6%)	1 (16,7%)	1 (33,3%)	1 (10,0%)	0	0	1 (12,5%)	0	1 (20,0%)	0	22 (24,7%)	-
Чувствительность глубокая: • сохранена	1 (2,3%)	1 (16,7%)	0	3 (30,0%)	0	1 (33,3%)	0	1 (100,0%)	0	2 (33,3%)	9 (10,1%)	-
• достоверно не оценить	43 (97,7%)	5 (83,3%)	3 (100,0%)	7 (70,0%)	3 (100,0%)	2 (66,7%)	8 (100,0%)	0	5 (100,0%)	4 (66,7%)	80 (89,9%)	-
Выполнение координаторных проб: • удовлетворительное	2 (4,5%)	4 (66,7%)	0	3 (30,0%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)	1 (12,5%)	1 (100,0%)	1 (20,0%)	3 (50,0%)	18 (20,2%)	-
• с интенционным тремором	2 (4,5%)	0	0	2 (20,0%)	1 (33,3%)	0	1 (12,5%)	0	0	0	6 (6,7%)	-
• достоверно не оценить	40 (90,9%)	2 (33,3%)	3 (100,0%)	5 (50,0%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	6 (75,0%)	0	4 (80,0%)	3 (50,0%)	65 (73,0%)	-

Продолжение таблицы 3.18

Неврологический статус	Синдром инфантильных спазмов	Синдром Драве	Синдром Отахара	Синдром Леннокса-Гасто	РЭЭ	СЛК	Ранняя младенческая эволюционная и ЭЭ с началом до 3-х месяцев	ESES	Этиологически специфические эпилептические синдромы	Другие редкие формы	Всего	р
Поза Ромберга:												
• устойчивость	3 (6,8%)	2 (33,3%)	0	4 (40,0%)	0	2 (66,7%)	1 (12,5%)	1 (100,0%)	0	2 (33,3%)	15 (16,9%)	-
• неустойчивость	0	1 (16,7%)	0	1 (10,0%)	1 (33,3%)	0	1 (12,5%)	0	1 (20,0%)	1 (16,7%)	6 (6,7%)	-
• достоверно не оценить	41 (93,2%)	3 (50,0%)	3 (100,0%)	5 (50,0%)	2 (66,7%)	1 (33,3%)	6 (75,0%)	0	4 (80,0%)	3 (50,0%)	68 (76,4%)	-
Наличие гиперкинезов	1 (2,3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1,1%)	-
Стереотипии	2 (4,5%)	1 (16,7%)	1 (33,3%)	1 (10,0%)	0	0	0	1 (100,0%)	1 (20,0%)	0	7 (7,9%)	-

### 3.1.4 Результаты оценки речевой функции

Оценка речевой функции включала оценку фонематического восприятия, артикуляционного праксиса, экспрессивной речи, импрессивной речи.

Фонематическое восприятие в группе эпилептических энцефалопатий нарушено у 73 пациентов (82,0%), недоразвитие фонематического восприятие отмечалось у 14 пациентов (15,7%) и только у 2 (2,2%) пациентов оно в норме. При этом нарушение фонематического восприятия на уровне слова отмечалось у 1 пациента (1,1%), недостаточность дифференциации фонем близких по акустико-фонематическому сходству отмечалось у 6 пациентов (6,7%). На рисунке 3.15 наглядно представлены результаты оценки фонематического восприятия у детей с различными вариантами ЭЭ. В таблице 3.19 представлены результаты оценки фонематического восприятия у детей всех групп. Таким образом для большинства обследованных детей характерно недоразвитие фонематического восприятие и его нарушение в виде упрощения и искажения структуры слова.

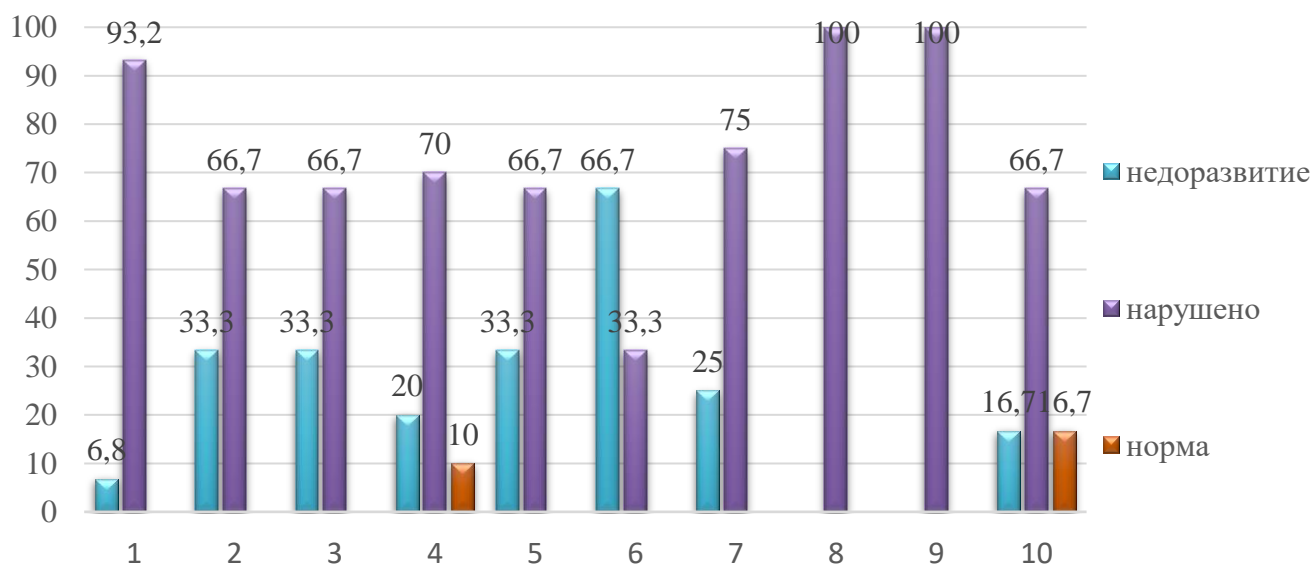


Рисунок 3.15 - Фонематическое восприятие у детей с различными вариантами ЭЭ

Примечание: 1 - синдром инфантильных спазмов; 2 - синдром Драве; 3 - синдром Отахара; 4 - синдром Леннокса-Гасто; 5 - РЭЭ, 6 - СЛК; 7 - ранняя младенческая эволюционная и ЭЭ с началом до 3-х месяцев; 8 - ESES; 9 - этиологически специфические синдромы, 10 - другие редкие формы

Таблица 3.19 - Фонематическое восприятие у обследованных детей

Фонематическое восприятие	Первая группа, n (% от общего числа в группе)	Вторая группа, n (% от общего числа в группе)	Третья группа, n (% от общего числа в группе)	Четвертая группа, n (% от общего числа в группе)	Всего, n=175
Нарушено	73 (82,0%)	21 (65,6%)	26 (74,3%)	0	120 (68,6%)
Недоразвитие	14 (15,7%)	6 (18,8%)	8 (22,9%)	4 (21,1%)	32 (18,3%)
Норма	2 (2,2%)	5 (15,6%)	1 (2,9%)	15 (78,9%)	23 (13,1%)
Нарушено на уровне слова	1 (1,1%)	1 (3,1%)	4 (11,4%)	0	6 (3,4%)
Недостаточность дифференциации фонем близких по акустико-фонематическому сходству	6 (6,7%)	2 (6,3%)	1 (2,9%)	0	9 (5,1%)
Нарушена слухопроизносительная дифференциация м-л-н:	0	5 (15,6%)	0	0	5 (2,9%)
Нарушены свистящие-шипящие	0	2 (6,3%)	0	0	2 (1,1%)
Нарушена группа шипящих	0	4 (12,5%)	0	0	4 (2,3%)
Упрощение и искажение структуры слов	0	9 (28,1%)	1 (2,9%)	0	10 (5,7%)

Нарушение артикуляционного праксиса отмечалось у 63 пациентов (70,8%), у 26 пациентов (29,2%). Нарушение точности в артикуляционном праксисе отмечалось у 16 пациентов (18,0%), нарушение объема артикуляционных движений отмечалось у 15 пациентов (16,9%), нарушение тонких дифференцированных движений языка у 12 пациентов (13,5%), трудности при выполнении простых артикуляционных движений по образцу отмечались у 1 пациента (1,1%), появление синкинезий в лицевой и ручной моторике при выполнении артикуляционных проб отмечалось у 6 пациентов (6,7%),

артикуляционная апраксия встречалась у 59 пациентов (66,3%). На рисунке 3.16 и в таблице 3.27 наглядно представлена структура нарушения артикуляционного праксиса у детей с различными вариантами ЭЭ.

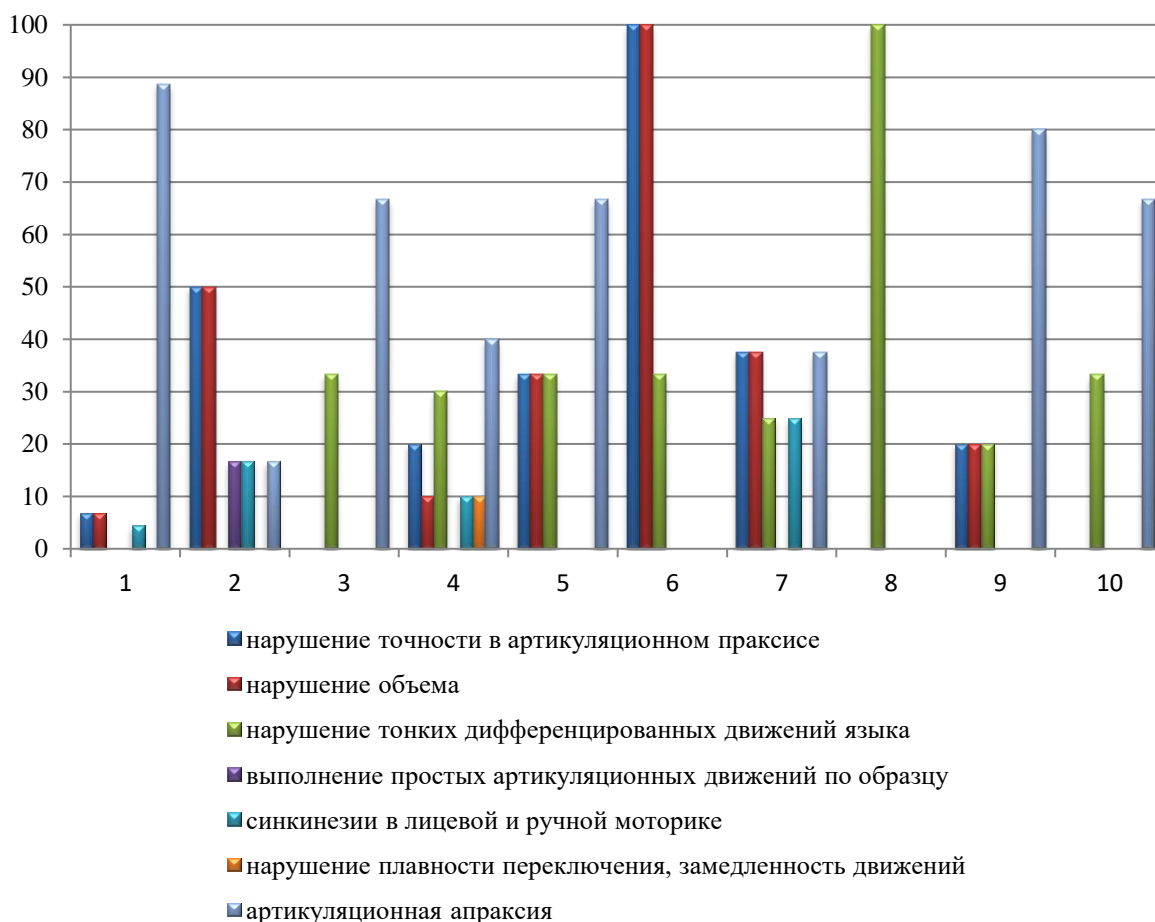


Рисунок 3.16 - Структура изменений в артикуляции речи у детей с ЭЭ: 1 - синдром инфантильных спазмов; 2 - синдром Драве; 3 - синдром Отахара; 4 - синдром Леннокса-Гасто; 5 - РЭЭ, 6 - СЛК; 7 - ранняя младенческая эволюционная и ЭЭ с началом до 3-х месяцев; 8 - ESES; 9 - этиологически специфические синдромы, 10 - другие редкие формы

В группе детей с эпилепсией нарушение артикуляционного праксиса отмечено у 27 (84,4%) пациентов, в группе детей без приступов, но с речевыми нарушениями - у 31 (88,6%), пациентов, у оставшихся 4 детей этой группы оценить артикуляционный праксис не удалось ввиду особенностей поведения и возраста; в группе условно здоровых детей нарушение артикуляционного

праксиса выявлено у 2 (1,0%) детей. В таблице 3.20 представлена общая картина нарушений артикуляционного праксиса среди всех обследованных детей.

Таблица 3.20 - Нарушение артикуляционного праксиса у обследованных детей

Артикуляционный праксис	Первая группа, n (%) от общего числа в группе)	Вторая группа, n (%) от общего числа в группе)	Третья группа, n (%) от общего числа в группе)	Четвертая группа, n (%) от общего числа в группе)	Всего, n=175
Не оценить	26 (29,2%)	3 (17,4%)	4 (11,4%)	11 (57,9%)	44 (25,1%)
Нарушение точности в артикуляционном праксисе	16 (18,0%)	8 (25,0%)	10 (28,6%)	0	34 (19,4%)
Нарушение объема в артикуляционном праксисе	15 (16,9%)	9 (28,1%)	11 (31,4%)	0	35 (20,0%)
Нарушение тонких дифференцированных движений языка	12 (13,5%)	9 (28,1%)	7 (20,0%)	2 (10,5%)	30 (17,1%)
Выполнение простых артикуляционных движений по образцу	1 (1,1%)	3 (9,4%)	3 (8,6%)	0	7 (4,0%)
Синкинезии в лицевой и ручной моторике при выполнении артикуляционных проб	6 (6,7%)	1 (3,1%)	1 (2,9%)	0	8 (4,6%)
Нарушение плавности переключения, замедленность движений в артикуляционном праксисе	1 (1,1%)	0	0	0	1 (0,6%)
Артикуляционная апраксия	59 (66,3%)	6 (18,8%)	13 (37,1%)	0	78 (44,6%)
Норма	0	2 (6,3%)	0	6 (31,6%)	8 (4,6%)

Таким образом, у детей с ЭЭ преобладает артикуляционная апраксия (66,3%), характерно появление синкинезий в лицевой и ручной моторике при выполнении артикуляционных проб (6,7%), что реже встречается у детей групп сравнения. У детей с эпилепсией преобладают (преимущественно у 1/3 пациентов) нарушения объема в артикуляционном праксисе и нарушение тонких дифференцированных движений языка, у детей 3 группы также в нарушении артикуляционного праксиса лидирует артикуляционная апраксия (37,1%), нарушение точности и объема.

При оценке экспрессивной речи у детей с эпилептическими энцефалопатиями владение только криком отмечалось у 3 пациентов (3,4%), гуление встречалось у 21 пациента (23,6%), лепетная речь - у 14 пациентов (15,7%), звукокомплексы - у 8 пациентов (9,0%), отдельные слова - у 10 пациентов (11,2%), фразовая речь - у 6 пациентов (6,7%), простые предложения - у 6 пациентов (6,7%), простые распространенные предложения - у 4 пациентов (4,5%), рассказать стихотворение могли 3 пациента (3,4%), аграмматизмы в экспрессивной речи встречались у 7 пациентов (7,9%), низкий словарный запас - у 8 пациентов (9,0%), наличие эхолалий - у 2 пациентов (2,2%), нечеткость речи характерна для 3 пациентов (3,4%), замедленная речь - для 1 пациента (1,1%). Экспрессивной речи не было у 23 пациентов (25,8%). На рисунке 3.17 и в таблице 3.27 наглядно представлена структура нарушений экспрессивной речи у детей с различными вариантами ЭЭ. В таблице 3.21 представлены результаты оценки экспрессивной речи у обследованных пациентов.

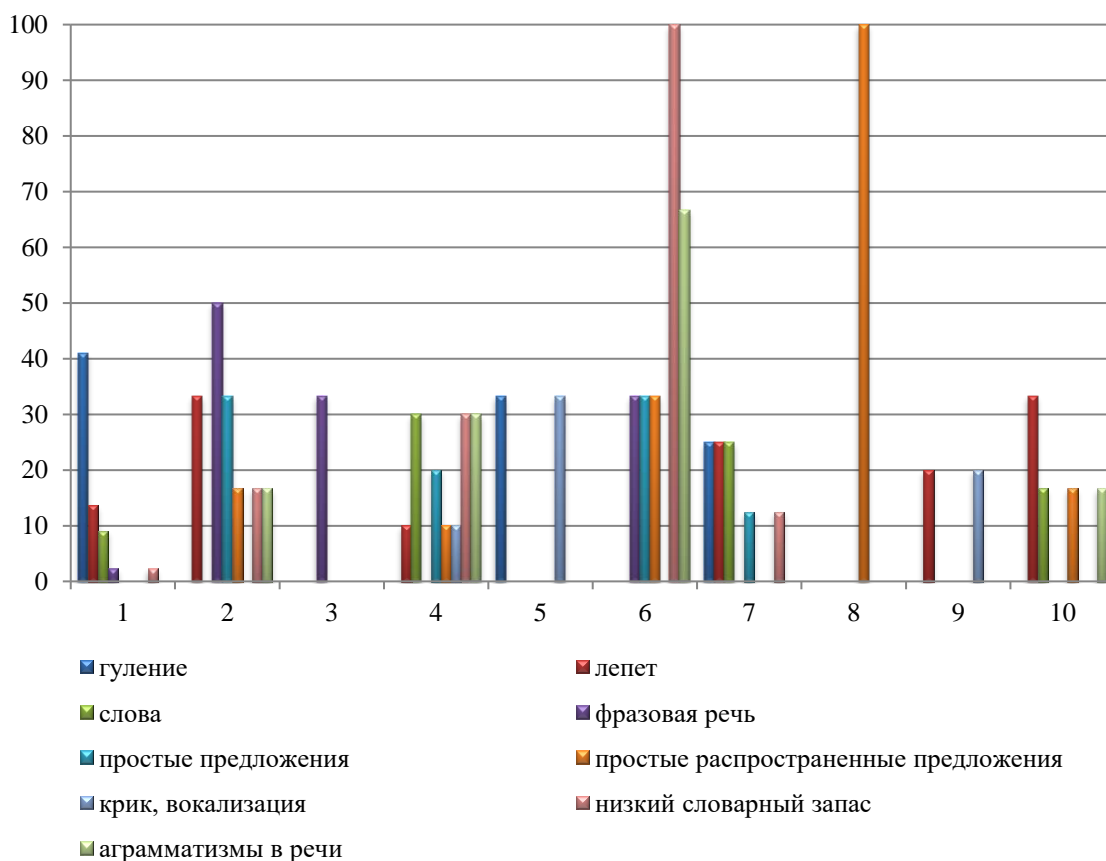


Рисунок 3.17 - Структура нарушений экспрессивной речи у детей с эпилептическими энцефалопатиями: 1 - синдром инфантильных спазмов; 2 - синдром Драве; 3 - синдром Отахара; 4 - синдром Леннокса-Гасто; 5 - РЭЭ, 6 - СЛК; 7 - ранняя младенческая эволюционная и ЭЭ с началом до 3-х месяцев; 8 - ESES; 9 - этиологически специфические синдромы, 10 - другие редкие формы

Таблица 3.21 - Результаты оценки экспрессивной речи

Экспрессивная речь	Первая группа, n (% от общего числа в группе)	Вторая группа, n (% от общего числа в группе)	Третья группа, n (% от общего числа в группе)	Четвертая группа, n (% от общего числа в группе)	Всего, n=175
Представленность экспрессивной речи:					
• Гуление	21 (23,6%)	1 (3,1%)	0	4 (21,1%)	26 (14,9%)
• Лепет	14 (15,7%)	6 (18,8%)	10 (28,6%)	9 (47,4%)	39 (22,3%)
• Звукокомплексы	8 (9,0%)	1 (3,1%)	7 (20,0%)	5 (26,3%)	21 (12,0%)



Экспрессивная речь	Первая группа, n (% от общего числа в группе)	Вторая группа, n (% от общего числа в группе)	Третья группа, n (% от общего числа в группе)	Четвертая группа, n (% от общего числа в группе)	Всего, n=175
• Слова	10 (11,2%)	5 (15,6%)	8 (22,9%)	7 (36,8%)	30 (17,1%)
• Фразовая речь	6 (6,7%)	3 (9,4%)	1 (2,9%)	1 (5,3%)	11 (6,3%)
• Простые предложения	6 (6,7%)	13 (40,6%)	8 (22,9%)	0	27 (15,4%)
• Простые распространенные предложения	4 (4,5%)	7 (21,9%)	2 (5,7%)	6 (31,6%)	19 (10,9%)
• Рассказывает стихи	3 (3,4%)	5 (15,6%)	2 (5,7%)	6 (31,6%)	16 (9,1%)
• Крик (вокализация)	3 (3,4%)	0	3 (8,6%)	0	6 (3,4%)
Нарушения экспрессивной речи:	7 (7,9%)	11 (34,4%)	8 (22,9%)	1 (5,3%)	27 (15,4%)
• Аграмматизмы в экспрессивной речи					
• Низкий словарный запас	8 (9,0%)	16 (50%)	7 (20,0%)	0	31 (17,7%)
• Эхолалии	2 (2,2%)	0	3 (8,6%)	1 (5,3%)	6 (3,4%)
• Моторная алалия	23 (25,8%)	1 (3,1%)	3 (8,6%)	0	27 (15,4%)
• Нечеткость экспрессивной речи	3 (3,4%)	4 (12,5%)	6 (17,1%)	0	13 (7,4%)
• Замедление экспрессивной речи	1 (1,1%)	0	0	0	1 (0,6%)
Персеверации в речи	0	0	1 (2,9%)	0	1 (0,6%)
Динамическая диспраксия	0	0	1 (2,9%)	0	1 (0,6%)
Не усвоены понятия звук, буква	0	5 (15,6%)	0	0	5 (2,9%)
Нарушение согласования слов в речи	0	2 (6,3%)	0	0	2 (1,1%)

Понимание обращенной речи в группе детей с эпилептическими энцефалопатиями на бытовом уровне отмечалось у 4 пациентов (4,5%), затруднено понимание логико-грамматических оборотов (временные,

пространственные отношения) - у 3 пациентов (3,4%), отсутствие понимания обращенной речи - у 39 пациентов (43,8%), понимание обращенной речи на ситуативном уровне - 13 пациентов (14,6%), на номинативном уровне - 3 пациента (3,4%), предикативный уровень понимания речи отмечался у 3 пациентов (3,4%). Доречевой уровень развития речи отмечался у 20 пациентов (22,5%). В таблице 3.22 представлены результаты оценки понимания речи в основной, контрольной и группах сравнения.

Таблица 3.22 - Результаты оценки импрессивной речи у обследованных детей

Уровень понимания обращенной речи	Первая группа, n (% от общего числа в группе)	Вторая группа, n (% от общего числа в группе)	Третья группа, n (% от общего числа в группе)	Четвертая группа, n (% от общего числа в группе)	Всего, n=175
Нулевой	59 (66,3%)	5 (15,6%)	5 (14,3%)	6 (31,6%)	75 (42,9%)
Ситуативный	18 (20,2%)	6 (18,8%)	15 (42,9%)	3 (15,8%)	42 (24,0%)
Номинативный	6 (6,7%)	8 (25,0%)	13 (37,1%)	1 (5,3%)	28 (16,0%)
Предиктивный	3 (3,4%)	10 (31,3%)	1 (2,9%)	3 (15,8%)	17 (9,7%)
Расчлененный	3 (3,4%)	3 (9,4%)	1 (2,9%)	6 (31,6%)	13 (7,4%)

Таким образом, в основной группе детей доминирует низкий уровень понимания обращенной речи, что косвенно говорит о тяжелой форме сенсорной алалии, также нулевой уровень понимания речи почти в 30,0% случаев представлен и у здоровых детей, это связано с возрастной когортой этих детей. У детей с эпилепсией достаточно неплохой уровень понимания обращенной речи, который в основном характерен для детей 2–3-летнего возраста. В группе детей с речевыми нарушениями, без приступов доминирует ситуативный уровень понимания речи, который характерен для детей со средней формой сенсорной алалии.

