

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ТИТОВ НИКОЛАЙ АНДРЕЕВИЧ

ДЕБЮТ, ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ КЛИНИКО-
ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ РОЛАНДИЧЕСКОЙ
ЭПИЛЕПСИИ

3.1.24. Неврология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Гузева Оксана Валентиновна

Санкт-Петербург
2024 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ РОЛАНДИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ И ЕЕ КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1 ДЕФИНИЦИИ.....	12
1.2 ТИПИЧНАЯ («КЛАССИЧЕСКАЯ») РЭ.....	13
1.3 АТИПИЧНАЯ РЭ И ЕЕ ВАРИАНТЫ.....	16
1.3.1 АРЭ у детей с когнитивными нарушениями	16
1.3.2 АРЭ у детей с моторными нарушениями	19
1.4 КОНТИНУУМ НАРУШЕНИЙ (ОТ НЕЗНАЧИТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ К ТЯЖЕЛЫМ).....	30
1.5 ХАРАКТЕРИСТИКА ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С РЭ/АРЭ.....	34
1.6 ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ОСНОВА РЭ/АРЭ	36
1.7 ТЕРАПИЯ РОЛАНДИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ.....	39
1.8 РЕЗЮМЕ	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	43
2.1 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДУЕМЫХ ПАЦИЕНТОВ.....	43
2.2 ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47
2.3 СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ	49

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ПРЕМОРБИДНОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИМИ ВАРИАНТАМИ РОЛАНДИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ	51
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ДЕБЮТА ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ РОЛАНДИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ	62
4.1 ОСОБЕННОСТИ ДЕБЮТА ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИХ ВАРИАНТАХ РОЛАНДИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ	62
4.2 АНАЛИЗ ХАРАКТЕРИСТИК ПРИСТУПОВ У ДЕТЕЙ С КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ РОЛАНДИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ	75
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ ПРИСТУПОВ	85
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ДИНАМИЧЕСКОГО НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОГРАФИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ РОЛАНДИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ.	87
ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЕТЕЙ С КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ РОЛАНДИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ	107
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	116
ВЫВОДЫ	124
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ	126
Клинический пример 1.	126
Клинический пример 2.	129
Клинический пример 3	132
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	135
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	136

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ ТЕМЫ.....	141
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ	142
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	145
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	161
Приложение А. Денверский скрининг тест оценки развития ребенка	161
Приложение Б. Система классификации GMFCS, Gross Motor Classification System	162

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Актуальность темы определяется большой (по разным источникам от 21 на 100000 здорового детского населения, и от 17% до 75% по различным литературным источникам среди больных эпилепсией детей в возрасте до 18 лет), встречаемостью роландической эпилепсии, а также значительным объемом накопленных литературных данных об атипичном течении роландической эпилепсии, включающей как моторные, так и нейропсихологические нарушения (нарушение развития речи, эмоций, воли), малой изученностью связи этих нарушений с качественными и количественными характеристиками нарушений в ЭЭГ [63, 147].

На сегодняшний день остаются невыясненными многие аспекты течения роландической эпилепсии, в частности критерии атипичности течения, связь типа течения роландической эпилепсии с характеристиками ЭЭГ. Недостаточно отражены в литературе качественные и количественные характеристики электроэнцефалографических нарушений и их корреляция с клинико-динамическими данными течения заболевания. Остаются не полностью выяснены наследственные предпосылки формирования роландической эпилепсии и ее атипичного течения [5, 41, 64, 75, 76, 77, 82, 85, 91, 92, 98, 101, 118, 121, 134, 143, 145].

Цель

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

Задачи исследования

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

Научная новизна

В исследовании впервые изучены особенности дебюта роландической эпилепсии (возраст начала приступов, продолжительность приступов в дебюте заболевания, клинические проявления приступа). Выявлены основные закономерности формирования атипичного течения роландической эпилепсии. Определены закономерности электроэнцефалографических особенностей роландической эпилепсии у пациентов с различными типами течения роландической эпилепсии.

Сопоставлены клинические и электроэнцефалографические данные, выявленные генетические нарушения, подтверждающие наличие роландической эпилепсии, но не определяющие ее клинико-электроэнцефалографический

вариант. Определены сроки диспансерного наблюдения пациентов с различными формами роландической эпилепсии.