Несформированность связной речи отмечалась у 78 пациентов (87,6%), отсутствие согласования с личными местоимениями у 2 пациентов (2,2%), употребление предлогов с ошибками у 1 пациента (1,1%), рассказ прослушанного текста требовал наводящих вопросов у 1 пациента (1,1%) и отмечалось нарушение последовательности сюжета в рассказе прослушанного текста у 3 пациентов (3,4%). На рисунке 3.18 и в таблице 3.27 представлена структура нарушений связной речи у детей с различными вариантами ЭЭ. В таблице 3.23 представлены результаты оценки сформированности связной речи у детей всех групп.

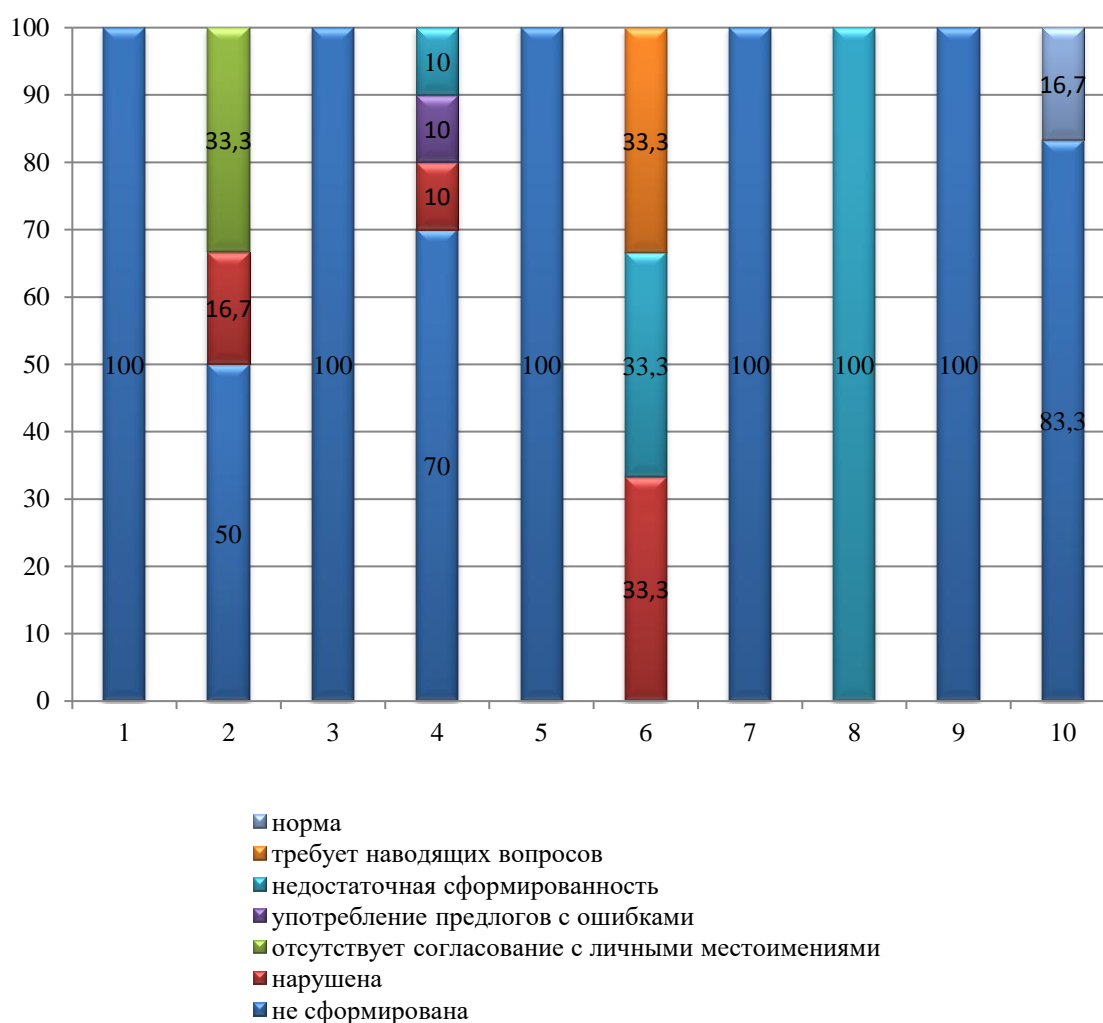


Рисунок 3.18 - Структура связной речи у детей с эпилептическими энцефалопатиями: 1 - синдром инфантильных спазмов; 2 - синдром Драве; 3 - синдром Отахара; 4 - синдром Леннокса-Гасто; 5 - РЭЭ, 6 - СЛК; 7 - ранняя

младенческая эволюционная и ЭЭ с началом до 3-х месяцев; 8 - ESES; 9 - этиологически специфические синдромы, 10 - другие редкие формы

Таблица 3.23 - Результаты оценки сформированности связной речи у обследованных детей

Связная речь	Первая группа, n (%) от общего числа в группе)	Вторая группа, n (%) от общего числа в группе)	Третья группа, n (%) от общего числа в группе)	Четвертая группа, n (%) от общего числа в группе)	Всего, n=175
Не сформирована	78 (87,6%)	15 (46,9%)	29 (82,9%)	13 (68,4%) - по возрасту	135 (77,1%)
Нарушена	3 (3,4%)	4 (12,5%)	1 (2,9%)	0	8 (4,6%)
Отсутствует согласование личными местоимениями	2 (2,2%)	2 (6,3%)	1 (2,9%)	0	5 (2,9%)
Употребление предлогов ошибками	1 (1,1%)	3 (9,4%)	2 (5,7%)	0	6 (3,4%)
Недостаточная сформированность (рассказ прослушанного текста с нарушением последовательности сюжета)	3 (3,4%)	3 (9,4%)	1 (2,9%)	0	7 (4,0%)
Требуется наводящих вопросов	1 (1,1%)	3 (9,4%)	1 (2,9%)	2 (10,5%)	7 (4,0%)
Норма	1 (1,1%)	2 (6,3%)	0	4 (21,1%)	7 (4,0%)

Нарушение звукопроизношения у детей с эпилептической энцефалопатией отмечалось у 30 пациентов (33,7%), у 3 пациентов (3,4%) звукопроизношение в норме и у 56 пациентов (62,9%) не удалось оценить звукопроизношение ввиду его отсутствия. Среди пациентов с нарушением звукопроизношения полиморфный тип нарушения звукопроизношения отмечался у 21 пациента (23,6%),

мономорфный тип у 1 пациента (1,1%), стигматизм шипящих у 1 пациента (1,1%), стигматизм свистящих у 1 пациента (1,1%), параламбдацизм у 1 пациента (1,1%), параротацизм у 1 пациента (1,1%), пропуски звуков, слогов встречались у 3 пациентов (3,4%). Таким образом у детей с ЭЭ в большинстве случаев (62,9%) отсутствовало звукопроизношение. В группах сравнения у детей с эпилепсией нарушение звукопроизношения встречалось в 84,4% случаев (27 детей), среди нарушений звукопроизношения доминировали стигматизм свистящих (25,0% случаев) и мономорфный тип нарушений (15,6% случаев), а в группе детей без приступов с речевыми нарушениями доминировал полиморфный тип нарушения звукопроизношения (28,6% случаев) и стигматизм шипящих (11,4% случаев). Почти у 1/3 пациентов третьей группы также отсутствовало звукопроизношение. В таблице 3.24 представлены результаты оценки звукопроизношения у детей всех четырех групп. Результаты оценки звукопроизношения у детей с различными вариантами ЭЭ представлены в таблице 3.27.

Таблица 3.24 - Звукопроизношение обследованных детей

Звукопроизношение	Первая группа, n (% от общего числа в группе)	Вторая группа, n (% от общего числа в группе)	Третья группа, n (% от общего числа в группе)	Четвертая группа, n (% от общего числа в группе)	Всего, n=175
Норма	3 (3,4%)	2 (6,3%)	0	19 (100,0%)	24 (13,7%)
Отсутствует	56 (62,9%)	3 (9,4%)	10 (28,6%)	0	69 (39,4%)
Нарушено	30 (33,7%)	27 (84,4%)	25 (71,4%)	0	82 (46,9%)
• полиморфный тип	21 (23,6%)	0	10 (28,6%)	0	31 (17,7%)
• мономорфный тип	1 (1,1%)	5 (15,6%)	1 (2,9%)	0	7 (4,0%)
• стигматизм шипящих	1 (1,1%)	2 (6,3%)	4 (11,4%)	0	7 (4,0%)
• стигматизм свистящих	1 (1,1%)	8 (25,0%)	2 (5,7%)	0	11 (6,3%)
• параламбдацизм	1 (1,1%)	4 (12,5%)	2 (5,7%)	0	7 (4,0%)

Звукопроизношение	Первая группа, n (% от общего числа в группе)	Вторая группа, n (% от общего числа в группе)	Третья группа, n (% от общего числа в группе)	Четвертая группа, n (% от общего числа в группе)	Всего, n=175
• параротацизм	1 (1,1%)	1 (3,1%)	4 (11,4%)	0	6 (3,4%)
• элизии	3 (3,4%)	3 (9,4%)	1 (2,9%)	0	7 (4,0%)
• дефект озвончения	0	4 (12,5%)	1 (2,9%)	0	5 (2,9%)

Навык словообразования у обследованных детей не сформирован в большинстве случаев (77,7%) во всех группах. Это связано с возрастом выборки пациентов и возрастом начала формирования этого навыка. При этом в основной группе у детей с ЭЭ у 80 пациентов отмечается несформированность данного навыка. В таблице 3.25 представлены данные по оценке навыка словообразования у обследованных детей. На рисунке 3.19 и в таблице 3.27 наглядно представлены результаты оценки навыка словообразования среди детей с различными вариантами ЭЭ.

Таблица 3.25 - Навык словообразования у обследованных детей

Навык словообразования	Первая группа, n (% от общего числа в группе)	Вторая группа, n (% от общего числа в группе)	Третья группа, n (% от общего числа в группе)	Четвертая группа, n (% от общего числа в группе)	Всего, n=175
Не сформирован	80 (89,9%)	14 (43,8%)	29 (82,9%)	13 (68,4%) (ввиду возраста)	136 (77,7%)
Нарушен	1 (1,1%)	2 (6,3%)	4 (11,4%)	0	7 (4,0%)
Допускает ошибки	2 (2,2%)	11 (34,4%)	1 (2,9%)	0	14 (8,0%)
Не закреплен	5 (5,6%)	5 (15,6%)	1 (2,9%)	0	11 (6,3%)
Норма	1 (1,1%)	0	0	6 (31,6%)	7 (4,0%)

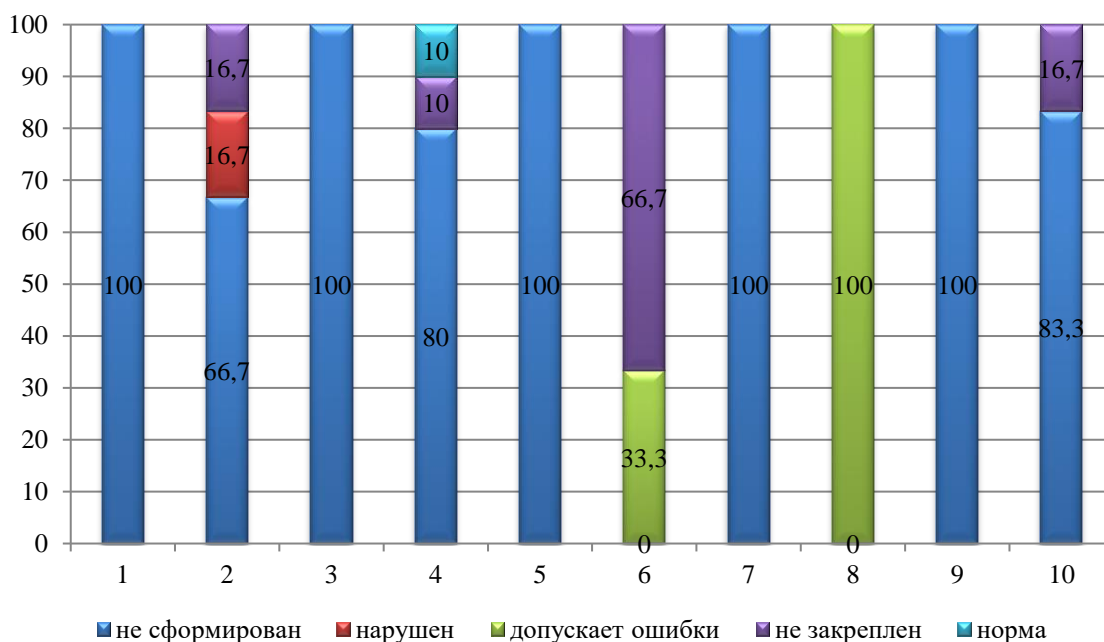


Рисунок 3.19 - Изменения навыка словообразования у детей с эпилептическими энцефалопатиями: 1 - синдром инфантильных спазмов; 2 - синдром Драве; 3 - синдром Отахара; 4 - синдром Леннокса-Гасто; 5 - РЭЭ, 6 - СЛК; 7 - ранняя младенческая эволюционная и ЭЭ с началом до 3-х месяцев; 8 - ESES; 9 - этиологически специфические синдромы, 10 - другие редкие формы.

У детей с ЭЭ игровая деятельность не соответствовала возрасту ребенка в 50 случаях (56,2%), слабый интерес к игровой деятельности отмечался у 4 пациентов (4,5%), хаотичность в игровой деятельности характерна для 1 пациента (1,1%), предметно-манипулятивная игровая деятельность отмечалась у 17 пациентов (19,1%), игровая деятельность в норме отмечалось у 17 пациентов (14,6%). В группах сравнения у большей части детей не нарушена игровая деятельность. Более подробные данные представлены в таблице 3.26.

Таблица 3.26 - Игровая деятельность у обследованных детей

Игровая деятельность	Первая группа, n (%) от общего числа в группе)	Вторая группа, n (%) от общего числа в группе)	Третья группа, n (%) от общего числа в группе)	Четвертая группа, n (%) от общего числа в группе)	Всего, n=175
Норма	17 (19,1%)	19 (59,4%)	14 (40,0%)	12 (63,2%)	62 (35,4%)
Предметно-манипулятивная	17 (19,1%)	4 (12,5%)	8 (22,9%)	7 (36,8%)	36 (20,6%)
Слабый интерес к игровой деятельности	4 (4,5%)	2 (6,3%)	5 (14,3%)	0	11 (6,3%)
Не соответствует возрасту	50 (56,2%)	3 (9,4%)	4 (11,4%)	0	57 (32,6%)
Хаотичная	1 (1,1%)	4 (12,5%)	4 (11,4%)	0	9 (5,1%)

Нарушение счета отмечалось у 69 пациентов (77,5%) с ЭЭ, несформированность навыков опрятности - у 32 пациентов (36,4%), познавательные навыки не сформированы у 63 пациентов (70,8%), при этом слабые познавательные навыки характерны для 9 пациентов (10,1%). Навыки самообслуживания не сформированы у 67 пациентов (75,3%), при этом ребенок при самообслуживании нуждается в постоянной стимуляции в 3 случая (3,4%), самообслуживание возможно при совместных действиях со взрослым у 1 пациента (1,1%). У детей с более легким течением эпилепсии несформированность навыков опрятности отмечалась лишь в 15,6% случаев, у детей с речевыми нарушениями без приступов - в 20,0% случаев.



Таблица 3.27 - Структура речевых нарушений у детей с эпилептическими энцефалопатиями

Речевая функция	Синдром инфантильных спазмов	Синдром Драве	Синдром Отахара	Синдром Леннокса-Гасто	РЭЭ	СЛК	Ранняя младенческая эволюционная и ЭЭ с началом до 3-х месяцев	ESES	Этиологически специфические эпилептические синдромы	Другие редкие формы	ВСЕГО
Нарушение фонематического восприятия	41 (93,2%)	4 (66,7%)	2 (66,7%)	7 (70,0%)	2 (66,7%)	1 (33,3%)	6 (75,0%)	1 (100,0%)	5 (100,0%)	4 (66,7%)	73 (82,0%)
Недоразвитие фонематического восприятия	3 (6,8%)	2 (33,3%)	1 (33,3%)	2 (20,0%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)	2 (25,0%)	0	0	1 (16,7%)	14 (15,7%)
Нарушение фонематического восприятия на уровне слова	0	0	0	1 (10,0%)	0	0	0	0	0	0	1 (1,1%)
Недостаточность дифференциации фонем близких по акустико-фонематическому сходству	1 (2,3%)	1 (16,7%)	1 (33,3%)	1 (10,0%)	0	1 (33,3%)	0	0	0	1 (16,7%)	6 (6,7%)
Нарушение точности в артикуляционной практике	3 (6,8%)	3 (50,0%)	0	2 (20,0%)	1 (33,3%)	3 (100,0%)	3 (37,5%)	0	1 (20,0%)	0	16 (18,0%)

Продолжение таблицы 3.27

Речевая функция	Синдром инфантильных спазмов	Синдром Драве	Синдром Отахара	Синдром Леннокса-Гасто	РЭЭ	СЛК	Ранняя младенческая эволюционная и ЭЭ с началом до 3-х месяцев	ESES	Этиологически специфические эпилептические синдромы	Другие редкие формы	ВСЕГО
Нарушение объема в артикуляционном праксисе	3 (6,8%)	3 (50,0%)	0	1 (10,0%)	1 (33,3%)	3 (100,0%)	3 (37,5%)	0	1 (20,0%)	0	15 (16,9%)
Нарушение тонких дифференцированных движений языка	0	0	1 (33,3%)	3 (30,0%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	2 (25,0%)	1 (100,0%)	1 (20,0%)	2 (33,3%)	12 (13,5%)
Выполнение простых артикуляционных движений по образцу	0	1 (16,7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1,1%)
Синкинезии в лицевой и ручной моторике при выполнении артикуляционных проб	2 (4,5%)	1 (16,7%)	0	1 (10,0%)	0	0	2 (25,0%)	0	0	0	6 (6,7%)

Продолжение таблицы 3.27

Речевая функция	Синдром инфантил ьных спазмов	Синдром Драве	Синдром Отахара	Синдром Леннокса- Гасто	РЭЭ	СЛК	Ранняя младенчес кая эволюцион ная и ЭЭ с началом до 3-х месяцев	ESES	Этиологич ески специфиче ские эпилептич еские синдромы	Другие редкие формы	ВСЕГО
Нарушение плавности переключения, замедленность движений в артикуляционном праксисе	0	0	0	1 (10,0%)	0	0	0	0	0	0	1 (1,1%)
Артикуляционная апраксия	39 (88,6%)	1 (16,7%)	2 (66,7%)	4 (40,0%)	2 (66,7%)	0	3 (37,5%)	0	4 (80,0%)	4 (66,7%)	59 (66,3%)
Аграмматизмы в экспрессивной речи	0	1 (16,7%)	0	3 (30,0%)	0	2 (66,7%)	0	0	0	1 (16,7%)	7 (7,9%)
Низкий словарный запас	1 (2,3%)	1 (16,7%)	0	3 (30,0%)	0	2 (66,7%)	1 (12,5%)	0	0	0	8 (9,0%)
Эхолалии	0	0	0	2 (20,0%)	0	0	0	0	0	0	2 (2,2%)
Моторная афазия	16 (36,4%)	1 (16,7%)	2 (66,7%)	1 (10,0%)	0	0	6 (75,0%)	1 (100,0%)	5 (100,0%)	1 (16,7%)	66 (74,2%)

Продолжение таблицы 3.27

Речевая функция	Синдром инфантильных спазмов	Синдром Драве	Синдром Отахара	Синдром Леннокса-Гасто	РЭЭ	СЛК	Ранняя младенческая эволюционная и ЭЭ с началом до 3-х месяцев	ESES	Этиологически специфические эпилептические синдромы	Другие редкие формы	ВСЕГО
Нечеткость экспрессивной речи	2 (4,5%)	0	0	0	0	0	1 (12,5%)	0	0	0	3 (3,4%)
Замедление экспрессивной речи	0	0	1 (33,3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1,1%)
Навык словообразования: • Нарушен	0	1 (16,7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1,1%)
• не закреплен	0	1 (16,7%)	0	1 (10,0%)	0	2 (66,7%)	0	0	0	1 (16,7%)	5 (5,6%)
• не сформирован	44 (100,0%)	4 (66,7%)	3 (100,0%)	8 (80,0%)	3 (100,0%)	0	8 (100,0%)	0	5 (100,0%)	5 (83,3%)	80 (89,9%)
Связная речь: • не сформирована	44 (100,0%)	3 (50,0%)	3 (100,0%)	7 (70,0%)	3 (100,0%)	0	8 (100,0%)	0	5 (100,0%)	5 (83,3%)	78 (87,6%)

Продолжение таблицы 3.27

Речевая функция	Синдром инфантильных спазмов	Синдром Драве	Синдром Отахара	Синдром Леннокса-Гасто	РЭЭ	СЛК	Ранняя младенческая эволюционная и ЭЭ с началом до 3-х месяцев	ESES	Этиологически специфические эпилептические синдромы	Другие редкие формы	ВСЕГО
• нарушена	0	1 (16,7%)	0	1 (10,0%)	0	1 (33,3%)	0	0	0	0	3 (3,4%)
• недостаточная сформированность	0	0	0	1 (10,0%)	0	1 (33,3%)	0	1 (100,0%)	0	0	3 (3,4%)
Звукопроизношение: • полиморфный тип	4 (9,1%)	6 (100,0%)	1 (33,3%)	2 (20,0%)	2 (66,7%)	1 (33,3%)	2 (25,0%)	1 (100,0%)	1 (20,0%)	1 (16,7%)	21 (23,6%)
• мономорфный тип	0	0	0	1 (10,0%)	0	0	0	0	0	0	1 (1,1%)
• стигматизм шипящих	0	0	0	0	0	0	1 (12,5%)	0	0	0	1 (1,1%)
• стигматизм свистящих	0	0	0	0	0	0	1 (12,5%)	0	0	0	1 (1,1%)
• параламбдацизм	0	0	0	0	0	1 (33,3%)	0	0	0	0	1 (1,1%)

Продолжение таблицы 3.27

Речевая функция	Синдром инфантильных спазмов	Синдром Драве	Синдром Отахара	Синдром Леннокса-Гасто	РЭЭ	СЛК	Ранняя младенческая эволюционная и ЭЭ с началом до 3-х месяцев	ESES	Этиологически специфические эпилептические синдромы	Другие редкие формы	ВСЕГО
• параротацизм	0	0	0	1 (10,0%)	0	0	0	0	0	0	1 (1,1%)
• элизии	0	0	0	1 (10,0%)	0	1 (33,3%)	0	0	0	1 (16,7%)	3 (3,4%)

Развитие слухового сосредоточения по возрасту отмечалось у 83 пациентов (93,3%), не было слухового сосредоточения у 6 пациентов (6,7%). Фиксация взора сформирована по возрасту у 74 пациентов (83,1%), у 4 пациентов отмечалась утрата этого навыка (3,4%), у 6 пациентов (6,7%) так и не появился этот навык и у 6 пациентов (6,7%) он появился с задержкой.

Удерживание головы по возрасту встречалось у 57 пациентов (64,0%), у 5 (5,6%) пациентов отмечалась утрата этого навыка, 15 пациентов (16,9%) так и не удерживает голову на момент осмотра, и у 12 (13,5%) пациентов этот навык развивался с задержкой.

Перевороты появились по возрасту у 52 пациентов (58,4%), появление этого навыка с задержкой отмечалось у 6 пациентов (6,7%), и не наблюдалось этого навыка на момент осмотра у 31 (34,8%) ребенка с эпилептической энцефалопатией. Навык самостоятельного сидения появился по возрасту у 34 пациентов (38,2%), у 9 (10,1%) пациентов с эпилептической энцефалопатией отмечалась задержка появления этого навыка и у 46 (51,7%) осмотренных больных этого навыка не было (в том числе и по возрастным параметрам).

У 6 пациентов (6,7%) отмечалась задержка в приобретении навыка опоры, у 27 (30,3%) пациентов этот навык развивался по возрасту и у 56 (62,9%) пациентов этого навыка не отмечалось во время осмотра (в том числе и по возрасту).

Самостоятельная ходьба появилась по возрасту у 21 (23,6%) ребенка с эпилептической энцефалопатией у 2 (2,2%) пациентов отмечался регресс этого навыка и 8 (9,0%) пациентов задержка в появлении этого навыка 58 (65,2%) пациентов не ходили на момент осмотра (в том числе и по возрасту).

### **3.1.5 Результаты оценки коморбидного фона**

68 (76,4%) детей с эпилептической энцефалопатией имели коморбидную патологию. Белково-энергетическая недостаточность встречалась у 13 (14,6%) детей, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы отмечались у 7 (7,9%) детей, 1 (1,1%) ребенок наблюдался с нейрональным цероидным

липофусцинозом. Умственная отсталость встречалась у 2 детей (2,2%), нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (гастриты, гастроудодениты) - у 7 (7,9%) детей. 2 (2,2%) ребенка наблюдались с лактазной недостаточностью. У 7 (7,9%) детей отмечались нарушения со стороны эндокринологии (аутоиммунный тиреоидит, преждевременное половое созревание, гипотиреоз), у 2 (2,2%) детей выявлено ожирение. Запоры встречались у 6 (6,7%) детей, нарушения со стороны зрительной системы - у 42 (47,2%) детей, тугоухость - у 6 (6,7%) детей, нарушения со стороны дыхательной системы (бронхиолиты, пневмонии) - у 8 (9,0%) детей, нарушения со стороны мочевыделительной системы (кистозные изменения в почках, нефрокальциноз) - у 5 (5,6%) детей. С атопическим дерматитом наблюдались 6 (6,7%) детей, с генетическим синдромом (таким как болезнь Менкеса, синдром Ретта, синдром Ангельмана) - 6 (6,7%) детей, с туберозным склерозом - 2 (2,2%) ребенка. У 1 (1,1%) ребенка случился синус-тромбоз. 1 (1,1%) ребенок в анамнезе перенес инсульт. 1 (1,1%) ребенок наблюдался с целиакией, 1 (1,1%) ребенок - с хронической надпочечниковой недостаточностью, 1 (1,1%) ребенок - с врожденным пороком развития (ВПР). 1 (1,1%) ребенок перенес ковид-инфекцию. 10 (11,2%) детей наблюдаются с детским церебральным параличом (ДЦП). Рахит отмечался у 1 (1,1%) ребенка, шунт-зависимая гидроцефалия - у 3 (3,4%) детей. В таблице 3.28 приведены данные коморбидного фона обследованных детей.

Таблица 3.28 - Коморбидные состояния у обследованных детей

Коморбидное состояние	Первая группа, n (% от общего числа в группе)	Вторая группа, n (% от общего числа в группе)	Третья группа, n (% от общего числа в группе)	Четвертая группа, n (% от общего числа в группе)	p	Коэффициент Крамера (V)
Белково-энергетическая недостаточность	13 (14,6%)	1 (3,1%)	1 (2,9%)	0	0,035	0,222



Продолжение таблицы 3.28

Коморбидное состояние	Первая группа, n (% от общего числа в группе)	Вторая группа, n (% от общего числа в группе)	Третья группа, n (% от общего числа в группе)	Четвертая группа, n (% от общего числа в группе)	p	Коэффициент Крамера (V)
Нарушения со стороны ССС	7 (7,9%)	2 (6,3%)	1 (2,9%)	0	0,482	0,119
Нейрональный цероидный липофусциноз	1 (1,1%)	0	0	0	0,808	0,0745
Умственная отсталость	2 (2,2%)	0	1 (2,9%)	0	0,727	0,0865
Изменения со стороны опорно-двигательного аппарата (сколиоз)	5 (5,6%)	2 (6,3%)	2 (5,7%)	0	0,759	0,0819
Изменения со стороны ЖКТ	7 (7,9%)	1 (3,1%)	1 (2,9%)	0	0,388	0,131
Лактазная недостаточность	2 (2,2%)	0	0	1 (5,4%)	0,434	0,125
Изменения со стороны эндокринологии	7 (7,9%)	1 (3,1%)	0	1 (5,3%)	0,319	0,142
Ожирение	2 (2,2%)	3 (9,4%)	0	0	0,086	0,194
Изменения со стороны дыхательной системы	8 (9,0%)	1 (3,1%)	0	0	0,117	0,184
Изменения со стороны мочевыделительной системы	5 (5,6%)	1 (3,1%)	0	1 (5,3%)	0,530	0,112
Запоры	6 (6,7%)	1 (3,1%)	4 (11,4%)	0	0,331	0,140
Изменения со стороны зрительной системы	42 (47,2%)	5 (15,6%)	2 (5,7%)	0	<0,001	0,445
Тугоухость	6 (6,7%)	1 (3,1%)	0	0	0,255	0,152
Аденоиды	0	3 (9,4%)	4 (11,4%)	0	0,008	0,261
Расстройство аутистического спектра	0	2 (6,3%)	11 (31,4%)	0	<0,001	0,466

Продолжение таблицы 3.28

Коморбидное состояние	Первая группа, n (% от общего числа в группе)	Вторая группа, n (% от общего числа в группе)	Третья группа, n (% от общего числа в группе)	Четвертая группа, n (% от общего числа в группе)	p	Коэффициент Крамера (V)
Изменения со стороны кожной системы (атопический дерматит)	6 (6,7%)	2 (6,3%)	2 (5,7%)	0	0,719	0,0876
Генетический синдром	6 (6,7%)	1 (3,1%)	0	0	0,255	0,152
Туберозный склероз	2 (2,2%)	0	0	0	0,582	0,106
Синус-тромбоз	1 (1,1%)	0	0	0	0,808	0,0745
Целиакия	1 (1,1%)	0	0	0	0,808	0,0745
Хроническая надпочечниковая недостаточность	1 (1,1%)	0	0	0	0,808	0,0745
ДЦП	10 (11,2%)	3 (9,4%)	1 (2,9%)	0	0,235	0,156
Рахит	1 (1,1%)	0	0	1 (5,3%)	0,304	0,144
Ковид-инфекция	1 (1,1%)	0	0	1 (5,3%)	0,304	0,144
Шунтзависимая гидроцефалия	3 (3,4%)	0	0	0	0,399	0,130
Нарушение формирования коммуникативных функций	0	0	1 (2,9%)	0	0,259	0,152
ВПР	1 (1,1%)	1 (3,1%)	0	0	0,629	0,0996

Таким образом, ожирение, белково-энергетическая недостаточность, нарушения зрительной системы, наличие аденоидов являются статистически значимыми сопутствующими заболеваниями у детей с ЭЭ. Расстройство аутистического спектра высоко статистически ( $p < 0,001$ ) значимо для детей с речевыми нарушениями, достоверная статистическая значимость выявлена между речевыми нарушениями и наличием аденоидов ( $p = 0,003$ ).

### 3.1.6 Результаты осмотров врача-офтальмолога, логопеда

Изменения со стороны зрительной системы по результатам консультации врача-офтальмолога выявлены у 74 пациентов (42,3%): в первой группе - у 61 пациента (68,5%), во второй группе - у 8 пациентов (25,0%), в третьей группе - у 4 пациентов (11,4%), в четвертой группе - у 1 пациента (5,3%). Статистически показана высокая связь между изменениями со стороны зрительной системы и эпилептическими приступами, а также и речевыми нарушениями ( $p < 0,001$ , точный тест Фишера  $p < 0,001$ :  $p_{1-2} < 0,001$ ,  $p_{1-3} < 0,001$ ,  $p_{1-4} < 0,001$ ). В таблице 3.29 представлены результаты осмотра обследованных детей врачом-офтальмологом.

Таблица 3.29 - Результаты осмотра обследованных детей врачом-офтальмологом

Заключение офтальмолога	Группа 1, n (%)	Группа 2, n (%)	Группа 3, n (%)	Группа 4, n (%)	Всего n=175	p	Коэффициент Крамера (V)
Миопия средней степени обоих глаз	1 (1,1%)	1 (3,1%)	2 (5,7%)	0	4 (2,3%)	0,403	0,129
Ангиопатия сетчатки обоих глаз	0	1 (3,1%)	0	0	1 (0,6%)	0,213	0,160
Гиперметропия выше возрастной нормы	16 (18,0%)	1 (3,1%)	2 (5,7%)	0	19 (10,9%)	0,019	
Халазион нижнего века правого глаза	0	0	0	1 (5,3%)	1 (0,6%)	0,041*	
Частичная атрофия зрительных нервов обоих глаз	29 (32,6%)	1 (3,1%)	0	0	30 (17,1%)	$< 0,001^*$ $P_{1-2} = 0,003$ $P_{1-3} < 0,001$ $P_{1-4} = 0,010$	0,418
Поражение зрительного анализатора в центральных отделах	9 (10,1%)	1 (3,1%)	0	0	10 (5,7%)	0,076	0,198
Астигматизм	9 (10,1%)	2 (6,3%)	0	0	11 (6,3%)	0,120	0,183
Врожденный стеноз носослезного протока обоих глаз	1 (1,1%)	0	0	0	1 (0,6%)	0,808	0,0745

Продолжение таблицы 3.29

Заключение офтальмолога		Группа 1, n (%)	Группа 2, n (%)	Группа 3, n (%)	Группа 4, n (%)	Всего n=175	p	Коэффициент Крамера (V)
Ретинопатия недоношенных		2 (2,2%)	0	0	0	2 (1,1%)	0,582	0,106
Застой дисков зрительных нервов		1 (1,1%)	0	0	0	1 (0,6%)	0,808	0,0745
Катаракта		1 (1,1%)	0	0	0	1 (0,6%)	0,808	0,0745
Друзы диска зрительного нерва		1 (1,1%)	0	0	0	1 (0,6%)	0,808	0,0745
Косоглазие	сходящееся	10 (11,2%)	3 (9,4%)	0	0	13 (7,4%)	0,009 P <sub>1-3</sub> =0,018 ***	0,205
	Расходящееся	10 (11,2%)	0	0	0	10 (5,7%)		
	гетерофория	0	1 (3,1%)	0	0	1 (0,6%)		
Примечание: * - точный тест Фишера = 0,109, ** - точный тест Фишера <0,001, *** - точный тест Фишера = 0,006								

## Консультирование логопедом

Всего 83 (47,4%) ребенка проконсультированы логопедом: 26 (29,2%) детей с эпилептической энцефалопатией, 24 (75,0%) ребенка с эпилепсией, 33 (94,3%) ребенка с нарушениями речи без приступов. Группа сравнения здоровых детей (4 группа) не консультирована логопедом ввиду отсутствия показаний для консультации. В таблице 3.30 наглядно представлены данные по количеству детей, консультированных логопедом.

Таблица 3.30 - Количество детей, консультированных логопедом

Консультация логопеда	Первая группа, n (% от общего числа в группе)	Вторая группа, n (% от общего числа в группе)	Третья группа, n (% от общего числа в группе)	Четвертая группа, n (% от общего числа в группе)	Всего	p
Консультированы	26 (29,2%)	24 (75,0%)	33 (94,3%)	0 (0,0%)	83 (47,4%)	$p < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,035$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
Не консультированы	63 (70,8%)	8 (25,0%)	2 (5,7%)	19 (100,0%)	92 (52,6%)	
Всего	89 (100,0%)	32 (100,0%)	35 (100,0%)	19 (100,0%)	175 (100,0%)	

Средний возраст госпитализации пациентов показывает, что примерно в одинаковом возрастном диапазоне (на 4 году жизни) осмотрены логопедом дети с ЭЭ, эпилепсией, речевыми нарушениями без приступов (2 (5,7%) детей не осмотрены логопедом ввиду перевода их на инфекционное отделение). В первой группе средний возраст детей, осмотренных логопедом, составил 47,1 месяц  $\pm 18,9$  (33,75; 60,8),  $p < 0,001$ ; во второй группе - 53,0 месяца  $\pm 21,1$  (37,0; 70,0),  $p = 0,122$ ; в третьей группе - 50,3 месяцев  $\pm 14,8$  (37,0; 63,0),  $p = 0,477$ . Рисунок 3.20 демонстрирует средний возраст обследованных детей, которые осмотрены логопедом.

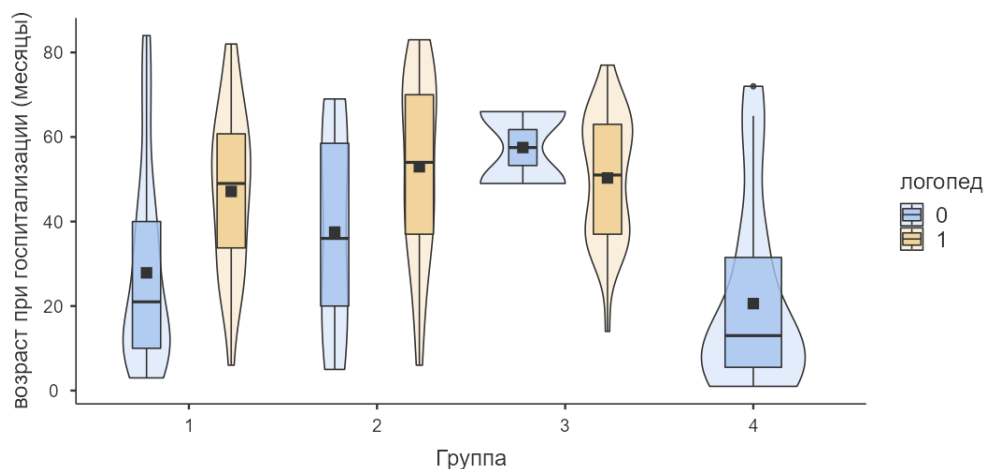


Рисунок 3.20 - Средний возраст обследованных детей, которых осмотрел логопед

Примечание: 0 – не консультированы, 1 – консультированы.

По структуре речевых нарушений в основной группе преобладали дети с задержкой психоречевого развития (14 (15,7%) детей), общим недоразвитие речи I-II-III уровня (9 (10,2%) детей), также у этой группы детей по сравнению с другими преобладала системное недоразвитие речи (5 (5,6%) детей); у детей с эпилепсией отмечались тяжелые нарушения речи (6 (18,8%) детей) и дизартрия легкой степени (6 (18,8%) детей), в 3 группе сравнения преобладали тяжелые нарушения речи (16 (45,7%) детей), моторная алалия (3 (8,6%) ребенка), общее недоразвитие речи I-II уровня (23 (65,7%) ребенка). В таблице 3.31 более подробно описана структура речевых нарушений.

Таблица 3.31 - Структура речевых нарушений у обследованных пациентов

Нарушения со стороны речи		Группа 1, n (%)	Группа 2, n (%)	Группа 3, n (%)	P	Коэффициент Крамера (V)
Системное недоразвитие речи	Средней степени	1 (1,1%)	0	0	0,336	0,112
	Тяжелой степени	5 (5,6%)	3 (9,4%)	0		
Тяжелые нарушения речи		3 (3,4%)	6 (18,8%)	16 (45,7%)	p<0,001 p <sub>1-2</sub> =0,031 p <sub>1-3</sub> <0,001	0,465
Уровень речевого развития	I	3 (3,4%)	5 (15,6%)	10 (28,6%)	p<0,001 p <sub>1-2</sub> <0,001 p <sub>1-3</sub> <0,001	0,428
	II	3 (3,4%)	7 (21,9%)	13 (37,1%)		
	III	3 (3,4%)	5 (15,6%)	1 (2,9%)		
Заикания		0	0	1 (0,6%)	0,429	0,149
Дизграфия		1 (1,1%)	0	0	1,00	0,0697
Дизартрия	Легкая	1 (1,1%)	6 (18,8%)	0	p<0,001 p <sub>1-2</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> =0,057	0,274
	Средняя	5 (5,6%)	5 (15,6%)	4 (11,4%)		
Задержка психоречевого развития системного характера		14 (15,7%)	5 (15,6%)	12 (34,3%)	0,053	0,194

Продолжение таблицы 3.31

Нарушения со стороны речи		Группа 1, n (%)	Группа 2, n (%)	Группа 3, n (%)	Р	Коэффициент Крамера (V)
Нарушение формирования коммуникативных функций		0	0	2 (5,7%)	0,090	0,212
Алексия		1 (1,1%)	0	0	1,000	0,0697
Аграфия		1 (1,1%)	0	0	1,000	0,0697
Доречевое развитие	Недифференцированная звуковая активность	1 (1,1%)	0	0	1,000	0,0697
	Третий уровень	1 (1,1%)	0	0	1,000	0,0697
Физиологическая дислалия		1 (1,1%)	0	0	1,000	0,0697
Задержка развития высших психических функций с несформированностью когнитивного, вербального и регуляторного компонентов		0	1 (3,1%)	3 (8,6%)	0,020	0,218
Моторная алалия		0	1 (3,1%)	3 (8,6%)	0,020	0,218

### 3.2 Результаты инструментального обследования

#### 3.2.1 Результаты электроэнцефалографического обследования

Всем пациентам, поступившим на психоневрологическое отделение, проводилась ЭЭГ. На первом этапе проводилась рутинная электроэнцефалограмма, если по результатам рутинной ЭЭГ не выявлялась эпилептиформная активность, то проводился видео-ЭЭГ-мониторинг, при необходимости выполнялся видео-ЭЭГ-мониторинг и по показаниям, например, при подозрении на синдром электрического эпилептического статуса медленного сна. Также осуществлялся анализ самых первых электроэнцефалографических

данных, если такие результаты медицинских исследований имелись в наличие у патентов.

Проанализировано 69 первичных электроэнцефалограммы (77,5% основной группы). По результатам анализа первичных электроэнцефалограмм обнаружена эпилептиформная активность у 47 (68,14%) пациентов, которая представлена следующими вариантами: региональная эпилептиформная активность - у 25 пациентов (53,2%), диффузная активность - у 13 (27,66%) пациентов, генерализованная активность - у 9 (19,14%) пациентов. Специфические паттерны зарегистрированы у 30 (43,48%) пациентов, среди которых гипсаритмия встречалась у 18 (60,0%) пациентов, паттерн вспышка-подавление - у 6 (20,0%) пациентов, вариант модифицированной гипсаритмии - у 5 (16,67%) пациентов, паттерн ESES - у 1 (3,33%) пациента. На рисунке 3.21 наглядно представлены результаты структуры паттерна. У 59 пациентов (66,3%) не наблюдалось паттерна на первичной электроэнцефалограмме. Очаговые изменения встречались у 21 (30,43%) пациентов. Изменения фоновой активности отмечено у 14 (20,29%) пациентов. Изменения возрастного ритма выявлено у 16 (23,19%) пациентов. Анализ результатов первого ЭЭГ-исследования представлен в таблице 3.32.

При оценки данных ЭЭГ, которое проводилось в динамике, эпилептиформная активность обнаружена у 60 (67,42%) пациентов с ЭЭ. Представлена эпилептиформная активность диффузной у 25 (41,67%) пациентов, региональной - у 8 (13,33%) пациентов, латерализованной - у 10 (16,67%) пациентов, генерализованной - у 11 (18,33%) и мультирегиональной - у 6 (10,0%) пациентов. У 29 (32,58%) пациентов никаких изменений по результатам ЭЭГ рутинной не обнаружено.

ВЭМ выполнено 36 пациентам с эпилептической энцефалопатией. По результатам мониторингирования не обнаружено эпилептиформной активности у 10 (11,24%) пациентов (у 9 пациентов не зафиксировано эпилептиформной активности и на рутинной ЭЭГ, у 1 пациента отмечается положительная динамика в виде отсутствия эпилептиформной активности, (вероятнее в результате коррекции противосудорожной терапии). При этом у 19 (21,35%) пациентов, у



которых на рутинной ЭЭГ не выявлено эпилептиформной активности, она зафиксировалась при выполнении видео-ЭЭГ-мониторинга. У 4 (4,49%) пациентов по результатам видео-ЭЭГ-мониторинга отмечалось нарастание индекса эпилептиформной активности. По структуре эпилептиформной активности распределение следующее: региональная обнаружена у 9 (34,62%) пациентов, латерализованная - у 4 (15,38%) пациентов, диффузная - у 5 (19,23%) пациентов, генерализованная - у 3 (11,54%) пациентов, мультирегиональная - у 3 (11,54%) пациентов, вариант диффузной эпилептиформной активности типа ДЭРД - у 2 (7,69%) пациентов. Результаты оценки электроэнцефалографических исследований у детей с ЭЭ представлены на рисунке 3.22.

Таблица 3.32 - Результаты анализа первой электроэнцефалографии у детей с эпилептическими энцефалопатиями

Признак	Число детей	% от общего числа детей
Изменения фоновой активности	14	15,7
Изменения возрастного ритма	16	18,0
Очаговая активность	21	23,6
Региональная эпилептиформная активность	25	28,0
Латерализованная эпилептиформная активность	0	0
Диффузная эпилептиформная активность	18	24,0
Генерализованная эпилептиформная активность	10	13,3
Мультирегиональная эпилептиформная активность	0	0
Паттерн на ЭЭГ:	30	33,7
• Гипсаритмия	18	20,2
• Вспышка-подавление	6	6,7
• Модифицированная гипсаритмия	5	5,6
• ESES	1	1,1
Всего	89	100

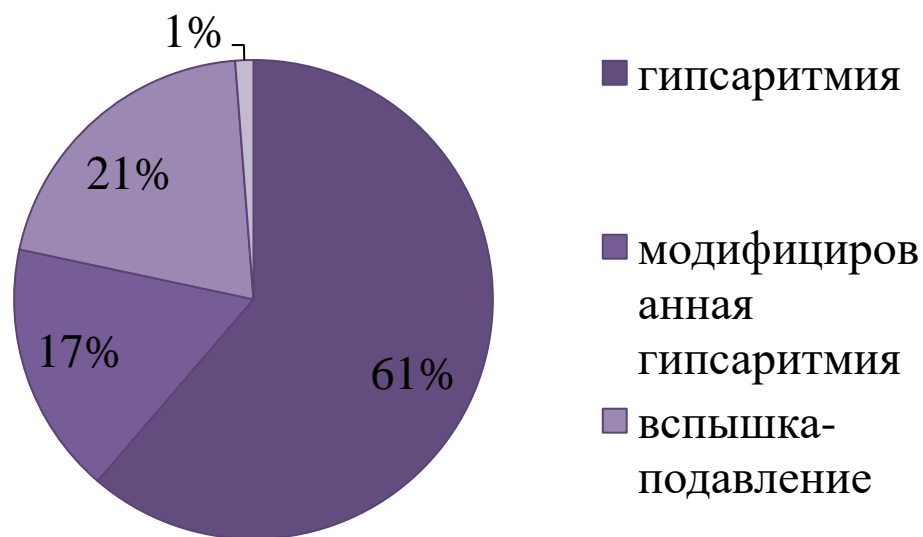


Рисунок 3.21 – Структура паттерна при анализе электроэнцефалографии у детей с эпилептическими энцефалопатиями

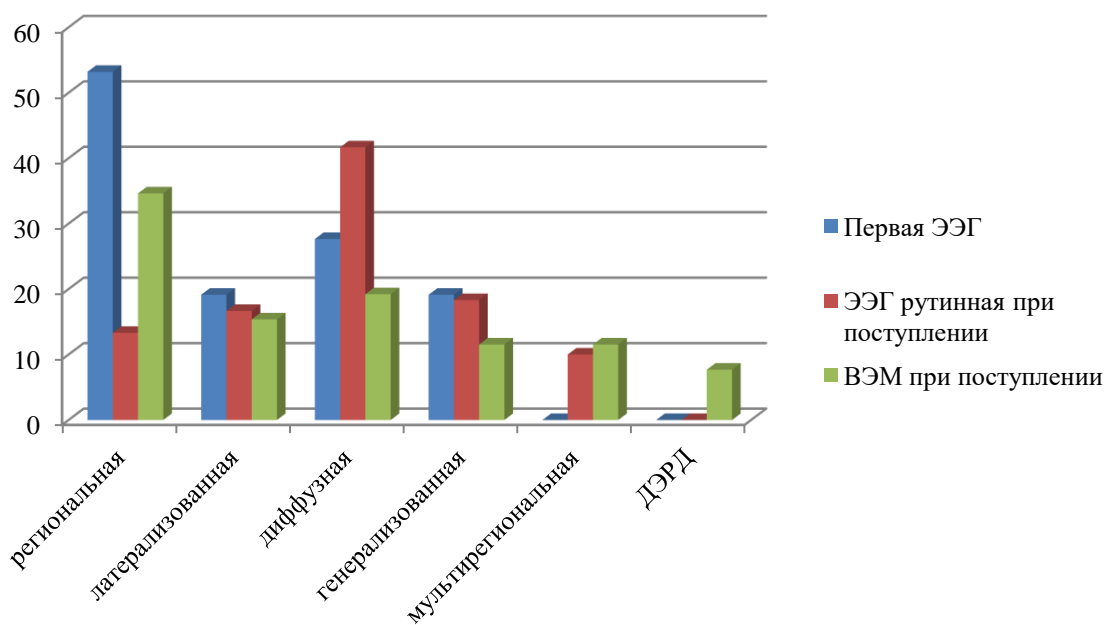


Рисунок 3.22 - Структура эпилептиформной активности при проведении электроэнцефалографического исследования у детей с эпилептическими энцефалопатиями

### 3.2.2 Результаты нейровизуализации

Нейровизуализация проводилась 88 пациентам с эпилептической энцефалопатией. У 7 пациентов точность изображения составила 3,0 Тс, у 81 пациента 1,5 Тс. Результаты обработки данных МРТ головного мозга представлены в таблице 3.34.

Таблица 3.33 - Результаты нейровизуализации пациентов с эпилептическими энцефалопатиями

Признак	Число детей	% от общего числа детей с эпилептическими энцефалопатиями
Атрофические изменения (расширение субарахноидальных пространств)	24	27,0
Склероз гиппокампа	2	2,2
Расширение желудочков мозга (вентрикуломегалия)	38	42,7
Последствия гипоксически-ишемического поражения головного мозга	21	23,6
Расширение периваскулярных пространств	5	5,6
Фокальные участки в лобной доле	7	7,9
Структурные изменения теменной области левой гемисферы	6	6,7
Структурные изменения теменной области правой гемисферы	4	4,5
Гипоплазия мозжечка	2	2,2
Гипоплазия мозолистого тела	16	18,0
Признаки туберозного склероза	1	1,1
Перивентрикулярная гетеротопия	1	1,1
Кисты, каверномы мозжечка	2	2,2
Лисэнцефалия	2	2,2
Постгеморрагическая мультикистозная энцефаломалация	2	2,2
Очаги в височной области слева	3	3,4
Очаги в височной области справа	2	2,2
Фокально-корковая дисплазия	2	2,2
Полимикрогирия	1	1,1
Последствия кровоизлияний (перенесенного субарахноидального кровоизлияния)	2	2,2
Субдуральная гигрома	2	2,2
Отсутствие органических изменений головного мозга	23	25,8
МРТ не выполнялось	1	1,1

Примерно у четверти обследованных пациентов с эпилепсией (25,8%) отмечено отсутствие органических изменений головного мозга по результатам МРТ головного мозга. У такого же количества пациентов обнаружены атрофические изменения. У 27,0% детей эпилептической энцефалопатией и у 23,6% детей выявлены последствия гипоксически-ишемического поражения головного мозга, у 24, 7% детей с эпилептической энцефалопатией обнаружены фокальные измененные участки в коре головного мозга, гипоплазия мозолистого тела выявлена у 18% детей с эпилептической энцефалопатией, пороки развития - у 6,7% детей с эпилептической энцефалопатией, расширение желудочков мозга (вентрикуломегалия) — у 42,7% детей с эпилептической энцефалопатией.

В целом у 103 (67,8%) пациентов выявлены изменения по результатам МРТ головного мозга, у 49 (32,2%) пациентов - изменений не выявлено. В группе условно здоровых детей (группа 4) МРТ головного мозга не выполнялось.

В таблице 3.34 представлены подробные данные результатов нейровизуализации у 1, 2 и 3 групп.

Таблица 3.34 - Структура изменений в головном мозге по результатам МРТ

Выявленные изменения по результатам МРТ головного мозга	Первая группа, n (%)	Вторая группа, n (%)	Третья группа, n (%)	P	Коэффициент Крамера (V)
Изменения гиппокампа	2 (2,2%)	2 (6,7%)	0	0,241	0,137
Заместительная гидроцефалия	38 (42,7%)	4 (13,3%)	1 (3,05)	<0,001	0,387
Последствия гипоксически-ишемического поражения головного мозга	21 (23,6%)	7 (23,3%)	4 (12,1%)	0,363	0,115
Атрофии вещество головного мозга	24 (27,0%)	1 (3,3%)	0	<0,001	0,338
Фокальные участки в лобной доле	7 (7,9%)	4 (13,3%)	0	0,117	0,168
Расширение перивентрикулярных пространств	5 (5,6%)	5 (16,7%)	10 (30,3%)	0,001	0,295

Выявленные изменения по результатам МРТ головного мозга	Первая группа, n (%)	Вторая группа, n (%)	Третья группа, n (%)	P	Коэффициент Крамера (V)
Структурные изменения теменной области слева	6 (6,7%)	1 (3,3%)	0	0,269	0,131
Структурные изменения теменной области справа	4 (4,5%)	1 (3,3%)	1 (3,0%)	0,917	0,0338
Гипоплазия мозжечка	2 (2,2%)	0	0	0,488	0,0972
Гипоплазия мозолистого тела	16 (18,0%)	1 (3,3%)	0	0,006	0,258
Признаки туберозного склероза	1 (1,1%)	0	0	0,700	0,0685
Признаки перивентрикулярной гетеротопии	1 (1,1%)	1 (3,3%)	0	0,495	0,0962
Асимметрия боковых желудочков	1 (1,1%)	0	5 (15,2%)	<0,001	0,304
Аномалия венозного дренажа	1 (1,1%)	0	1 (3,0%)	0,556	0,0878
Кисты, каверномы мозжечка	2 (2,2%)	0	0	0,488	0,0972
Лисэнцефалия	2 (2,2%)	0	0	0,488	0,0972
Постгеморрагическая мультикистозная энцефаломалация обеих гемисфер	2 (2,2%)	0	0	0,488	0,0972
Очаги в височной области слева	3 (3,4%)	2 (6,7%)	0	0,333	0,120
Очаги в височной области справа	2 (2,2%)	1 (3,3%)	0	0,611	0,0805
Краниосиностоз	1 (1,1%)	0	0	0,700	0,0685
Фокальная кортикальная дисплазия	2 (2,2%)	0	0	0,488	0,0972
Полимикрогирия	1 (1,1%)	0	0	0,700	0,0685
Последствия кровоизлияний (картина перенесенного субарахноидального кровоизлияния в правой гемисфере)	2 (2,2%)	0	0	0,488	0,0972
Субдуральная гигрома	2 (2,2%)	0	0	0,488	0,0972

### 3.3 Оценка биохимических показателей

У пациентов с эпилептической энцефалопатией, эпилепсией, группы детей с речевыми нарушениями без приступов проводился забор крови на биохимический анализ. Оценивался уровень АЛТ, АСТ у всех больных. У большинства пациентов также определялся уровень глюкозы, мочевины, креатинина, щелочной фосфатазы, кальция, натрия, хлора, калия, натрия, альфа-амилазы и холестерина (у четвертой группы не определялся уровень холестерина ввиду отсутствия показаний). Описательные статистические данные лабораторного скрининга данных показателей наглядно представлены в таблице 3.35. На рисунке 3.23 представлены средние значения данных показателей.

Таблица 3.35 - Показатели биохимического анализа крови у обследованных детей

Показатель (норма концентрации в крови)	Группа	N	Среднее	95% доверительный интервал		SD	Критерий Шапиро- Уилка		Процентили		
				Нижняя	Верхний		W	p	25th	50th	75th
АЛТ (0-55 ед/л)	1-я	89	19.0337	15.8516	22.2158	15.10603	0.694	<0,001	11.0000	18.0000	22.0000
	2-я	32	15.3750	12.6511	18.0989	7.55517	0.852	<0,001	11.0000	14.0000	17.5000
	3-я	35	15.7714	13.3266	18.2162	7.11703	0.892	0,002	12.0000	14.0000	18.5000
	4-я	19	21.2632	16.6855	25.8409	9.49761	0.958	0,532	14.0000	22.0000	26.5000
АСТ (5-34 ед/л)	1-я	89	30.8876	27.5716	34.2037	15.74184	0.783	<0,001	23.0000	27.0000	34.0000
	2-я	32	29.9375	25.9690	33.9060	11.00715	0.695	<0,001	24.0000	28.5000	32.0000
	3-я	35	34.5286	30.9809	38.0763	10.32768	0.690	<0,001	29.0000	33.0000	36.0000
	4-я	19	24.8947	19.7338	30.0557	10.70771	0.981	0,953	17.0000	27.0000	33.0000
мочевина (1,80-6,00 ммоль/л)	1-я	82	3.7529	3.4347	4.0711	1.44826	0.930	<0,001	2.8000	3.6000	4.5000
	2-я	32	3.8781	3.5195	4.2368	0.99474	0.950	0,143	3.1750	3.7500	4.3000
	3-я	34	3.9529	3.5784	4.3275	1.07344	0.952	0,137	3.3000	3.8000	4.5750
	4-я	17	4.7529	4.2417	5.2642	0.99443	0.915	0,123	4.6000	4.8000	5.2000
креатинин (0,027 - 0,062 ммоль/л)	1-я	82	0.0403	0.0389	0.0417	0.00623	0.895	<0,001	0.0370	0.0400	0.0440
	2-я	32	0.0416	0.0394	0.0438	0.00615	0.971	0,532	0.0380	0.0410	0.0462
	3-я	33	0.0436	0.0417	0.0456	0.00545	0.926	0,028	0.0400	0.0430	0.0480
	4-я	17	0.0397	0.0374	0.0420	0.00445	0.921	0,154	0.0350	0.0400	0.0440
глюкоза (3,33- 5,55 ммоль/л)	1-я	83	4.4629	4.3472	4.5786	0.52975	0.940	<0,001	4.1300	4.3900	4.8000
	2-я	32	4.5000	4.3637	4.6363	0.37814	0.954	0,190	4.2975	4.4950	4.6800
	3-я	35	4.6040	4.3731	4.8349	0.67212	0.873	<0,001	4.3250	4.6000	4.8850
	4-я	19	4.3705	4.2031	4.5379	0.34733	0.913	0,083	4.2000	4.3000	4.5500
К (3,5-5,3 ммоль/л)	1-я	75	4.5336	4.4249	4.6423	0.47244	0.982	0,380	4.2200	4.5000	4.8400
	2-я	32	4.5838	4.4561	4.7114	0.35415	0.887	0,003	4.3950	4.5500	4.7025
	3-я	32	4.6294	4.4713	4.7874	0.43837	0.936	0,057	4.4200	4.7000	5.0000
	4-я	17	4.4471	4.2405	4.6536	0.40174	0.919	0,144	4.0000	4.4000	4.8000
Na (136-146 ммоль/л)	1-я	75	138.2760	137.6943	138.8577	2.52816	0.975	0,144	137.0000	138.0000	140.0000
	2-я	26	139.2308	138.3005	140.1610	2.30318	0.923	0,052	138.0000	139.5000	140.7500
	3-я	34	137.4412	136.4133	138.4690	2.94589	0.937	0,049	136.2500	138.0000	139.0000
	4-я	18	139.7778	139.1050	140.4505	1.35280	0.925	0,156	139.0000	140.0000	141.0000

Продолжение таблицы 3.35

Показатель (норма)	Группа	N	Среднее	95% доверительный интервал		SD	Критерий Шапиро- Уилка		Процентили		
				Нижняя	Верхний		W	P	25th	50th	75th
Cl (97-108 ммоль/л)	1-я	61	105.1639	104.2864	106.0414	3.42627	0.951	0.017	103.0000	105.0000	107.0000
	2-я	25	104.9200	103.8614	105.9786	2.56450	0.972	0.699	103.0000	105.0000	106.0000
	3-я	34	104.7647	104.1216	105.4078	1.84323	0.942	0.069	103.0000	105.0000	106.0000
	4-я	18	104.1111	102.5489	105.6734	3.14154	0.915	0.107	102.0000	105.0000	106.7500
Ca (2.20-2,70 ммоль/л)	1-я	80	2.3999	2.3291	2.4706	0.31799	0.606	<0,001	2.3100	2.4150	2.5125
	2-я	30	2.4080	2.3617	2.4543	0.12408	0.972	0.583	2.3325	2.4150	2.4775
	3-я	32	2.4009	2.3584	2.4435	0.11792	0.982	0.853	2.3175	2.3900	2.4675
	4-я	18	2.4883	2.3980	2.5787	0.18167	0.951	0.440	2.3425	2.5000	2.6450
Щелочная фосфатаза (156-369 ед/л)	1-я	81	200.5802	185.4533	215.7072	68.41123	0.960	0.013	151.0000	197.0000	234.0000
	2-я	28	179.9643	162.4022	197.5263	45.29109	0.990	0.994	150.7500	178.5000	208.7500
	3-я	32	184.7250	164.6073	204.8427	55.79910	0.945	0.103	151.5000	179.0000	233.2500
	4-я	18	225.1667	207.6784	242.6549	35.16725	0.847	0.008	187.5000	242.0000	253.5000
альфа-амилаза (25-125 ед/л)	1-я	63	52.4016	38.8101	65.9931	53.96743	0.491	<0,001	27.0000	47.0000	64.5000
	2-я	24	62.8625	50.4148	75.3102	29.47851	0.775	<0,001	47.5000	51.5000	69.5000
	3-я	30	60.6167	50.8886	70.3447	26.05223	0.975	0,675	43.5000	58.0000	77.1250
	4-я	18	61.5000	50.9879	72.0121	21.13890	0.930	0,191	44.0000	59.0000	79.7500
холестерин (1,8-3,3 ммоль/л)	1-я	26	4.4519	3.7930	5.1109	1.63144	0.728	<0,001	3.4200	4.1700	4.9225
	2-я	11	4.4100	3.7954	5.0246	0.91479	0.963	0,814	4.0250	4.2500	4.7850
	3-я	12	4.4425	3.7275	5.1575	1.12534	0.977	0,971	3.8625	4.4100	5.0600



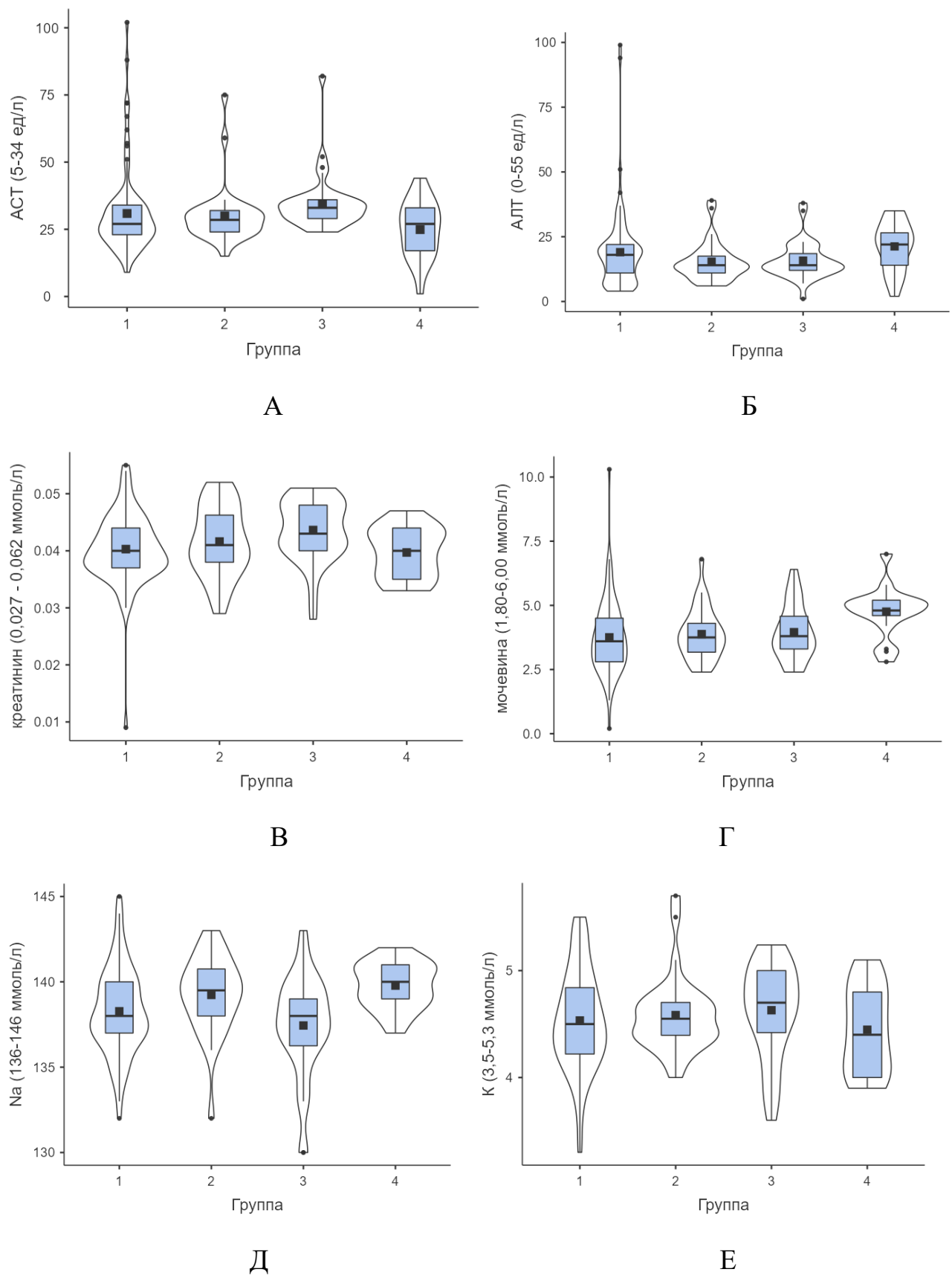


Рисунок 3.23 – Результаты лабораторного скрининга обследованных пациентов

Примечание: А - показатели уровня АЛТ, Б – показатели уровня АСТ, В- показатели уровня креатинина, Г - показатели уровня мочевины, Д - показатели уровня  $\text{Na}^+$ , Е - показатели уровня  $\text{K}^+$ , Ж - показатели уровня  $\text{Cl}^-$ , З - показатели уровня  $\text{Ca}^{2+}$ , И - показатели уровня альфа-амилазы, Й - показатели уровня холестерина, К - показатели уровня щелочной фосфатазы, Л - показатели уровня глюкозы.

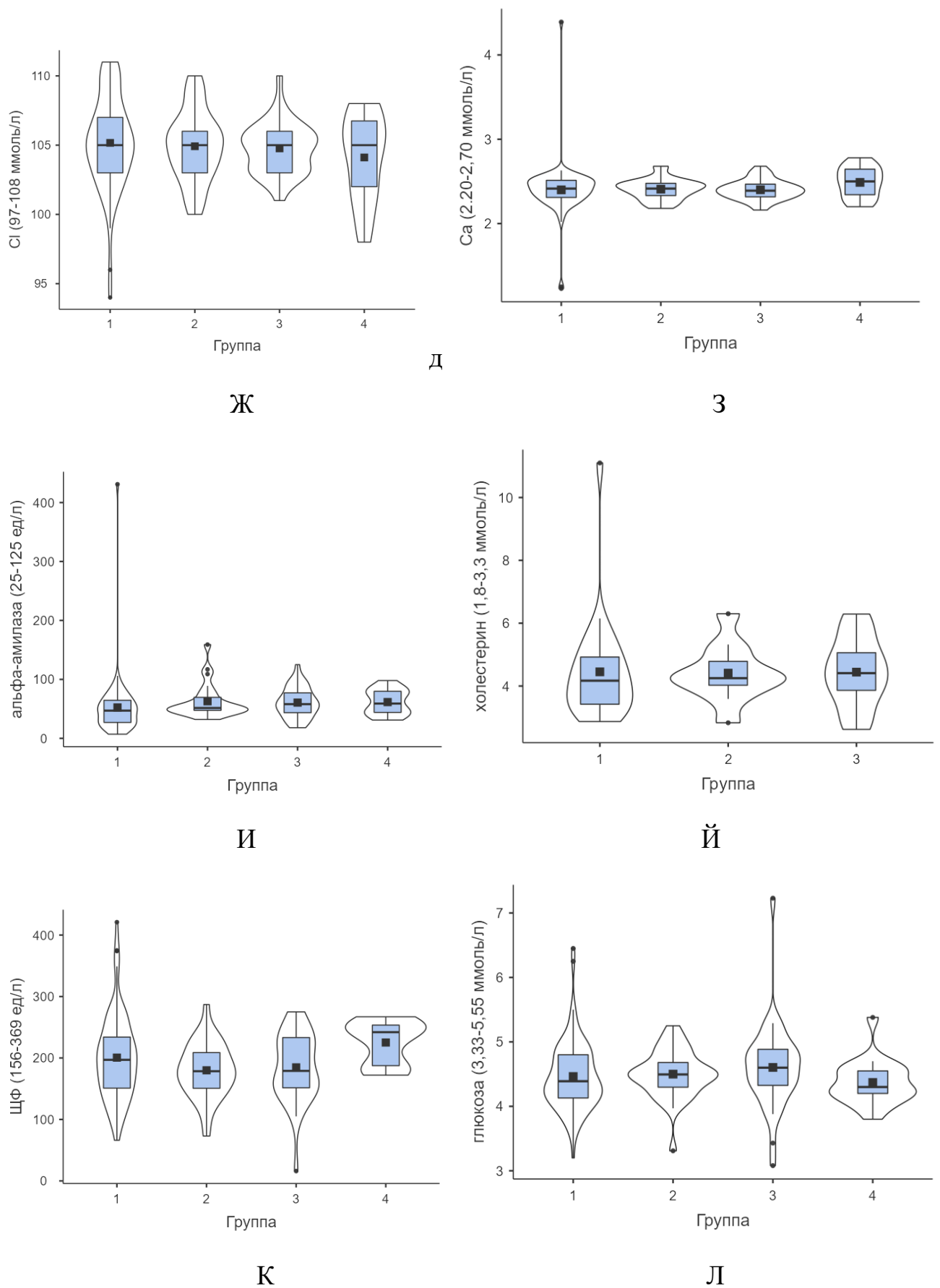


Рисунок 3.23 – Результаты лабораторного скрининга обследованных пациентов: А - показатели уровня АЛТ, Б – показатели уровня АСТ, В- показатели уровня

мочевины, Г - показатели уровня креатинина, Д - показатели уровня  $\text{Na}^+$ , Е - показатели уровня  $\text{K}^+$ , Ж - показатели уровня  $\text{Cl}$ , З - показатели уровня  $\text{Ca}^{2+}$ , И - показатели уровня альфа-амилазы, Й - показатели уровня холестерина, К - показатели уровня щелочной фосфатазы, Л - показатели уровня глюкозы.

Статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) обнаружены между следующими группами: уровень АСТ между первой и третьей группами ( $p = 0,006$ ), между второй и третьей группами ( $p = 0,009$ ), между третьей и четвертой группами ( $p = 0,017$ ). Уровень мочевины между первой и четвертой группами ( $p = 0,005$ ), между второй и четвертой группами ( $p = 0,025$ ). Уровень креатинина между первой и третьей группами ( $p = 0,009$ ). Уровень  $\text{Na}^+$  между первой и четвертой группами ( $p = 0,023$ ), между второй и третьей группами ( $p = 0,043$ ), между третьей и четвертой группами ( $p = 0,006$ ). Уровень щелочной фосфатазы между второй и четвертой группами ( $p = 0,004$ ), между третьей и четвертой группами ( $p = 0,024$ ).

Меньшему количеству детей в группах оценивался уровень магния (у 35,9% детей с эпилептическими энцефалопатиями, у 46,9% детей с эпилепсией, у 34,3% детей с речевыми нарушениями без приступов и у 89,5% детей здоровых), фосфора (у 71,9% детей с эпилептическими энцефалопатиями, у 71,9% детей с эпилепсией, у 60,0% детей с речевыми нарушениями без приступов и у 84,2% детей здоровых) и витамина D в крови (у 37,0% детей с эпилептическими энцефалопатиями, у 40,6% детей с эпилепсией, у 42,8% детей с речевыми нарушениями без приступов и 47,3% детей здоровых). В таблице 3.36 и на рисунке 3.24 представлены подробные статистические данные этих показателей. В таблице 3.37 представлены результаты оценки равенства медианного распределения показателей концентрации витамина D, магния, фосфора по критерию Краскела-Уоллиса.

Таблица 3.36 – Показатели оценки уровня 25-гидрокси-витамина D, магния, фосфора в крови у обследованных детей

Показатель (норма концентрации в крови)	Группа	n	Среднее	95% доверительный интервал		SD	Критерий Шапиро-Уилка		Процентили		
				Нижняя	Верхний		W	p	25th	50th	75th
25-гидрокси- витамин D (норма 25 - 80 нг/мл)	1-я	33	41,061	33,486	48,636	21,3628	0,910	0,010	24,000	32.000	58.000
	2-я	13	30,231	21,529	38,933	14,4000	0,922	0,265	21,000	27.000	41.000
	3-я	15	31,400	24,063	38,737	13,2493	0,970	0,859	20,500	33.000	40.000
	4-я	9	45,222	38,840	51,605	8,3033	0,889	0,195	38,000	43.000	51.000
Магний (норма 0,70- 0,95 ммоль/л)	1-я	32	0,839	0,812	0,866	0,0739	0,979	0,764	0,808	0.840	0.900
	2-я	15	0,819	0,797	0,840	0,0387	0,921	0,200	0.790	0.810	0.850
	3-я	12	0,942	0,764	1,120	0,2803	0,525	<0,00 1	0,810	0,855	0,935
	4-я	17	0,794	0,766	0,821	0,0531	0,928	0,203	0,770	0,800	0,810
Фосфор (норма 1.30- 2,30 ммоль/л)	1-я	64	1,706	1,653	1,759	0,2123	0,961	0,040	1,607	1,700	1,813
	2-я	23	1,745	1,675	1,815	0,1616	0,968	0,645	1,625	1,720	1,825
	3-я	21	1,718	1,657	1,778	0,1333	0,968	0,694	1,600	1,720	1,810
	4-я	16	1,722	1,634	1,810	0,1653	0,846	0,012	1,600	1,700	1,800

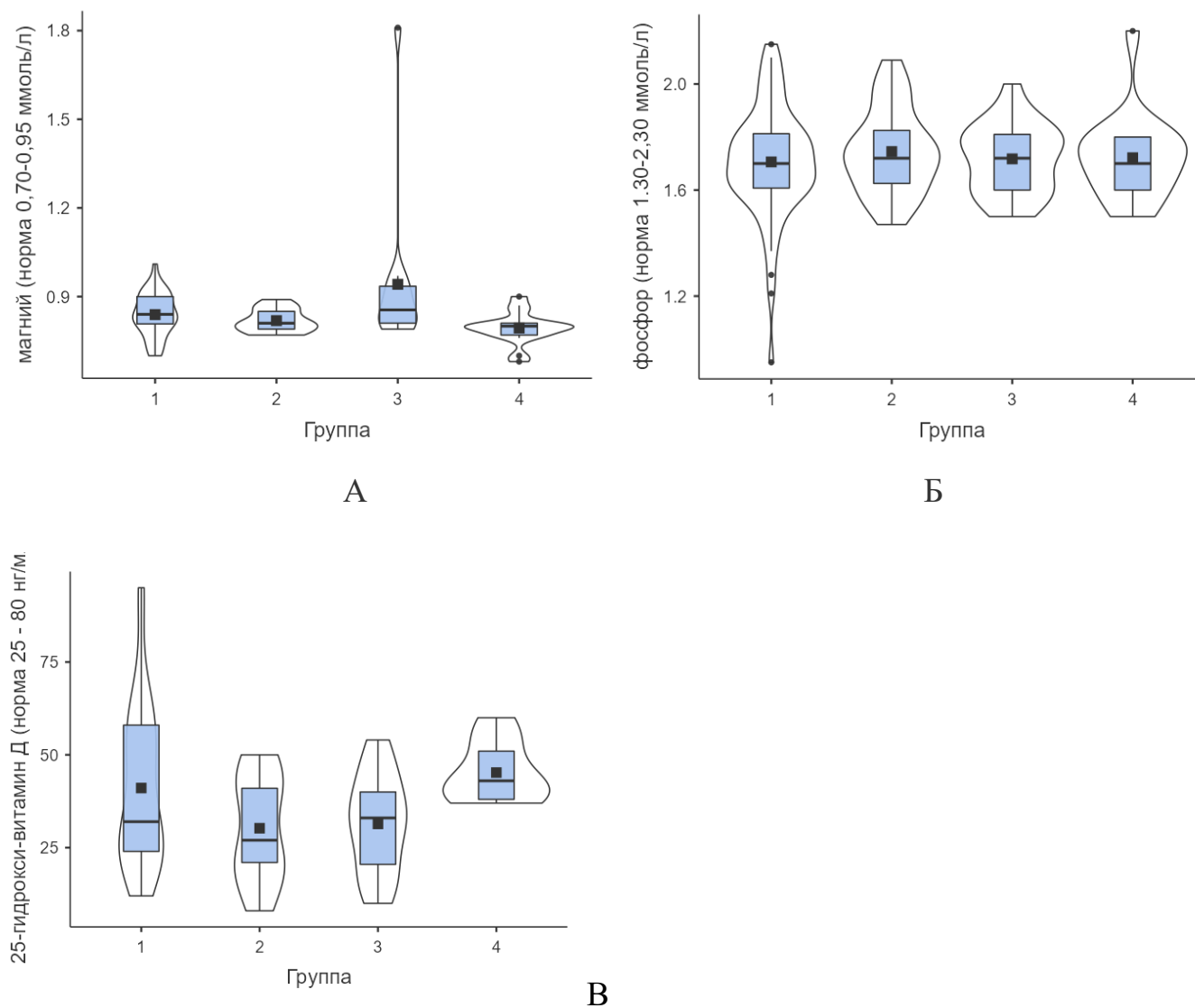


Рисунок 3.24 - Показатели уровня магния (А), фосфора (Б) и 25-гидроксиг-витамина D (В).

Обнаружены статистически достоверные различия между концентрацией магния в крови и эпилептическими энцефалопатиями ( $p < 0,05$ ), в остальных случаях такой связи не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Таблица 3.37 - Оценка равенства медианного распределения показателей концентрации витамина D, магния, фосфора по критерию Краскела-Уоллиса

Показатель	$\chi^2$	p
25-гидрокси-витамин Д (норма 25 - 80 нг/мл)	7,107	0,069
Магний (норма 0,70-0,95 ммоль/л)	11,461	0,009
Фосфор (норма 1.30-2,30 ммоль/л)	0.324	0,955

При оценке статистической значимости данных показателей уровня магния в крови между группами получилось, что статистически значимыми ( $p < 0,05$ ) оказались данные между третьей и четвертой группами ( $p = 0,013$ ). То есть концентрация магния в крови может влиять на речевые нарушения у детей без приступов. В таблице 3.38 представлена корреляционная связь обращенной речи и показателей биохимического обмена.

Таблица 3.38 - Корреляционная взаимосвязь понимания обращенной речи и показателями биохимического обмена

Биохимический показатель (нормальная концентрация в крови)	Первая группа			Вторая группа			Третья группа			Четвертая группа			Все группы вместе		
	N, (детей с нормальным уровнем)	p	Коэффициент Спирмена $\rho$ (rho)	N, (детей с нормальным уровнем)	p	Коэффициент Спирмена $\rho$ (rho)	N, (детей с нормальным уровнем)	P	Коэффициент Спирмена $\rho$ (rho)	N, (детей с нормальным уровнем)	p	Коэффициент Спирмена $\rho$ (rho)	N, (детей с нормальным уровнем)	p	Коэффициент Спирмена $\rho$ (rho)
АЛТ (0-55 ед/л)	89	0,671	0,046	32	0,007	-0,469**	35	0,275	-0,190	19	0,966	-0,010	175	0,279	-0,082
АСТ (5-34 ед/л)	89	0,327	-0,105	32	0,556	-0,108	35	0,818	-0,040	19	0,584	0,134	175	0,742	-0,025
Мочевина (1,80-6,00 ммоль/л)	83	0,018	0,259*	32	0,035	0,375*	34	0,096	0,290	17	0,021	0,556*	166	<0,001	0,290***
Креатинин (0,027-0,062 ммоль/л)	82	0,001	0,352**	32	0,022	0,402*	33	0,278	0,194	17	0,911	0,029	164	<0,001	0,298***
Глюкоза (3,33-5,55 ммоль/л)	83	0,714	-0,041	32	0,475	-0,131	35	0,413	-0,143	19	0,908	0,028	169	0,818	-0,018
К (3,5-5,3 ммоль/л)	75	0,031	-0,249*	32	0,332	-0,177	32	0,091	-0,091	17	0,329	0,252	156	0,106	-0,130
Na (136-146 ммоль/л)	75	0,119	0,182	26	0,283	0,219	34	0,227	0,213	18	0,746	-0,082	153	0,011	0,206*
Cl (97-108 ммоль/л)	62	0,441	0,100	25	0,802	0,053	34	0,876	0,028	18	0,094	0,407	139	0,512	0,056

Биохимический показатель (нормальная концентрация в крови)	Первая группа			Вторая группа			Третья группа			Четвертая группа			Все группы вместе		
	N, (детей с нормальным уровнем)	p	Коэффициент Спирмена $\rho$ (rho)	N, (детей с нормальным уровнем)	p	Коэффициент Спирмена $\rho$ (rho)	N, (детей с нормальным уровнем)	P	Коэффициент Спирмена $\rho$ (rho)	N, (детей с нормальным уровнем)	p	Коэффициент Спирмена $\rho$ (rho)	N, (детей с нормальным уровнем)	p	Коэффициент Спирмена $\rho$ (rho)
Са (2,20-2,70 ммоль/л)	80	0,886	-0,016	30	0,209	-0,236	32	0,245	-0,212	18	0,269	0,275	160	0,614	-0,040
Щелочная фосфатаза (156-369 ед/л)	81	0,082	-0,195	28	0,586	0,108	32	0,389	0,158	18	0,521	0,162	159	0,510	-0,053
Альфа-амилаза (25-125 ед/л)	63	0,323	0,127	24	0,600	0,113	30	0,592	-0,102	18	0,638	-0,119	135	0,318	0,087
Холестерин (1,8-3,3 ммоль/л)	26	0,826	0,045	11	0,786	0,093	12	0,669	0,138	-	-	-	49	0,700	0,056
витамин D (25-80 нг/мл)	33	0,048	-0,346*	13	0,952	0,019	15	0,474	0,200	17	0,014	0,584*	78	0,007	-0,304**
Mg (0,70-0,95 ммоль/л)	32	0,208	-0,229	15	0,641	-0,131	12	0,420	-0,257	16	0,593	0,145	75	0,971	-0,004
P (1,30-2,30 ммоль/л)	64	0,387	-0,110	23	0,974	-0,007	21	0,239	-0,269	-	-	-	108	0,337	-0,093

Примечание: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$



### 3.4 Результаты генетического обследования

Тандемная масс-спектрометрия (ТМС) выполнена у 80 пациентов (45,7%): 58 пациентам (65,0%) из 1 группы, 9 пациентам (28,1%) из 2 группы и 13 пациентам (37,1%) из 3 группы. Только в 2 случаях (2,5%) результаты ТМС показали отклонения от нормы. Эти два случая приходятся на группу пациентов с эпилептической энцефалопатией.

У 41 пациента из первой группы проведено генетическое обследование на базе таких лабораторий как «Геномед». На базе СПбГПМУ генетического исследования не проводилось, дети осмотрены с уже имеющимися результатами. Предварительно проводилось консультирование генетиком, обсуждалась тактика генетического обследования. Результаты обнаруженных мутаций представлены в таблице 3.39.

По результатам анализа медицинской документации секвенирование экзома выполнено у 25 (28,1%) пациентов с эпилептической энцефалопатией, хромосомный микроматричный анализ - у 5 (5,6%) пациентов, секвенирование генома – 17 (19,1%) пациентам. У 97,6% обследованных выявлены мутации в различных генах.

Таблица 3.39 - Частота выявленных мутаций у обследованных пациентов

Ген	Количество больных	% от общего числа
SCN1A	7	7,9
MEF2C	1	1,1
KCNT1	2	2,2
KIAA2022	1	1,1
SPTAN1	2	2,2
STXBP1	2	2,2
GRIN2A	1	1,1
GNAO1	1	1,1
CDKL5	2	2,2
KCNA2	1	1,1
DNM1L	1	1,1
SMC1A	2	2,2
CACNA1E	1	1,1
KCNQ2	2	2,2
TBL1XR1	1	1,1

Ген	Количество больных	% от общего числа
OPLAH	1	1,1
CYFIP2	1	1,1
ASH1L	1	1,1
PACS2	1	1,1
HNRNPU	1	1,1
RELN	1	1,1
ATP7A	1	1,1
MCPH1	1	1,1
CLN8	1	1,1
ARHGEF10	1	1,1
ATP6	1	1,1
ABCC8	1	1,1
MEC32	1	1,1
MTFMT	1	1,1
AARS2	1	1,1
PSAP	1	1,1
TSEN54	1	1,1
ATRX	1	1,1
CNOT1	1	1,1
SLC37A4	1	1,1
NDUFS7	1	1,1

32 (36%) пациентам с выявленными мутациями проведено подтверждение по Сэнгеру.

Удалось выполнить генетическое исследование (подтверждение по Сэнгеру) 41(46,0%) пациенту. Всем выполнить этот вид исследования не удалось, потому что генетическое исследование не включено в программу оплаты по ОМС, стоимость различных видов исследований составляет от 20000 рублей. В основном использовались методы NGS, такие как секвенирование экзона и генома. По результатам самым частым вариантом оказались мутации в гене SCN1A (7 пациентов), затем KCNT1, SPTAN1, STXBP1, CDKL5, SMC1A, KCNQ2 (по 2 пациента). Подтверждение проводилось не всем пациентам с выявленной мутацией, вероятно это связано также с повторной платой за проведение исследования и низкой осведомленностью пациентов о необходимости проведения повторных генетических тестирований при выявлении мутаций.

Выполнена оценка связи между изменениями по результатам МРТ и генетическим тестированием, данные представлены в таблице 3.40. У 22 (55,0%)

пациентов выявлены изменения. Самым частым изменением явилось расширение желудочков головного мозга – у 15 (37,5%) обследованных генетически пациентов с эпилептической энцефалопатией.

Таблица 3.40 - Изменения по МРТ головного мозга у обследованных генетически пациентов с эпилептической энцефалопатией

Изменение по результатам МРТ головного мозга	Количество пациентов	% от общего количества
Расширение желудочков	15	37,5%
Склероз гиппокампа	1	2,5%
Признаки лейкомаляции белого вещества	8	20,0
Атрофия белого вещества	8	20,0
Структурные изменения теменной области левой гемисферы	2	5,0
Структурные изменения теменной области правой гемисферы	1	2,5
Гипоплазия мозжечка	1	2,5
Гипоплазия мозолистого тела	5	12,5
Признаки перивентрикулярной гетеротопии	1	2,5
Аномалия венозного дренажа	1	2,5
Киста мозжечка	1	2,5
Очаг в височной области слева	1	2,5
Очаг в височной области справа	1	2,5

### 3.5 Результаты оценки терапии

Противоэпилептическую терапию на момент осмотра получали 86 детей (96,6%) с эпилептическими энцефалопатиями. Только 3 (3,4%) ребенка с синдромом инфантильных спазмов не получали противоэпилептический препарат, и терапия этим детям начата на отделении.

У детей с эпилептическими энцефалопатиями наиболее часто использовались противоэпилептические препараты вальпроевой кислоты - 57 (64,0%) пациентов, леветирацетам - 27 (30,3%) пациентов, вигабатрин - 20 (22,5%) пациентов, топирамат - 17 (19,1%) пациентов, клоназепам - 8 (9,0%) пациентов, фенobarбитал - 7 (7,9%). При этом почти половина обследованных пациентов основной группы приходится на синдром инфантильных спазмов. В таблице 3.41 указано, какие противоэпилептические препараты принимали при поступлении дети с различными вариантами ЭЭ.

Политерапию (2 и более противоэпилептических препарата) получали 70 (78,7%) детей, гормональную терапию - 56 (62,9%) детей.

Добиться полного контроля над приступами удалось у 11 (12,4%) пациентов с эпилептическими энцефалопатиями. На рисунке 3.25 наглядно показаны данные по контролю приступов у пациентов с ЭЭ. При этом достоверной статистической значимости связи между контролем над приступами и ЭЭ не выявлено ( $p=0,641$ ).

Таблица 3.41 - Базисная противоэпилептическая терапия на момент поступления у детей с различными вариантами ЭЭ

Тип эпилепт ической энцефал опатии	Вальп роаты	Карбам азепин	Топи рамат	Оскар базепин	Феноба рбитал	Зонис амид	Леветир ацетам	Вигаб атрин	Клона зепам	Ламотр иджин	Этосук симид	Лакос амид	Суль тиам	Руфин амид	Клоб азам	Стири пентол
Синдром инфанти льных спазмов	28 (63,6 %)	0	6 (13,6 %)	2 (4,5%)	5 (11,4% )	1 (2,3 %)	14 (31,8% )	10 (22,7 %)	5 (11,4 %)	1 (2,3%)	0	0	0	2 (4,5 %)	3 (6,8 %)	0
Синдром Драве	6 (100% )	0	1 (16,7 %)	0	0	0	1 (16,7% )	0	1 (16,7 %)	1 (16,7% )	0	0	1 (16,7 %)	0	0	1 (16,7 %)
Синдром Отахара	1 (33,3 %)	0	0	0	1 (33,3% )	0	1 (33,3% )	2 (66,7 %)	0	0	0	0	0	0	0	0
Синдром Леннокса -Гасто	7 (70,0 %)	1 (10,0% )	4 (40,0 %)	0	1 (10,0% )	0	3 (30,0% )	2 (20,0 %)	0	0	3 (30,0 %)	0	0	2 (20,0 %)	2 (20, 0%)	0
РЭЭ	2 (66,7 %)	0	0	1 (33,3%)	0	0	1 (33,3% )	0	0	0	0	0	0	0	0	0
СЛК	2 (66,7 %)	1 (33,3% )	0	0	0	0	1 (33,3% )	0	1 (33,3 %)	0	0	1 (33,3 %)	0	0	0	0

Продолжение таблицы 3.41

Тип эпилепт ической энцефал опатии	Вальп роаты	Карбам азепин	Топир амат	Оскарб азепин	Фенобар битал	Зонис амид	Леветир ацетам	Вигаб атрин	Клоназ епам	Ламотр иджин	Этосук симид	Лакос амид	Суль тиам	Руфин амид	Клоб азам	Стири пентол
Ранняя младенч еская эволюц ионная и ЭЭ с началом до 3-х месяцев	5 (62,5 )	0	2 (25,0 )	2 (25,0%)	0	0	2 (25,0% )	3 (37,5 )	0	1 (12,5% )	1 (12,5 )	0	0	1 (12,5 )	0	0
ESES	1 (100,0 )	0	1 (100, 0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Этиолог ически специф ические эпилепт ические синдро мы	2 (40,0 )	0	2 (40,0 )	1 (20,0%)	0	0	2 (40,0% )	2 (40,0 )	0	1 (20,0% )	0	0	0	0	0	0
Другие редкие формы	3 (50,0 )	1 (16,7% )	1 (16,7 )	0	0	0	2 (33,3% )	1 (16,7 )	1 (16,7 )	0	1 (16,7 )	0	0	0	0	0
Всего	57 (64,0 )	3 (3,4%)	17 (19,1 )	6 (6,8%)	7 (7,9%)	1 (1,1 )	27 (30,3% )	20 (22,5 )	8 (9,0% )	4 (4,5%)	5 (5,6%)	1 (1,1 )	1 (1,1 )	5 (5,6 )	5 (5,6 )	1 (1.1%)

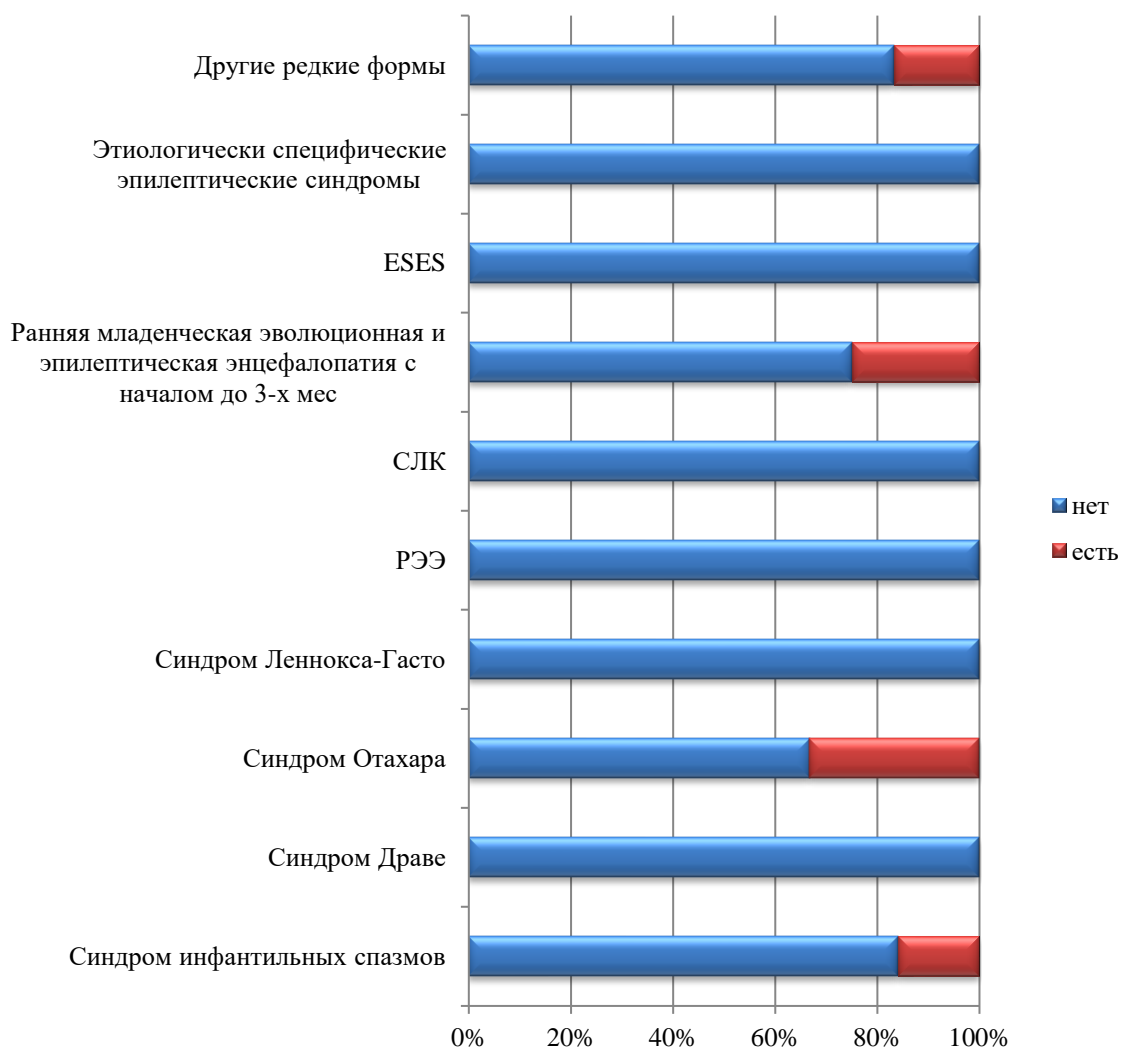


Рисунок 3.25 - Полный контроль над приступами у детей с эпилептическими энцефалопатиями.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование посвящено изучению речевой патологии у детей с эпилепсией, эпилептическими энцефалопатиями, одной из самых тяжелых и труднокурабельных форм эпилепсии. Изучение литературы показало возрастающий интерес к изучению коморбидной патологии у детей с эпилепсией. В России и за рубежом увеличилось число исследований, посвященных изучению когнитивных функций у детей с эпилепсией [34, 39, 43, 44, 48, 57, 100, 103, 138, 142], но при этом изучению речевой функции посвящены единичные исследования. Большинство работ включают данные детей школьного и подросткового возраста, для которых существуют общепринятые шкалы оценок когнитивных функций. У детей грудного, раннего и дошкольного возраста эти функции находятся еще на этапе становления и развития, поэтому важно проследить и вовремя диагностировать эти нарушения в дебюте заболевания. Изучение когнитивных функций может быть связано с расширением возможности изучения патогенеза и диагностики речевой патологии. Однако, в практическом здравоохранении до сих пор нередко существует мнение о том, что эпилепсия является неизлечимым заболеванием. Родители все также стараются изолировать своего ребенка от посещения детского сада, школы, переходом на домашнее обучение, что в свою очередь приводит к социальной дезадаптации детей с эпилепсией, которая напрямую связана с речевым развитием у детей, коммуникацией.

В проведенном исследовании дети в возрасте от 1 месяца до года преобладают в первой и четвертой группе, так как большинство форм эпилептических энцефалопатий дебютируют именно в этом возрасте, а в группе здоровых детей проходит плановая диспансеризация.



Полученные данные совпадают с результатами исследования, проводимого в Казахстане, в котором среди детей с эпилептическими энцефалопатиями преобладают дети первого года жизни - 67,3 % [32].

В распределении по полу среди детей первого года жизни преобладают мальчики (соотношение 2,2:1), в остальных возрастных категориях соотношение по полу примерно одинаковое. Количество мальчиков преобладает в группе сравнения в возрастной категории от 37 месяцев до 7 лет. В литературных источниках в распределении по полу детей с эпилептическими энцефалопатиями преобладают девочки [26], что возможно объясняется выборкой.

По полученным данным самым распространенным вариантом эпилептической энцефалопатии оказался синдром Веста (49,4% случаев). По международной и отечественной литературе этот синдром также занимает лидирующие позиции [85, 76].

Среди пациентов с синдромом Веста преобладают мальчики ( $V$  Крамера=0,326 показывает, что связь между полом и наличием этого синдрома средней силы). Отношение шансов показывает, что шанс встретить девочку среди тех, у кого этот синдром в  $1/0,258=3,88$  раза меньше, чем мальчика. По литературным данным имеются исследования, где преобладают мальчики [75, 188], а также имеются исследования, в меньшем количестве, где преобладают девочки [38].

В исследовании Ташкентского педиатрического университета, посвященном клинико-нейровизуализационным проявлениям эпилептической энцефалопатии, у 18,8% детей с эпилептической энцефалопатией диагностирован синдром Леннокса-Гасто, синдром Ландау-Клеффнера – у 1,4% и у 7,8% синдром Веста. Синдром Леннокса-Гасто в данном исследовании по частоте опережает синдром Веста, так как возраст детей составляет от 3 до 14 лет. [3]

Осложненное течение беременности у матерей, чьи дети имеют злокачественные эпилептические синдромы выявлено в 80,9% случаев. Между эпилептическими энцефалопатиями выявлена статистическая связь с течением

беременности на фоне патологической прибавки в весе. Между сравнением данных исследуемых групп достоверной разницы не обнаружено. Согласно литературным данным, гипоксически-ишемические поражения также являются ведущими в этиологическом факторе эпилепсии/ранних приступов у детей [63, 42]. Самыми частыми вариантами осложнений беременности являлись анемия, токсикоз на ранних сроках беременности, угрозы прерывания беременности на ранних сроках, течение беременности на фоне ОРВИ.

В группе детей с эпилептическими энцефалопатиями у 59,6% матерей течение родов протекало с осложнениями. Наиболее характерными для данной группы оказались следующие осложнения: использование вакуум-экстракции во время родов (в 4,5%), гипоксия во время родов (в 13,5%), стимуляция родов (в 6,7%), преждевременные роды (в 7,9%).

Результаты проведенных наблюдений совпадают с данными литературы о ведущей роли гипоксически-ишемических поражений, преждевременных родов [63, 70]. Достоверной связи в распределении между отдельными вариантами эпилептических энцефалопатий и группами сравнений не выявлено,  $p > 0,05$ .

У 43 (48,3%) пациентов с ЭЭ в период новорожденности отмечалась патология. Выявлена достоверная статистическая взаимосвязь эпилептических энцефалопатий с течением периода новорожденности ( $p=0,028$ ). Наиболее характерно для этих детей использование искусственной вентиляции легких (27,0%), гипогликемия (5,6%), пневмония (6,7%), пункция кефалогематомы (9,0%).

Нахождение новорожденного на аппарате искусственной вентиляции ( $p=0,010$ ) и наличие судорожного синдрома в период новорожденности ( $p<0,001$ ) явились статистически значимыми показателями осложненного течения периода новорожденности у детей с ЭЭ.

Средний возраст дебюта приступов у детей с синдромом инфантильных спазмов приходится, по данным литературы, на 6,2 месяца (4,4–9,3 месяца) [65], по нашим данным - на  $5,01 \pm 4,13$  месяцев жизни, у детей с синдромом Драве - на

10,5±6,47 месяцев, при синдроме Отахара - 4,00±3,61 месяца, при синдроме Леннокса-Гасто - 22,1±12,92 месяца жизни, при РЭЭ - 11,67±9,87 месяцев, при синдроме Ландау-Клеффнера - 39,33±20,55 месяцев жизни, при синдроме электрического эпилептического статуса медленноволнового сна - на 48 месяцев, при этиологически специфических синдромах - на 3,4±2,51 месяц жизни. Средний возраст дебюта приступов достоверно коррелирует с различными вариантами эпилептических энцефалопатий.

Показатели возраста дебюта приступов соответствуют мировым и отечественным литературным данным [56, 63] за исключением синдрома Отахара. По литературным данным средний возраст дебюта приступов у детей с синдромом Отахара приходится на первый месяц жизни [71], а по полученным данным - на четвертый месяц жизни. Возможно, это связано с особенностями выборки детей с синдромом Отахара.

Характер приступов у детей с различными вариантами эпилептических энцефалопатий полиморфный и зависит от вида эпилептической энцефалопатии, соответствует общим литературным данным [42]. Обнаружена достоверная статистическая взаимосвязь между эпилептическими энцефалопатиями и эпилептическими приступами в виде гемиклоний, тоническими, генерализованными тонико-клоническими приступами и атипичными абсансами ( $p=0,002$ ,  $p=0,008$ ,  $p=0,019$  и  $p=0,049$  соответственно).

Для детей с эпилептическими энцефалопатиями в большинстве случаев (64,0%) характерны ежедневные приступы. Статусное течение приступов больше характерно для детей с эпилептическими энцефалопатиями (отмечалось у 25 (28,1%) пациентов). По данным отечественной литературы встречаемость статусного течения приступов характерна для меньшего процента больных [42], это возможно связано с выборкой эпилептических синдромов. Выявлена достоверная статистическая разница между эпилептическими энцефалопатиями и статусным течением приступов ( $p=0,001$ ). Наиболее характерно статусное течение приступов для синдрома Драве (100% случаев), синдрома Отахара (66,7%

случаев), синдрома Леннокса-Гасто (40,0% случаев), ранней младенческой эволюционной и эпилептической энцефалопатией с началом до 3-х месяцев (37,5% случаев),

Трансформация приступов в динамике заболевания отмечалась у 69 (77,5%) пациентов с эпилептическими энцефалопатиями. В литературе описывается примерно такой же процент трансформации приступов при синдроме Веста [150]. Выявлена достоверная статистическая взаимосвязь эпилептических энцефалопатий и трансформацией приступов в миоклонические и психогенные. Достоверной статистической связи между частотой трансформации эпилептических приступов и эпилептическими энцефалопатиями не выявлено ( $p=0,091$ ). По литературным данным трансформация в клонические, ГТКП, абсансы более характерны для эпилептических энцефалопатий [15, 58], что связано с эволюцией многих форм эпилептических энцефалопатий. По нашим данным чаще выявлялась трансформация в психогенные приступы, хотя такой вид приступов более характерен для аутоиммунных форм эпилепсии. Возможно, генетически-детерминированная сторона этиологической причины возникновения эпилептических синдромов в дальнейшем влияет и на аутоиммунные процессы в организме этих детей.

Установлена достоверная разница между частотой фебрильных приступов и эпилептическими энцефалопатиями ( $p<0,001$ ). Фебрильные приступы встречались у 21 пациента (23.6%).

В группе детей с эпилептическими энцефалопатиями у 44 пациентов (49,4%) выявлены изменения в соматическом статусе у 15 пациентов (16,9%) отмечались изменения со стороны кожной системы. Выявлена высокая статистическая взаимосвязь между группами детей с эпилептическими энцефалопатиями и изменениями по соматическому статусу  $p<0,001$ .

68 (76,4%) детей с эпилептической энцефалопатией имеют коморбидную патологию. Самыми частыми патологиями оказались нарушения со стороны зрительной системы, белково-энергетическая недостаточность, нарушения со

стороны сердечно--сосудистой системы, нарушения со стороны желудочно-кишечной системы (гастриты, гастродуодениты), нарушения со стороны эндокринной системы (аутоимунный тиреоидит, преждевременное половое созревание, гипотиреоз). С генетическими заболеваниями наблюдались 6 (6,7%) детей.

Данные по оценке зрительной системы показали статистически достоверную связь в сравнении между всеми группами (между группой детей с эпилептической энцефалопатией и группой детей с эпилепсией, между группой детей с эпилептической энцефалопатией и группой детей без приступов с речевыми нарушениями, между группой детей с эпилептической энцефалопатией и группой здоровых дети):  $p < 0,001$ , точный тест Фишера  $p < 0,001$ :  $p_{1-2} = < 0,001$ ,  $p_{1-3} = < 0,001$ ,  $p_{1-4} = < 0,001$ . Статистически значимым оказались атрофия дисков зрительных нервов и косоглазие. По литературным данным изменения на глазном дне у детей с эпилепсией встречаются у 16-26% больных [25].

Установлена статистически достоверная связь между основной и контрольной группой по белково-энергетической недостаточности ( $p = 0,035$ ), по нарушениям со стороны зрительной системы и по РАС между всеми группами сравнения  $p < 0,001$ , по наличию аденоидитов ( $p = 0,008$ ).

По данным литературы основную долю коморбидной патологии у больных эпилепсией составляют психогенные расстройства 35,7% [53, 73, 67], среди которых выделяют депрессивные расстройства ( $39,6 \pm 2,6\%$  аффективные реакции ( $24,3 \pm 3,1\%$ ), дисфории ( $24,2 \pm 4,5\%$ ), обсессивно-фобические расстройства ( $16,9 \pm 2,7\%$ ). Зачастую во взрослой практике ведением больных с эпилепсией занимаются врачи-психиатры, а не неврологи. В некоторых исследованиях показано, что чем младше возраст больных с манифестацией приступов, тем более разнообразен фон сопутствующих заболеваний [79].

В проведенном исследовании стигмы дизэмбриогенеза преобладают у детей с эпилептическими энцефалопатиями (31,5%). При этом статистической разницы между разными вариантами эпилептических энцефалопатий не обнаружено.

Также значительный процент (20,0%) детей из группы с речевыми нарушениями имеют аномалии развития, что указывает на то, что речевые нарушения имеют генетически-детерминированную этиологию. Обнаружена статистически достоверная взаимосвязь между первой группой и группами сравнения по наличию стигм дизэмбриогенеза ( $p=0,032$ ).

При неврологическом осмотре у большинства обследованных пациентов выявлена очаговая симптоматика.

Нарушение иннервации ЧМН установлено у 76 пациентов (85,4%) с эпилептической энцефалопатией. Установлена высокая статистическая взаимосвязь ( $p<0,001$ ) между различными вариантами эпилептических энцефалопатий и нарушению иннервации ЧМН. Дизартрия, снижение конвергенции имеют высокую статистическую значимость ( $p=0,006$  и  $p=0,049$  соответственно).

У подавляющего числа больных выявлены очаговые неврологические симптомы. По данным литературы неврологические симптомы в виде атаксии, пирамидных и экстрапирамидных расстройств, поражения глазодвигательных нервов встречается у 23,31% пациентов с эпилепсией, а задержка психоречевого и моторного развития - у 47,85% детей с эпилепсией [22]. Полученные данные совпадают с приводимыми в литературе.

У детей с эпилептическими энцефалопатиями отмечается нарушение всех этапов развития речи. Нарушается в большинстве случаев экспрессивная речь, но и понимание обращенной речи тоже страдает на разных этапах. В нашем исследовании артикуляционная апраксия и моторная алалия - самые частые виды речевых нарушений у детей с эпилептическими энцефалопатиями (артикуляционная апраксия установлена у 59 (66,3%) пациентов, моторная алалия - у 23 (25,8%) пациентов).

По данным белорусских исследователей у детей до 1 года уже при первом приступе диагностируется задержка психического и речевого/доречевого развития в 53,4 % случаев, в 12,9 % встречаются нарушения доречевого развития

при отсутствии значимых изменений со стороны познавательных и других психических функций ребенка [79].

Консультированы логопедом 26 (29,2%) детей с эпилептической энцефалопатией, 24 (75,0%) ребенка с эпилепсией, 33 (94,3%) ребенка с нарушениями речи без приступов. Средний возраст осмотренного ребенка в первой группе составил  $47,1 \pm 18,8$  месяцев, во второй группе -  $53,0 \pm 21,1$  месяцев, в третьей группе -  $50,3 \pm 14,8$ . Таким образом, логопед консультирует детей в основном после трех лет, а речевые нарушения клинически обнаруживаются неврологом уже на первом году жизни, с жалобами на речевые нарушения родители обращаются на втором- третьем году жизни.

Среди речевых нарушений лидирующее место занимают тяжелые нарушения речи ( $p < 0,001$ ), моторная алалия ( $p = 0,020$ ), дизартрия ( $p < 0,001$ ), I-II уровень ОНР ( $p < 0,001$ ). При этом для детей с эпилептическими энцефалопатиями более характерны системное недоразвитие речи, задержка психоречевого развития, алексия, аграфия, в то время как для детей с эпилепсией - моторная алалия, ОНР II уровня, тяжелые нарушения речи.

Имеются публикации, где для эпилептических энцефалопатий более характерны задержка речевого развития и ОНР I-II уровней [41]. Также имеются данные о нарушении экспрессивной речи [100, 135, 158, 171].

У 76,4 % детей с эпилептическими энцефалопатиями установлено нарушение психоречевого развития ( $p = 0,145$ ).

У большинства пациентов (более 70%) с эпилептическими энцефалопатиями имеются речевые нарушения. Грубые нарушения речи у обследованных больных после этапа нормального развития встречаются в 37,1% случаев, задержка развития речи отмечается у 38,2 % больных. С нормальной речевой функцией выявлено только 23,6% детей. По данным отечественных ученых у 15,6% пациентов с эпилептическими энцефалопатиями обнаружены речевые нарушения, представленные преимущественно задержкой речевого развития [49]. Обнаружена четкая связь тяжести нарушения речевой функции и

времени дебюта приступов, частоты приступов и длительности заболевания, что соответствует литературным данным [100].

В целом по этапам приобретения психомоторных навыков отмечается их задержка у 6,7% детей с эпилептическими энцефалопатиями. По литературным данным развитие у детей с инфантильными спазмами нарушено в 85% случаев [150].

По данным проведенного исследования отсутствие определенных навыков развития характерно для 31,14% детей. Увеличение показателей по этому признаку также связано и с возрастом пациентов (средний возраст детей с эпилептической энцефалопатией - 33,48 месяцев).

По результатам анализа первичных электроэнцефалограмм обнаружена эпилептиформная активность у 47 (52,8%) пациентов. В большинстве случаев она имеет диффузный характер изменений, что соответствует данным литературы [92]. Специфические паттерны зарегистрированы у 30 (33,7%) пациентов, среди которых гипсаритмия встречалась у 18 (20,2%) пациентов, паттерн вспышка-подавление - у 6 (6,7%) пациентов, вариант модифицированной гипсаритмии - у 5 (5,6%) пациентов, паттерн ESES - у 1 (1,1%) пациента. По данным исследования, проводимого в Казахстане, частота гипсаритмий у детей с ЭЭ составила 36,6%, модифицированная гипсаритмия встречалась у 18,3% детей с ЭЭ [32]. У большинства пациентов с эпилептическими энцефалопатиями при снятии первой электроэнцефалограммы не обнаружены специфические паттерны, что в принципе характерно для некоторых форм (синдром Драве - эпилептиформная активность может выявляться спустя несколько месяцев после появления первых приступов, для некоторых этиологически специфических форм ЭЭ вообще не характерны специфические паттерны). Гипсаритмия по результатам ЭЭГ выявлялась чаще, так как большую часть основной группы составляли дети с синдромом инфантильных спазмов, что в свою очередь подтверждает тот факт, что для этого синдрома характерен паттерн гипсаритмии.



Оценка данных ЭЭГ, которая проводилась в динамике на отделении всем пациентам, эпилептиформная активность обнаружена у 67,42% пациентов с эпилептической энцефалопатией. У 19 (21,35%) пациентов, у которых на рутинной ЭЭГ не выявлено эпилептиформной активности, она зарегистрирована при выполнении видео-ЭЭГ-мониторинга. Исследование эффективности ВЭМ, проводимом казанскими учеными, показало, что эпилептиформные изменения выявляются у 38,2% детей с эпилепсией при рутинной ЭЭГ и у 84% детей при проведении ВЭМ [11].

Факт эффективности ВЭМ в диагностике эпилептических энцефалопатий согласуется со всеми мировыми данными [10, 12]. По данным литературы [139] доступность этого вида исследования возрастает не только в условиях стационара, но и в амбулаторной сети.

У 103 (67,8%) пациентов выявлены изменения МРТ головного мозга, у 49 (32,2%) пациентов - изменений не выявлено. При этом грубые структурные изменения не составляют основную группу у пациентов с эпилептическими энцефалопатиями, что в свою очередь может косвенно свидетельствовать о генетически-детерминированной причине развития судорог. Эти данные подтверждаются и литературными источниками [92]. В то время как в группе сравнения (дети с эпилепсией) структурные изменения выявляются чаще (преимущественно в лобной и височной долях). Одинаково в двух группах распределилась частота последствий гипоксически-ишемического поражения головного мозга. Атрофические изменения чаще встречаются у детей с эпилептическими энцефалопатиями, вероятно, они тоже могут быть следствием генетически-детерминированного процесса. Этот факт подтверждается литературными данными [33, 59]. Фокально-корковая дисплазия обнаружена у 2 (2,2%) детей с ЭЭ, а изменения гиппокампа более характерны для детей с эпилепсией - 2 (6,2%) ребенка.

При сравнительном анализе результатов нейровизуализации между основной группой и группами сравнения установлена статистически достоверная

разница заместительной гидроцефалии ( $p < 0,001$ ), атрофии вещества головного мозга ( $p < 0,001$ ), асимметрии боковых желудочков ( $p < 0,001$ ), вентрикуломегалии ( $p = 0,001$ ) и гипоплазии мозолистого тела ( $p = 0,006$ ).

Установлено наличие связи между изменениями по результатам МРТ и генетическим тестированием. У 22 (55,0%) генетически обследованных пациентов с эпилептической энцефалопатией выявлены изменения по результатам МРТ головного мозга. Самым частым изменением явилось расширение желудочков головного мозга – у 15 (37,5%) пациентов. По данным отечественных исследований гидроцефалия более характерна для детей с синдромом Отахара и Леннокса-Гасто [33].

ТМС не показало своей эффективности в ранней диагностике эпилептических энцефалопатий в нашем исследовании. Только в двух случаях (2,5%) результаты ТМС оказались измененными. В современной клинической практике tandemную масс-спектрометрию крови и мочи в целях определения концентрации органических кислот выполняют одновременно с рутинным биохимическим анализом крови, при этом себестоимость данного исследования намного выше и затратнее. В последние годы мнения авторов по поводу необходимости выполнения и эффективности этого метода исследования на этапе ранней диагностики эпилептических энцефалопатий разделяются [40].

Удалось выполнить генетическое исследование 41 (46,0%) пациенту с эпилептической энцефалопатией. Всем пациентам выполнить этот вид исследование не удалось, так как генетическое тестирование не включено в программу оплаты по ОМС (стоимость различных видов генетических исследований составляет от 20000 рублей). В основном использовались методы NGS, такие как секвенирование экзона и генома. Среди методов генетического тестирования секвенирование экзона является самым частым (28,1%). Однако, учитывая соотношение диагностической эффективности и стоимости полногеномного секвенирования в дальнейшем, вероятно, этот метод будет занимать лидирующие позиции.

По результатам генетического исследования у 97,6% обследованных детей выявлены мутации в различных генах. Самым частым вариантом оказались мутации в гене SCN1A - 7,9% (7 пациентов), затем KCNT1, SPTAN1, STXBP1, CDKL5, SMC1A, KCNQ2 - 2,2 % (по 2 пациента). По мировым литературным данным, среди широкого спектра генетических мутаций, SCN1A также занимает лидирующее место [26, 57, 80, 110].

Последующее подтверждение мутации секвенированием по Сэнгеру выполнено 32% пациентам. Низкий процент проведения этого исследования также связан с финансовой стороной вопроса.

В литературе не описано статистической значимости между концентрациями биохимических маркеров и речевыми нарушениями при эпилептических энцефалопатиях, эпилепсии. В данной работе такой анализ проводился. В основном, в клинической практике, показано проведение биохимического скрининга, кроме рутинного анализа крови и мочи также показано определение уровня глюкозы, печеночных ферментов, щелочной фосфатазы, креатинкиназы, церулоплазмينا, лактата, аммиака и электролитов (кальция, магния, меди) [59] с целью дифференциальной диагностики ряда метаболических нарушений, которые также могут служить причиной возникновения судорог в младенческом возрасте.

Статистически достоверными ( $p < 0,05$ ) оказались следующие показатели: уровень АСТ между первой и третьей группами, между второй и третьей группами, между третьей и четвертой группами. Уровень мочевины между первой и четвертой группами, между второй и четвертой группами. Уровень креатинина между первой и третьей группами. В зарубежной литературе имеются описания генетического синдрома дефицита креатинина, для которого в клинической картине характерны эпилептические приступы с фармакорезистентным течением, задержкой в развитии, нарушением речи и аутистический тип поведения. [105, 146, 187]. Установлена статистически достоверная взаимосвязь между повышенным содержанием ионов  $\text{Na}^+$  между

первой и четвертой группами, между второй и третьей группами, между третьей и четвертой группами. Установлена достоверная статистическая связь по повышенной концентрации щелочной фосфатазы между второй и четвертой группами, между третьей и четвертой группами.

При оценке статистической разницы показателей уровня магния в крови между группами оказалось, что статистически значимыми ( $p < 0,05$ ) оказались данные между третьей и четвертой группами. То есть концентрация магния в крови может влиять на речевые нарушения у детей без приступов.

Имеются публикации об использовании BDNF как биохимического маркера нейропластичности у детей младенческого возраста с эпилептическими энцефалопатиями, результаты проведенных исследований показывают, что уровень этого маркера значительно выше в период выявления гипсаритмий на ЭЭГ [29].

Противоэпилептическую терапию на момент осмотра получали 86 детей (96,6%) с эпилептической энцефалопатией. Наиболее часто у детей с эпилептическими энцефалопатиями применялись следующие группы противоэпилептических препаратов: вальпроевая кислота - 57 (64,0%), леветирацетам - 27 (30,3%), вигабатрин - 20 (22,5%), топирамат - 17 (19,1%), клоназепам - 8 (9,0%), фенobarбитал - 7 (7,9%).

Добиться полного контроля над приступами удалось у 11 (12,4%) пациентов с эпилептической энцефалопатией. При этом статистической значимости между контролем над приступами и ЭЭ не выявлено ( $p = 0,641$ ).

Таким образом, дети с эпилептическими энцефалопатиями имеют более тяжелые речевые нарушения, представленные артикуляционной апраксией, моторной алалией, сенсорной алалией. Речь может нарушаться еще до момента появления первых приступов. Диффузный характер эпилептиформной активности по данным ЭЭГ, отсутствие грубых структурных изменений МРТ головного мозга зачастую сочетаются с выявлением мутаций в генетическом исследовании детей с эпилептическими энцефалопатиями.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате анализа речевых нарушений у детей с эпилептическими приступами, манифестирующих в младенческом возрасте, показано, что у значительной части пациентов консультация логопеда проведена лишь на четвертом году жизни, когда уже сформированы выраженные речевые нарушения. Использование тандемной масс-спектрометрии для уточнения диагноза у них оказалось нецелесообразным.

В группе больных с ЭЭ существенную часть составляли пациенты с синдромом инфантильных спазмов, диагностика которого осуществляется на основании характера приступов и данных ЭЭГ. Если задержка речевого развития отмечается у ребенка до момента появления эпилептических приступов, то использование секвенирования экзома/генома нового поколения в качестве основного диагностического метода позволит уточнить форму ЭЭ.

Проведение МРТ головного мозга при наличии эпилептических приступов и речевых нарушений позволяет уточнить характер структурных изменений, которые могут влиять на речевые функции у детей. Эпилептиформная активность также может оказывать влияние на развитие речи у детей, при этом приступов может и не быть, поэтому в этих случаях индивидуально решается вопрос о проведении длительного ЭЭГ-мониторирования. В нашем исследовании в ходе проведенной оценки связи между биохимическими показателями крови и речевыми нарушениями выявлена высокая достоверная связь с повышенной концентрацией креатинина, щелочной фосфатазы, магния, натрия. Повышенная концентрация этих веществ может оказаться факторами риска развития более тяжелых речевых нарушений. Однако, это предположение нуждается в дополнительных исследованиях.

## ВЫВОДЫ

1. У детей с эпилептическими энцефалопатиями отмечается нарушение всех этапов развития речи, а также в большинстве случаев экспрессивной речи (25,8%), реже наблюдается нарушение понимания обращенной речи (7,9%). Установлены особенности речевых нарушений для каждой формы эпилептической энцефалопатии: для синдрома Ландау-Клеффнера характерно недоразвитие фонематического восприятия, нарушение объема в артикуляционной практике, а для других эпилептических синдромов нарушение фонематического восприятия; для синдрома Веста, синдрома Отахара, Леннокса-Гасто характерна артикуляционная апраксия.
2. Показано, что артикуляционная апраксия и моторная алалия - наиболее частые виды речевых нарушений у детей с эпилептическими энцефалопатиями (66,3% и 25,8% пациентов соответственно). Для детей с эпилептическими энцефалопатиями характерны системное недоразвитие речи (5,6%), задержка психоречевого развития (15,7%), алексия (1,1%), аграфия (1,1%), в то время как для детей с эпилепсией - моторная алалия (3,1%), общее недоразвитие речи II уровня (21,9%), тяжелые нарушения речи (18,8%).
3. Установлено, что у матерей детей с эпилептическими энцефалопатиями осложненное течение беременности и родов отмечалось в большинстве случаев (80,9% и 59,6% соответственно), из которых чаще наблюдались анемия во время беременности (24,7%), токсикоз на ранних сроках беременности (25,8%), угроза прерывания беременности на ранних сроках (22,5%), течение беременности на фоне острой респираторной вирусной инфекции (10,1%), преждевременные роды (7,9%), отслойка плаценты (7,9%), отхождение меконияльных вод (7,9%). Выявлена высокая корреляция между осложненным течением периода новорожденности и эпилептическими энцефалопатиями, потребностью детей в искусственной вентиляции легких, анемией периода новорожденности ( $p=0,015$ ).

4. Установлена корреляция между эпилептическими энцефалопатиями и наличием микроцефалии ( $p=0,013$ ), малыми аномалиями развития ( $p=0,032$ ). Обнаружена взаимосвязь эпилептических энцефалопатий у детей с наличием расстройств аутистического спектра ( $p<0,001$ ), белково-энергетической недостаточностью ( $p=0,035$ ), с наличием воспалительных заболеваний носоглотки ( $p=0,008$ ), с нарушениями со стороны зрительной системы ( $p<0,001$ ). У детей с речевыми нарушениями с эпилептическими энцефалопатиями, эпилепсией в крови обнаружено повышение уровня мочевины ( $p<0,001$ ) и креатинина ( $p<0,001$ ), а у детей с речевыми нарушениями без приступов повышение уровня магния ( $p<0,001$ ).

5. Установлена взаимосвязь тяжести речевых нарушений с частотой и характером приступов (64% с ежедневными приступами), статусным течением приступов (28,1%,  $p=0,001$ ), наличием фебрильных приступов (23,6%,  $p<0,001$ ), длительностью эпилепсии и эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме (67,42%).

6. Разработаны рекомендации по ранней диагностике, прогнозу и терапии речевых нарушений при эпилептических энцефалопатиях и эпилепсии у детей. Для ранней дифференциальной диагностики эпилептических энцефалопатий подтверждена необходимость комплексной оценки клинико-анамнестических, нейропсихологических, генетических данных, показателей ЭЭГ-мониторинга и методов нейровизуализации.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для диагностики эпилептических энцефалопатий необходимо использовать комплексный подход, включающий клинико-анамнестические, инструментальные, лабораторные, генетические данные, логопедические и нейропсихологические методы обследования. Генетическое обследование необходимо для уточнения формы заболевания.

2. Оценку речевой функции у детей раннего и дошкольного возраста необходимо внедрять в первичную диагностику эпилептических энцефалопатий для оптимизации и возможности раннего начала не только медикаментозной терапии основного заболевания, но и логопедической коррекции.

3. Осмотр логопеда и коррекцию речевых нарушений у детей необходимо осуществлять на ранних этапах диагностики эпилепсии и эпилептических энцефалопатий.



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ -	аланинаминотрансфераза
АСТ -	Аспартатаминотрансфераза
ВЖК -	внутрижелудочковое кровоизлияние
ВУИ -	внутриутробные инфекции
ВЭМ -	видео-ЭЭГ-мониторинг
ГАМК -	гамма-аминомасляная кислота
ГСД -	гестационный сахарный диабет
ГТКП -	генерализованный тонико-клонический приступ
ДИ -	доверительный интервал
ДЦП -	детский церебральный паралич
ДЭРД -	доброкачественные эпилептиформные разряды детства
ЖКТ –	желудочно-кишечный тракт
МАР -	малые аномалии развития
МРТ -	магнитно-резонансная томография
ОНР –	общее недоразвитие речи
ОРВИ –	острая респираторная вирусная инфекция
ОШ –	отношение шансов
ПЭТ -	позитронная эмиссионная томография
СЛК -	синдром Ландау—Клеффнера
ТМС -	тандемная масс-спектрометрия
ЧН –	черепные нервы
ЭЭ -	эпилептическая энцефалопатия
ЭЭГ –	Электроэнцефалограмма
DEE -	энцефалопатия развития и эпилептическая энцефалопатии (англ. developmental and epileptic encephalopathies)
DEE-SWAS -	эволюционная и/или эпилептическая энцефалопатия в сочетании со спайк-волновой активностью во сне (англ. developmental epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep)

EE-SWAS -	эпилептическая энцефалопатия в сочетании со спайк-волновой активностью во сне (англ. epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep)
EIDEE -	ранняя младенческая эволюционная и эпилептическая энцефалопатия (англ. early infantile developmental and epileptic encephalopathy)
EIMFS -	эпилепсия младенчества с мигрирующими фокальными приступами (англ. epilepsy in infancy with migrating focal seizures)
EMAtS -	эпилепсия с миоклонически-атоническими приступами (англ. epilepsy with myoclonic-atonic seizures)
ESES -	эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом медленного сна (англ. electrical status epilepticus during sleep)
FIRES -	эпилептический синдром, связанный с фебрильной инфекцией (англ. febrile infection-related epilepsy syndrome)
HNE -	гемиконвульсивно-гемиплегический эпилептический синдром (англ. hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome)
ILAE -	Международная противэпилептическая Лига (англ. International League Against Epilepsy)
NGS –	секвенирование нового поколения (англ. next generation sequencing)
WES -	полноэкзомное секвенирование (англ. whole exome sequencing)
WGS -	полногеномное секвенирование (англ. whole genome sequencing)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:**

1. Айвазян, С.О. Видео-ЭЭГ-мониторинг в диагностике эпилепсии у детей / С.О. Айвазян, Ю.С. Ширяев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2010. - Т. 110, № 6. - С. 70-76.
2. Алиханов, А.А. Лобная эпилепсия. Эпилептология детского возраста: руководство для врачей / А.А. Алиханов; под ред. А.С. Петрухина. - М.: Медицина, 2000. - С. 44-62.
3. Аминова, Д.А. Клинико-нейровизуализационные проявления эпилептической энцефалопатии / Д.А. Аминова // Журнал экспериментальной, клинической и профилактической медицины. - 2012.
4. Асфиксия новорожденных / Н.П. Шабалов, В.А. Любименко, А.Б. Пальчик [и др.]. - 3-е изд., перераб. и доп. - М.: МЕДпресс-информ, 2003. - 368 с.
5. Белоусова, Е.Д. Трудности в диагностике, прогнозе и лечении генетических эпилептических энцефалопатий: взгляд невролога / Е.Д. Белоусова, А.А. Шарков // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2019. - Т. 119, № 11-2, спецвыпуск. - С. 34-40.
6. Блинов, Д.В. Эпилептические синдромы: определение и классификация Международной Противозэпилептической Лиги 2022 года / Д.В. Блинов // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. - 2022. - Т. 4, № 2. - С. 101-182.
7. Браудо, Т.Е. Онтогенез речевого развития / Т.Е. Браудо, М.Ю. Бобылова, М.В. Казакова // Русский журнал детской неврологии. - 2017. - Т. 12, № 1. - С. 41-46.
8. Броун, Т., Холмс, Г. Эпилепсия. Клиническое руководство / под ред. К.Ю. Мухина. - Москва: Бином, 2006.- 288 с.

9. Важность видео - ЭЭГ - мониторинга в диагностике и лечении эпилепсии у детей / Г.Б. Абасова, Г.А. Диханбаева, Е.Е. Исмаилов [и др.] // Вестник КазНМУ. - 2018. - № 3. - С. 413-415.

10. Видео-ЭЭГ-мониторинг в диагностике и оценке эффективности терапии при впервые диагностированной генерализованной эпилепсии у взрослых / А.Б. Кожокару, В.А. Карлов, П.Н. Власов, А.С. Орлова // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. - 2021. - Т. 13, № 1. - С. 21-32.

11. Видео-ЭЭГ-мониторинг как диагностический метод пароксизмальных состояний в условиях детского стационара / Р.Г. Гамирова, В.Ф. Прусаков, Ф.М. Зайкова [и др.] // Практическая медицина. - 2012. - № 7 (62). - С. 151-154.

12. Возможности и опыт применения функциональных методов нейровизуализации в эпилептологии / М.М. Одинак, С.Н. Базилевич, Д.Е. Дыскин, М.Ю. Прокудин // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. - 2010. - Т. 2, № 3. - С. 45-50.

13. Возможности режима SWI в магнито-резонансной нейровизуализации у детей с фокальной эпилепсией / М.В. Полянская, А.А. Демушкина, Ф.А. Костылев [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. - 2020. - Т. 12, № 2. - С. 105-116.

14. Волкова, Л.С. Логопедия: учебник для ВУЗов / под ред. Л.С. Волкова. – М.: Инфра-М, 2008. - 704 с.

15. Воронкова, К.В. Эволюция эпилепсии и трансформация эпилептических приступов: автореф. дис. ... док. мед. наук: 14.00.13 / Воронкова Кира Владимировна. - М., 2007. - 47 с.

16. Всероссийское общество неврологов. Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей: клинические рекомендации / Всероссийское общество неврологов, Российская противоэпилептическая Лига, ассоциация нейрохирургов России и [др.]. - М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2024. - 296 с.

17. Генетические аспекты нарушений речи у детей / Е.А. Морозова, М.В. Белоусова, Д.В. Морозов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2023. - Т. 123, № 9, спецвыпуск-2. - С. 87-91.
18. Гетерогенность и клиническая полиморфность приобретенной эпилептической афазии Ландау-Клэффнера / Г.В. Анисимов, Т.П. Калашникова, А.Г. Малов [и др.] // Специальное образование. - 2011. - № 1. - С. 15-25.
19. Громова, О.Е. Задержка речевого развития: дизонтогенез или «особый» путь развития речи / О.Е. Громова // Логопед. - 2007. - № 3. - С. 26-32.
20. Гузева, В.И. Медицинские и социальные аспекты детской эпилепсии / В.И. Гузева, А.А. Скоромец // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2005. - Т. 105, № 9. - С. 64-65.
21. Гузева, В.И. Руководство по детской неврологии / В.И. Гузева. - 3-е изд. - М.: Мед. Информ.агентство, 2009. - 640 с.
22. Гузева, О.В. Клинико-нейрофункциональная диагностика эпилептических и неэпилептических пароксизмальных расстройств сознания у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 / Гузева Оксана Валентиновна. - СПб, 2009. - 21с.
23. Диагностика и возрастная эволюция синдрома Леннокса-Гасто. Ведение пациентов в разных возрастных периодах / Е.Д. Белоусова, С.Г. Бурд, Н.А. Ермоленко, К.Ю. Мухин // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. - 2022. - Т. 14, № 3. - С. 276-293.
24. Диагностика и коррекция когнитивных нарушений у детей дошкольного возраста с эпилепсией / В.И. Гузева, В.В. Гузева, О.В. Гузева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2015.- Т. 115, № 10. - С. 51-55.
25. Диагностика церебральных нарушений зрения у больных эпилепсией раннего возраста / В.П. Зыков, И.М. Мосин, Д.Л. Сафронов, Е.Б. Изюмова // Лечебное дело. - 2010. - №3. - С. 74-78.

26. Доля, полово-возрастные характеристики и наиболее частые мутации при моногенных эпилептических энцефалопатиях у детей / О.А. Рахманина, И.В. Волков, О.И. Шестакова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2021. - Т. 66, № 4. - С. 272-273.

27. Злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества: описание клинических наблюдений / М.Ю. Фомина, М.А. Ракова, Е.А. Ефет [и др.] // Педиатр. - 2020. - Т. 11, № 1. - С. 73-81.

28. Значение ЭЭГ в детской неврологии: учебно-методическое пособие / В.И. Гузева, В.В. Гузева, О.В. Гузева, В.Р. Касумов. - СПб.: СПбГПМУ, 2019. - 68 с.

29. Кельн, О.Л. Мозговой нейротрофический фактор BDNF как биохимический маркер нейропластичности при эпилептических энцефалопатиях младенческого возраста /О.Л. Кельн, Е.В. Левитина, О.А. Рахманина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2020. - Т. 65, №4. - С. 288.

30. Кетогенная диета в лечении детей с фармакорезистентной эпилепсией. Отечественный опыт и перспективы / Е.Г. Лукьянова, Е.А. Пырьева, Т.Н. Сорвачева [и др.] // Российский неврологический журнал. - 2021. - Т. 26, № 5. - С. 52-60.

31. Классификация эпилепсии Международной Противэпилептической Лиги: пересмотр и обновление 2017 года / Г.Н. Авакян, Д.В. Блинов, А.В. Лебедева [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. - 2017. - Т. 9, № 1. - С. 6-25.

32. Клинико-параклинические характеристики эпилептических энцефалопатий у детей раннего возраста / Д.Н. Аяганов, М.М. Лепесова, А.Е. Понятишин [и др.] // Нейрохирургия и неврология Казахстана. - 2016. - Т. 42, № 1. - С. 3-8.

33. Клинико-томографические корреляции при младенческих эпилептических энцефалопатиях / У.А. Кукота, О.И. Глебовская, А.Е.

Понятишин, В.А. Фокин // Современные проблемы науки и образования. - 2021. - №5. - С. 29.

34. Ковтун, О.П. Минимальная мозговая дисфункция у детей (критерии диагностики и подходы к лечению): методич. рекоменд. для студентов и врачей постдипломной подготовки / О.П. Ковтун, О.А. Львова, А.В. Сулимов. - Екатеринбург: Уральская гос. мед. акад., 2003. - 34 с.

35. Ковшиков, В.А. Экспрессивная алалия: учебное пособие / В.А. Ковшиков. - М.: Институт общегуманитарных исследований, 2001. - 96 с.

36. Козлова, Е.В. Дисфазия развития: неврологическое исследование, возрастная динамика и возможности лекарственной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11 / Козлова Елизавета Викторовна. - М., 2013. - 26 с.

37. Корнев, А.Н. Основы логопатологии детского возраста: клинические и психологические аспекты / А.Н. Корнев. - СПб: Речь, 2006. - 380 с.

38. Краева, Л.С. Синдром Веста: этиология, лечение, отдаленные исходы / Л.С. Краева, В.М. Алифирова, О.В. Гребенюк // Бюллетень сибирской медицины. - 2009. - Т. 4, № 2. - С. 137-141.

39. Леонтьев, А.А. Основы теории речевой деятельности / А.А. Леонтьев. - М.: Наука, 1974. - 368 с.

40. Мишина, И.А. Клинико-генетический анализ моногенных вариантов ранних эпилептических энцефалопатий: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.02.07 / Мишина Ирина Алексеевна. - Москва, 2020. - 25с.

41. Молекулярно-генетическая диагностика нарушений речи у детей / Л.А. Пак, К.В. Савостьянов, Л.М. Кузенкова [и др.] // Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна. - 2022. - Т. 3, № 1. - С. 7-13.

42. Морозова, Е.А. Клиническая эволюция эпилептических приступов у детей с перинатальной патологией мозга / Е.А. Морозова, Д.В. Морозов, В.А. Карлов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2013. - №S1. - С. 33-38.

43. Мухин, К.Ю. Височная эпилепсия / Эпилептология детского возраста: руководство для врачей // Под ред. А.С. Петрухина. — М.: Медицина, 2000. - С. 44-62.
44. Мухин, К.Ю. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия / К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин. - М.: АртБизнес-Центр, 2000. - 319 с.
45. Мухин, К.Ю. Новая классификация эпилептических синдромов Международной противэпилептической лиги (2022 г.): основные дефиниции и принципы; отличия от проекта классификации; комментарии и обсуждение / К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева // Вестник эпилептологии. - 2022. - № 1. - С. 4-14.
46. Мухин, К.Ю. Эпилепсия. Атлас электро-клинической диагностики / К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин, Л.Ю. Глухова. — М.: Альварес Пабблишинг, 2004. - 439 с.
47. Мухин, К.Ю. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия: справочное руководство для врачей / К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин, М.Б. Миронов. - М.: Системные решения, 2008. - 223 с.
48. Мухин, К.Ю. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей / К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин, А.А. Холин. - М.: АртСервис Лтд, 2011. - 680 с.
49. Нарушения познавательной деятельности у детей с эпилепсией / Л.А. Троицкая, О.Л. Бадалян, К.Л. Суркова, В.В. Крахалев // Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна. — 2020. — Т. 1, № 1. — С. 9-20.
50. Нарушения развития речи при эпилепсии: патофизиологические механизмы и терапевтические подходы / Н.Н. Заваденко, А.А. Холин, А.Н. Заваденко, Е.С. Мичурина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2018. - Т.118, №8. - С.118-125.
51. Неврологические аспекты диагностики и лечения моторной алалии / А.А. Скоромец, А.П. Скоромец, О.В. Юрлова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2023. - Т. 123, № 5. - С. 74-82.



52. Нейрофизиологические аспекты психопатологических расстройств эпилепсии пожилого возраста / В.А. Михайлов, А.К. Дружинин, М.Я. Киссин [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. - 2016. - Т. 1. - С. 29-36.

53. Неотложная неврология новорожденных и детей раннего возраста / В.И. Гузева, Д.О. Иванов, Ю.С. Александрович [и др.]. – СПб.: ООО «Издательство СпецЛит», 2017.- 215 с.

54. Николаева, Е.А. Современные возможности лечения наследственных заболеваний у детей / Е.А. Николаева, А.Н. Семякина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2018. - Т. 63, № 4. - С. 6-14.

55. Новые международные классификации эпилепсий и эпилептических приступов Международной лиги по борьбе с эпилепсией (2017) / Е.Д. Белоусова, Н.Н. Заваденко, А.А. Холин, А.А. Шарков // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2017. - Т. 117, № 7. - С. 99-106.

56. Определение и классификация эпилепсии. Проект Международной противоэпилептической лиги по классификации и дефиниции эпилептических синдромов от 2021 г. / К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева, В.С. Какаулина, М.Ю. Бобылова // Русский журнал детской неврологии. – 2022. – Т. 17, № 1. – С. 6-95.

57. Опыт ведения пациентов с генетическими эпилепсиями и эпилептическими энцефалопатиями в амбулаторной практике / О.А. Рахманина, И.В. Волков, О.И. Шестакова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 2. – С. 99-105.

58. Осипова, О.В. Изменчивость эпилептических приступов и эволюция форм эпилепсии у детей и подростков: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 /Осипова Ольга Валерьевна. – М., 2006. – 128с.

59. Особенности диагностики и клинико-генетические характеристики наследственных вариантов младенческой эпилепсии / Н.А. Семенова, Е.Л. Дадали, А.А Шарков, И.А. Акимова // Нервно-мышечные болезни. – 2017. – Т. 7, № 3. С. 36-42.

60. Особенности речевых нарушений и их диагностики при нейродегенеративных заболеваниях / Т.Н. Семенова, Е.В. Гузанова, Т.А. Сорокина // Практическая медицина. - 2019. - Т. 17, № 3. - С. 23-27.

61. Петрухин А.С. Эпилепсия: частота в популяции и факторы риска ее развития // Эпилептология детского возраста: руководство для врачей / Под ред. А.С. Петрухина. - М.: Медицина, 2000. – С. 44-62.

62. Поваляева М.А. Справочник логопеда / М.А. Поваляева. - М.: Феникс, 2003. - 448 с.

63. Причины неонатальных судорог у детей различного гестационного возраста / А.Н. Заваденко, М.И. Медведев, М.Г. Дегтярева [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2018. – Т. 10, № 3. – С.19-30.

64. Проблемы диагностики аутоиммунной эпилепсии / Е.А. Кантимирова, Е.А. Доморацкая, О.С. Шилкина, Д.В. Дмитренко // Доктор.Ру. - 2022. - Т. 21, № 8. - С. 31–38.

65. Прыгунова, Т.М. Синдром Веста: отдаленные исходы в зависимости от этиологии и лечения (обзор литературы) / Т.М. Прыгунова // Русский журнал детской неврологии. – 2018. – Т. 13, № 4. – С.53–63.

66. Психические и речевые расстройства при эпилепсии у детей (диагностика и лечение): пособие для врачей / И.В. Макаров, Д.Е. Зайцев, С.В. Семенова, Ю.А. Яковлев [и др.]. - СПб.: Изд-во Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева, 2006. - 27 с.

67. Психические нарушения при эпилепсии / А. Велиляева, Н. Бердиева, У. Очилов [и др.] / Проблемы биологии и медицины. – 2015. – Т.2, № 83. – С. 168–171.

68. Рекомендации Российской Противоэпилептической Лиги (РПЭЛ) по использованию магнитно-резонансной томографии в диагностике эпилепсии / Г.Н. Авакян, Д.В. Блинов, А.А. Алиханов [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. - 2019. - Т. 11, № 3. - С. 208-232.

69. Речевые нарушения у детей и их коррекция: учебное пособие / В.И. Гузева, Е.Ю. Власова, В.В. Гузева [и др.]. - СПб.: СПбГПМУ, 2020. – 28 с.
70. Руководство по перинатологии в 2 т. / Д.О. Иванов, Е.В. Аврелькина, Ю.С. Александрович [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. - СПб.: ООО «Информ-Навигатор», 2019. – 2 т.
71. Синдром Отахара / Е.А. Поликарпова, Т.А. Абрашева, И.Г. Егорова [и др.] // Здоровоохранение Чувашии. – 2016. - №3. – С. 68-71.
72. Степаненко, Д.Г. О классификациях нарушения речи в детском возрасте / Д.Г. Степаненко, Э.Ш. Сагутдинова // Клиническая медицина. - 2010. - № 2. - С. 32-43.
73. Стрельникова, И.Н. Структура коморбидных расстройств у больных эпилепсией в современных условиях / И.Н. Стрельникова // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. - 2007. – Т. 4, №20. - С. 152 – 155.
74. Троицкая, Л. А. Особенности эмоциональной сферы и познавательной деятельности у детей и подростков в норме и при патологии ЦНС: автореф. дис. ... д-ра психол. наук: 19.00.01 / Троицкая Любовь Анатольевна. - М., 2009. - 55 с.
75. Фарносова, М.Е. Сравнительная ретроспективная оценка краткосрочных и долгосрочных исходов терапии синдромом Веста / М.Е. Фарносова, Т.Ф. Жарикова, Р.Г. Гамирова // Евразийский Союз Ученых. - 2015.- Т.4, № 7. – С. 13.
76. Фомина, М.Ю. Эпилептические энцефалопатии / М.Ю. Фомина, О.И. Павлова //Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2012. – Т. 4, № 34 – С. 48 - 60.
77. Харибегашвили, А.С. О возможных новых нейрохимических механизмах патогенеза эпилепсии / А.С. Харибегашвили, С.К. Евтушенко, М.Ф. Иванова // Международный неврологический журнал. - 2017. - № 2 (88). - С. 11-15.

78. Хватцев, М.Е. Логопедия: книга для преподавателей и студентов высших педагогических учебных заведений: книга 1 / М.Е. Хватцев, под науч. ред. Р. И. Лалаевой, С. Н. Шаховской. - М.: ВЛАДОС, 2009. - 291 с.

79. Шалькевич, Л.В. Коморбидные нарушения и их особенности у детей при манифестации эпилепсии / Л.В. Шалькевич, И.В. Жевнеронок // Международный неврологический журнал. – 2019. – №6 (108). – С. 5-10.

80. Шарков, А.А. Генетика и дифференцированное лечение ранних эпилептических энцефалопатий / А.А. Шарков, И.В. Шаркова, Е.Д. Белоусова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 9, № 2. – С. 67–73.

81. Шилкина, О.С. Проблемы диагностики и лечения аутоиммунной эпилепсии / О.С. Шилкина, Е.Е. Тимечко, Д.В. Дмитренко // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. - 2023. - Т. 15, № 2. - С. 135-147.

82. Электроэнцефалографические изменения при синдроме Драве / К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева, М.Б. Миронов [и др.] // Русский журнал детской неврологии. 2014. - Т. 9, № 4. - С. 6-13.

83. Эпидемиология детской эпилепсии / Н.А. Шнайдер, Е.А. Шаповалова, Д.В. Дмитренко [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. - 2012. - Т. 74, № 2. - С. 44-50.

84. Эпилепсия: руководство по педиатрии / В.И. Гузева, О.В. Гузева, В.В. Гузева [и др.]. – СПб.: СПбГПМУ, 2021. – С.40-52.

85. Эпилептические энцефалопатии при моногенных эпилепсиях у детей: современное состояние проблемы / С.Л. Куликова, С.А. Лихачев, И.И. Зайцев [и др.] // Журнал медицинские новости. – 2018. - №1. – С. 37-41.

86. A literature overview on epilepsy and inflammasome activation / P. Mohseni-Moghaddam, M. Roghani, H. Khaleghzadeh-Ahangar [et al.] // Brain Res Bull. - 2021. - Vol. 172. - P. 229-235.

87. A review of fenfluramine for the treatment of Dravet syndrome patients / K. Simon, H. Sheckley, C.L. Anderson [et al] // Current research in pharmacology and drug discovery. - 2021. - Vol. 3:100078.
88. A Speech Recognition-based Solution for the Automatic Detection of Mild Cognitive Impairment from Spontaneous Speech / L. Toth, I. Hoffmann, G. Gosztolya [et al.] // Current Alzheimer research. - 2018. - Vol. 15, N 2. - P. 130-138.
89. An electroclinical study of generalized epileptic seizures of tonic expression / H. Gastaut, J. Roger, S. Ouahchi [et al.] // Epilepsia. - 1963. - N 4. - P. 15-44.
90. Analysis of macrolinguistic aspects of narratives from individuals with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and no cognitive impairment / C. Toledo, S. Aluisio, L. Dos Santos [et al.] // Alzheimers Dement. - 2017. - Vol. 10. - P. 31-40.
91. Annegers, J.F. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy / J.F. Annegers, W.A. Hauser, L.R. Elveback // Epilepsia. - 1979. - Vol. 20, N 6. - P. 729-737.
92. Appendino, J.P. Genetically determined epileptic encephalopathies / J.P. Appendino, J.I. Appendino // Medicina (B Aires). - 2019. - Vol. 79 Suppl 3. - P. 42-47.
93. Ardilla, A. Paroxysmal aphasia / A. Ardilla, M. Lopez // Epilepsia. - 1988. - N 29. - P. 630-634.
94. Asgari, M. Predicting mild cognitive impairment from spontaneous spoken utterances / M. Asgari, J. Kaye, H. Dodge // Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions. - 2017. - Vol. 3, N 2. - P. 219-228.
95. Aslan, M. The Importance of Long-Term Video Electroencephalography Monitoring in the Differential Diagnosis of Epilepsy in Children / M. Aslan, S. Gungor // Cureus. - 2022. - Vol. 14, N 6. - e25700.
96. Autoimmune CRMP5 neuropathy phenotype and outcome defined from 105 cases / D. Dubey, V.A. Lennon, A. Gadoth [et al.] // Neurology. - 2018. - N 90. - P. 103-110.

97. Autoimmune encephalitis: Proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management / H. Abboud, J.C. Probasco, S. Irani [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. - 2021. - Vol. 92, N 7. - P. 757-768.
98. Beghi, E. The Epidemiology of Epilepsy / E. Beghi // Neuroepidemiology. - 2020. - Vol. 54, N 2. - P. 185-191.
99. Bertolote, J M. Epilepsy as a public health problem. Role of the World Health Organization and of the cooperation between WHO and non-governmental organizations / J. M. Bertolote // Tropical and geographical medicine. - 1994. - Vol. 46, N 3. - P. 28-30.
100. Camfield, P. Regression in children with epilepsy / P. Camfield, C. Camfield // Neurosci Biobehav Rev. - 2019. - N 96. - P. 210-218.
101. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis / J. Dalmau, F. Graus, A. Villarejo [et al.] // Brain. - 2004. - N 127. - P. 1831-1844.
102. Clinical Application of Targeted Next-Generation Sequencing Panels and Whole Exome Sequencing in Childhood / G. Costain, D. Cordeiro, D. Matviychuk, S. Mercimek-Andrews // Epilepsy. Neuroscience. - 2019. - N 418. - P. 291-310.
103. Clinical features which predict neuronal surface autoantibodies in new-onset focal epilepsy: Implications for immunotherapies/ R.N. McGinty, A. Handel, T. Moloney [et al.] // Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. - 2021. - Vol. 92, N 3. - P. 291-294.
104. CLN2 Study Group. Study of Intraventricular Cerliponase Alfa for CLN2 Disease / A. Schulz, T. Ajayi, N. Specchio [et al.] // The New England journal of medicine. - 2018. - Vol. 378, N. 20. - P. 1898-1907.
105. Creatine Deficiency Disorders / S. Mercimek-Andrews, G.S. Salomons M.P. Adam [et al.] // GeneReviews® [Internet]. – 2022.
106. CRMP-5 neuronal autoantibody: Marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity / Z. Yu, T.J. Kryzer, G. E. Griesmann [et al.] // Ann. Neurol. - 2001. - Vol. 49, N 2. - P. 146-154.

107. Debopam, S. Recent advances in the diagnosis and treatment of neonatal seizures / S. Debopam // *Neuropediatrics*. -2021. - N 52. - P. 73-83.
108. Developmental and epileptic encephalopathies: recognition and approaches to care / S. Raga, N. Specchio, S. Rheims, J.M. Wilmshurst // *Epileptic Disord.* - 2021. - Vol. 23, N 1. - P. 40-52.
109. Diagnostic exome sequencing provides a molecular diagnosis for a significant proportion of patients with epilepsy / K.L. Helbig, Farwell Hagman, D.N. Shinde [et al.] // *Genetics in medicine*. - 2016. - Vol. 18. - P. 898–905.
110. Diagnostic yield of genetic testing in epileptic encephalopathy in childhood / S. Mercimek-Mahmutoglu, J. Patel, D. Cordeiro [et al.] // *Epilepsia*. – 2015. – Vol. 56, № 5. – P. 707-716.
111. Dooze, H. The concept of hereditary impairment of brain maturation / H. Dooze, B.A. Neubauer, B. Petersen // *Epileptic Disorders*. - 2000. - Vol. 2, N 1. - P. 45-49.
112. Dramatic effect of levetiracetam in early-onset epileptic encephalopathy due to STXBP1 mutation / R. Dilella, P. Striano, M. Traverso [et al.] // *Brain Dev.* - 2016. - Vol. 38, N 1. - P. 128-131.
113. Dravet syndrome: Treatment options and management of prolonged seizures / J.H. Cross, R.H. Caraballo, R. Nabbout [et al.] // *Epilepsia*. - 2019. -N 60 Suppl 3. - P.39-48.
114. Dubey, D. Antibody Prevalence in Epilepsy and Encephalopathy score: Increased specificity and applicability / D. Dubey, S.J. Pittock, A. McKeon // *Epilepsia*. - 2019. - Vol. 60, N 2. - P. 367-369.
115. Early childhood epilepsies: epidemiology, classification, aetiology, and socio-economic determinants / J.D. Symonds, K.S. Elliott, J. Shetty [et al.] // *Brain*. - 2021. - Vol. 144, N 9. - P. 2879-2891.
116. Effects of Epilepsy on Language Functions: Scoping Review and Data Mining Findings / M. Dutta, L. Murray, W. Miller, D. Groves // *Am Jng Pathol*. - 2018. - Vol. 1. N 27(1S). - P. 350-378.

117. Efficacy of pulse intravenous methylprednisolone in epileptic encephalopathy: a randomised controlled trial / A. Rangarajan, R.C. Mundlamuri, R. Kenchaiah [et al.] // J Neurol Neurosurg Psychiatry. - 2022. - Vol. 93, N 12. - P. 1299-1305.
118. Electroclinical features of seizures associated with autoimmune encephalitis / C. Steriade, A.N.V. Moosa, S. Hantus [et al.] // Seizure. - 2018. - Vol. 60. - P. 198-204.
119. Emerging drugs for the treatment of Dravet syndrome / F. Brigo, P. Striano, G. Balagura, V. Belcastro // Expert Opin Emerg Drugs. - 2018. - Vol. 23, N 4. - P. 261-269.
120. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly / J. Cloyd, W. Hauser, A. Towne [et al.] // Epilepsy Res. - 2006. - N 68(Suppl 1). - P. 39-48.
121. Epilepsy Surgery for Cognitive Improvement in Epileptic Encephalopathy / J.R. McLaren, K.T. Kahle, R.M. Richardson, C.J. Chu // Neurosurg Clin N Am. - 2024. - Vol. 35, N 1. - P. 49-59.
122. Epilepsy Syndromes in the First Year of Life and Usefulness of Genetic Testing for Precision Therapy / A. Bayat, M. Bayat, G. Rubboli, R.S. Moller // Genes (Basel). - 2021. - Vol. 12, 1051.- P. 1-19.
123. Epileptic electroencephalographic abnormalities and developmental dysphasia: study of 32 patients / B. Echenne, R. Cheminal, F. Rivier, C. Negre, J. Touchon, M. Billiard // Brain Dev. - 1992. - N 14. - P. 216-225.
124. Evaluating the pathogenic potential of genes with de novo variants in epileptic encephalopathies / H. He, Z.J. Lin, J. Wang [et al.] // Genetics in medicine. - 2019. - Vol. 21, N 1. - P. 17-27.
125. Extratemporal EEG and MRI findings in ANNA-1 (anti-Hu) encephalitis / L.A. Rudzinski, S.J. Pittock, A. McKeon [et al.] // Epilepsy Res. - 2011. - Vol. 95. - P. 255-262.



126. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis / S.E. Schmitt, K. Pargeon, E.S. Frechette [et al.] // *Neurology*. - 2012. - Vol. 79, N 11. - P. 1094-1100.
127. Falco-Walter, J. Epilepsy-Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology / J. Falco-Walter // *Semin Neurol*. - 2020. - Vol. 40(6). - P. 617-623.
128. Fine, A. Seizures in Children / A. Fine, E.C. Wirrell // *Pediatr Rev*. - 2020. - N. 41(7). - P. 321-347.
129. Friedman, M.J. Seizures in children / M.J. Friedman, G.Q. Sharieff // *Pediatric Clinics of North America*. - 2006. - Vol. 53(2). - P. 257-77.
130. From next-generation sequencing to targeted treatment of non-acquired epilepsies / R.S. Moller, T.B. Hammer, G. Rubboli [et al.] // *Expert Rev. Mol. Diagn*. - 2019. - Vol. 19. - P. 217-228.
131. Gene mutations in paediatric epilepsies cause NMDA-pathy, and phasic and tonic GABA-pathy / S. Gataullina, T. Bienvenu, R. Nabbout, G. Huberfeld, O. Dulac // *Developmental medicine and child neurology*. - 2019. - Vol. 61, N 8. - P. 891-898.
132. Gene Panel Testing in Epileptic Encephalopathies and Familial Epilepsies / R.S. Moller, L.H. Larsen, K.M. Johannesen [et al.] // *Mol. Syndromol*. - 2016. - Vol.7. - P. 210-219.
133. Gianfrango, D.C. Acquired epileptiform aphasia or Landau–Kleffner Syndrome: clinical and linguistic aspects / D.C. Gianfrango // *Handbook of the Neuroscience of Language*. - 2008. - P. 361-366.
134. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990- 2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / E. Beghi, G. Giussani, E. Nichols [et al.] // *Lancet. Neurology*. - 2019. - Vol. 18, N 4. - P. 357-375.
135. Gordon, N. Cognitive functions and epileptic activity / N. Gordon // *Seizure*. - 2000. - N 9. - P. 184-188.

136. Gosztolya, G. Identifying mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease based on spontaneous speech using ASR and linguistic features / G. Gosztolya, V. Vincze, L. Toth // Computer speech and language. - 2019. - Vol. 53. - P. 181-197.

137. GRIN2A mutation and early-onset epileptic encephalopathy: personalized therapy with memantine / T.M. Pierson, H. Yuan, E.D. Marsh [et al.] // Ann Clin Transl Neurol. - 2014. - Vol. 1. - P. 190-198.

138. Guerrero-Ruiz, GDP. Epileptic encephalopathies of onset in neonates and infants / GDP Guerrero-Ruiz // Medicina (B Aires). - 2022. - Vol. 82 (Suppl 3). - P. 13-18.

139. Hasan, T.F. Ambulatory EEG Usefulness in Epilepsy Management / T.F. Hasan, W.O. Tatum // J Clin Neurophysiol. – 2021. - Vol. 38, № 2. - P:101-111.

140. Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome / S. Lattanzi, E. Trinka, P. Striano [et al.] // CNS Drugs. - 2021. - Vol. 35, N 3. - P. 265-281.

141. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions / S.M. Zuberi, E. Wirrell, E. Yozawitz [et al.] // Epilepsia. - 2022. - Vol. 63, N 6. - P. 1349-1397.

142. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology / I.E. Scheffer, S. Berkovich, G. Capovilla [et al.] // Epilepsia. - 2017. - Vol. 58, N 4. - P. 512-521.

143. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy/ R.S. Fisher, C. Acevedo, A. Arzimanoglou [et al.] // Epilepsia. - 2014. - Vol. 55, N 4. - P. 475-482.

144. Immunity, Ion Channels and Epilepsy / T.-S. Chen, M.-C. Lai, H.-Y.I. Huang [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. - 2022. - Vol. 23, N 12, 6446. - P. 1-22.

145. Implementation of the new ILAE classification of epilepsies into clinical practice - a cohort study / M. Bosak, A. Słowik, R. Kacorzyk, W. Turaj // *Epilepsy Behav.* - 2019. - N 96. - P.28–32.
146. Inborn errors of creatine metabolism and epilepsy / V. Leuzzi, M. Mastrangelo, R. Battini, G. Cioni // *Epilepsia.* – 2013. – Vol. 54, № 2. – P. 217-227.
147. Individualizing Treatment Approaches for Epileptic Patients with Glucose Transporter Type1 (GLUT-1) Deficiency / A. Daci, A. Bozalija, F. Jashari, S. Krasniqi // *Int J Mol Sci.* - 2018. - Vol. 19, N 1. - P. 122.
148. Infantile Spasms of Unknown Cause: Predictors of Outcome and Genotype-Phenotype Correlation / C.J. Yuskaitis, M.R.Z. Ruzhnikov, K.B. Howell / *Pediatr Neurol.* – 2018. – Vol. 87. – P. 48-56.
149. Ion channel genes and epilepsy: functional alteration, pathogenic potential, and mechanism of epilepsy / F. Wei, L.M. Yan, T. Su [et al.] // *Neurosci Bull.* - 2017. - N 33. - P. 455-477.
150. Ion Channels in Genetic Epilepsy: From Genes and Mechanisms to Disease-Targeted Therapies / J. Oyrer, S. Maljevic, I.E. [et al.] // *Pharmacological reviews.* - 2018. - Vol. 70, N 1. - P. 142-173.
151. Lagae, L. Dravet syndrome / L. Lagae // *Curr Opin Neurol.* - 2021. - Vol. 34, N 2. - P. 213-218.
152. Landau-Kleffner syndrome: a study of 29 patients / R.H. Caraballo, N. Cejas, N. Chamorro [et al.] // *Seizure.* 2014. - Vol. 23, N 2. - P.98-104.
153. Lilleker, J.B. Glutamic acid decarboxylase (GAD) antibodies in epilepsy: Diagnostic yield and therapeutic implications / J.B. Lilleker, V. Biswas, R. Mohanraj // *Seizure.* - 2014. - Vol. 23, N 8. - P. 598-602.
154. Liu, S. The causes of new-onset epilepsy and seizures in the elderly / S. Liu, W. Yu, Y. Lü // *Neuropsychiatric disease and treatment.* - 2016. - Vol. 12. - P. 1425-1434.

155. Marc, A. Emerging Concepts in the Pathogenesis of Epilepsy and Epileptogenesis / A. Marc, M.D. Dichter // Arch. Neurol. - 2009. - Vol. 66, N 4. - P. 443-447.

156. McAbee, G.N. A practical approach to uncomplicated seizures in children/ G.N. McAbee, J.E. Wark // American Family Physician. - 2000. - Vol. 62, N 5. - P. 1109-1116.

157. Molecular diagnosis of patients with epilepsy and developmental delay using a customized panel of epilepsy genes / L. Ortega-Moreno, B.G. Giraldez, V. Soto-Insuga [et al.] // PLoS one. - 2017. - Vol. 12, N 11. - e0188978.

158. Motor Speech Phenotypes in Children With Epilepsy: Preliminary Findings / K. Allison, R. Stoeckel, E. Olsen [et al.] // Am J Speech. – 2023. – № 32 (4S). – P. 1912 – 1922.

159. Mountford, H.S. The genomic landscape of language: Insights into evolution / H.S. Mountford, D.F. Newbury // Journal of Language Evolution. - 2018. - Vol. 3. - P. 49-58.

160. Myers, K.A. Epilepsy Genetics: current knowledge, applications and future directions / K.A. Myers, D. Johnstone, D.A. Dymment // Clin Genet. - 2019. - Vol. 95, N 1. - P. 95-111.

161. Paraneoplastic chorea associated with CRMP-5 neuronal antibody and lung carcinoma / S. Vernino, P. Tuite, C.H. Adler [et al.] // Ann. Neurol. - 2002. - N 51. - P. 625-630.

162. Perucca, P. The Genetics of Epilepsy / P. Perucca, M. Bahlo, S.F. Berkovic // Annual review of genomics and human genetics. - 2020. - Vol. 21. - P. 205-230.

163. Population-level evidence for an autoimmune etiology of epilepsy / M.S. Ong, I.S. Kohane, T. Cai [et al.] // JAMA Neurology. - 2014. - Vol. 71, N 5. - P. 569-574.

164. Precision therapy for epilepsy due to KCNT1 mutations: A randomized trial of oral quinidine / S.A. Mullen, P.W. Carney, A. Roten [et al.] // Neurology. - 2018. - Vol. 90, N 1. - P. 67-72.

165. Predictive models in the diagnosis and treatment of autoimmune epilepsy / D. Dubey, J. Singh, J.W. Britton [et al.] // *Epilepsia*. - 2017. - N 58. - P. 1181-1189.
166. RamachandranNair, R. Encephalopathy Associated with Electrical Status Epilepticus of Sleep (ESES): A Practical Approach / R. RamachandranNair // *Indian journal of pediatrics*. - 2020. - Vol. 87, N 12. - P. 1057-1061.
167. Scheffer, I.E. The genetics of human epilepsy / I.E. Scheffer, S.F. Berkovic // *Trends Pharmacol. Sci*. - 2003. - Vol. 24. - P. 428-433.
168. Seizures, syndromes, and etiologies in childhood epilepsy: The International League Against Epilepsy 1981, 1989, and 2017 classifications used in a population-based cohort / K.M. Aaberg, P. Suren, C.L. Soraas [et al.] // *Epilepsia*. - 2017. - Vol. 58, N 11. - P.1880-1891.
169. Severe myoclonic epilepsy in infants. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence* / C. Dravet, M. Bureau, R. Guerrini [et al.]. - London, 1992. - P. 75–88.
170. Shbarou, R. The Expanding Clinical Spectrum of Genetic Pediatric Epileptic Encephalopathies / R. Shbarou, M.A. Mikati // *Seminars in pediatric neurology*. - 2016. - Vol. 23, N 2. P. 134-142.
171. Shriberg, L.D. Estimates of the prevalence of motor speech disorders in children with idiopathic speech delay / L.D. Shriberg, J. Kwiatkowski, H.L. Mabie // *Clin Linguist. Phon* – 2019. – Vol. 33, № 8. – P. 679 – 706.
172. Sidhu, M.K. Neuroimaging in epilepsy / M.K. Sidhu, J.S. Duncan, J.W. Sander // *Current opinion in neurology*. - 2018. - Vol. 31, N 4. - P. 371-378.
173. Sillanpaa, M. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study / M. Sillanpaa, D. Schmidt // *Brain*. - 2006. - Vol. 129, N 3. - P. 617-624.
174. Sisodiya, S.M. Genetic screening and diagnosis in epilepsy? / S.M. Sisodiya // *Curr Opin Neurol*. – 2015. – Vol. 28, № 2. – P. 136 - 142.
175. Sleep EEG and developmental dysphasia / A. Picard, F. Cheliout-Heraut, M. Bouskraoui [et al.] // *DevMed Child Neurol*. - 1998. - Vol. 40. - P. 595-599.

176. Sleep EEG and developmental dysphasia: lack of a consistent relationship with paroxysmal EEG activity during sleep / C. Duvelleroy-Hommet, C. Billard, B. Lucas [et al.] // *Neuropediatrics*. - 1995. - Vol. 26. - P. 14-18.

177. Speech and Language Disorders in Children: Implications for the Social Security Administration's Supplemental Security Income Program / Committee on the Evaluation of the Supplemental Security Income (SSI) Disability Program for Children with Speech Disorders and Language Disorders; Board on the Health of Select Populations [et al.] // *National Academies Press*. - 2016.

178. Stephen, G. Waxman Transcriptional channelopathies: An emerging class of disorders / G. Stephen // *Nature Reviews Neuroscience*. - 2001. - Vol. 2, N 9. - P. 652-659.

179. Symonds, J.D. Advances in epilepsy gene discovery and implications for epilepsy diagnosis and treatment / J.D. Symonds, S.M. Zuberi, M.R. Johnson // *Curr. Opin. Neurol.* - 2017. - Vol. 30. - P. 193-199.

180. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood / A. McTague, K.B. Howell, J.H. Cross [et al.] // *Lancet Neurology*. - 2016. - Vol. 15, N 3. - P. 304-316.

181. The value of electroencephalogram in assessing children with speech and language impairments / S. Systad, S.A.H. Lyster, C. Sorensen, M. Bjornvold // *Journal of speech, language and hearing research*. - Vol. 62, N 1. - P. 153-168.

182. Towards diagnostic conversational profiles of patients presenting with dementia or functional memory disorders to memory clinics / C. Elsey, P. Drew, D. Jones [et al.] // *Pat. Edu. Counsel.* - 2015. - Vol. 98. - P. 1071-1077.

183. Trivisano, M. What are the epileptic encephalopathies? / M. Trivisano, N. Specchio // *Current opinion in neurology*. - 2020. - Vol. 33, N 2. - P. 179-184.

184. Tuchman, R.F. Autistic and dysphasic children II: Epilepsy / R.F. Tuchman, I. Rapin, S. Shinnar // *Pediatrics*. - 1991. - Vol. 88, N 6. -P. 1219-1225.

185. Van Bogaert, P. Long-term outcome of developmental and epileptic encephalopathies / P. Van Bogaert // *Revue neurologique*. - 2022. - Vol.178, N 7. - P. 659-665.
186. Van der Poest, E.A. Vigabatrin for Epileptic Spasms and Tonic Seizures in Tuberous Sclerosis Complex / E.A. Van der Poes, M. Sahin, J.M. Peters // *J Child Neurol*. - 2018. - Vol. 33, N 8. - P. 519-524.
187. Variability of Creatine Metabolism Genes in Children with Autism Spectrum Disorder / J.M. Cameron, V. Levandovskiy, W. Roberts [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2017. – Vol. 18, № 8. - :P. 1 - 19.
188. West syndrome: a comprehensive review / P. Pavone, A. Polizzi, S.D. Marino [et al.] // *Neurol Sci*. – 2020. Vol. 41, № 12. - P: 3547-3562.
189. Wheless, J.W. Dravet syndrome: a review of current management / J.W. Wheless, S.P. Fulton, B.D. Mudigoudar // *Pediatr Neurol*. - 2020. - N 107. - P. 28-40.
190. Wu, X. Calmodulin Interactions with Voltage-Gated Sodium Channels / X. Wu, L. Hong // *International journal of molecular sciences*. - 2021. - Vol. 22, N. 18, 9798. - P. 1-16.