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день остаются невыясненными многие аспекты течения роландической эпилепсии, в частности критерии атипичности течения, связь с характеристиками ЭЭГ. Без внимания остаются такие аспекты как качественные и количественные характеристики электроэнцефалографических нарушений и их корреляция с клинико-динамическими характеристиками течения заболевания. Остаются неполностью выяснены наследственные предпосылки формирования роландической эпилепсии и ее атипичного течения [5, 6, 8, 9, 16, 19, 24, 26, 31, 34, 38, 42, 45, , 82, 85, 92, 98, 143].

Методология и методы исследования

Основой проведенного исследования явилось последовательное применение методов научного познания. Работа выполнена в дизайне сравнительного исследования. Посредством полуструктурированного интервью основных членов семьи и изучения медицинской документации определялись особенности перинатального анамнеза, семиологические особенности эпилептических приступов в дебюте заболевания. Оценивались возраст дебюта приступов, их продолжительность, наличие и особенности вегетативного сопровождения приступов, а также корреляция между этими показателями. Использованы основные принципы и методы доказательной медицины. Теоретической основой для формулирования и проверки научных гипотез послужил анализ отечественных и зарубежных публикаций. Для достижения поставленной цели и

решения задач использовали клинические, инструментальные и статистико-аналитические методы.

Положения, выносимые на защиту

1. Роландическая эпилепсия является распространенной формой фокальной идиопатической эпилепсии у детей (встречаемость по различным данным до 21 на 100000 детей), при однотипных клинических проявлениях приступа в дебюте имеет различное дальнейшее клинико-электроэнцефалографическое течение и прогноз восстановления нарушенных моторных и психических функций.
2. Целесообразно выделять типичные и атипичные формы заболевания, которые отличаются степенью клинических нарушений, ЭЭГ характеристиками и прогнозом течения, а результаты генетического полногеномного/полноэкзонного либо панельного исследования не имеют решающего значения в диагностике варианта роландической эпилепсии, решающее значение остается за клинико-семиологическими характеристиками эпилептического приступа.
3. Анализ нарушений ЭЭГ в динамике имеет существенное значение в определении формы течения роландической эпилепсии и в формировании прогноза течения заболевания, степени психоречевых и моторных нарушений.
4. Для детей с тяжелыми моторными нарушениями (2-5 класс по GMFCS) характерно уменьшение в динамике сгруппированности комплексов роландических спайков, а также локализация комплексов «роландических спайков» в теменной области ($p=0.023$) и уменьшение представленности роландических спайков (РС) в динамике.

Личный вклад автора

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

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

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

Автор лично принимал участие в обследовании, наблюдении и диагностике 65 из 92 пациентов (70,6%). Являясь врачом функциональной диагностики, самостоятельно провел и расшифровал 115 из 224 (51.3%) длительных электроэнцефалографических мониторингов ночного сна, учтенных в данном исследовании.

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

Внедрение результатов работы в практику

Результаты работы используются в лечебно-диагностическом и учебном процессе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделения неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» и ООО «Психоневрологический Центр Д.Е. Зайцева».

Апробация диссертации

Основные результаты были представлены на 32-м международном конгрессе по эпилепсии (Барселона, 2017 год), 16 научно-практической конференции трудный клинический случай в практике психоневролога (Санкт-Петербург, 2021 год), на конференции «Психоневрология: Век XIX – Век XXI», 2022 г. Санкт-Петербург, на Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения», 2022 год, на XII Балтийском конгрессе по детской неврологии (с международным участием), 2022 года, XXV Юбилейном Конгрессе с международным участием «Давиденковские чтения», 2023 год. По результатам исследования автором опубликовано 9 научных статей, из них 5 в журналах, входящих в список научных рецензируемых журналов, одобренных Высшей Аттестационной Комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных «Генетические аномалии, ассоциированные с роландической эпилепсией».

Теоретическая и практическая значимость работы

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

Установлено, что к неблагоприятным показателям преморбидного статуса, оказывающим влияние на формирование атипичного варианта течения роландической эпилепсии относятся неудовлетворительное течение беременности, проведение реанимационных мероприятий в родильном зале, преждевременные роды и низкая масса тела при рождении. Для типичного течения роландической эпилепсии наиболее характерной оказалась взаимосвязь между ранним возрастом дебюта приступов и позывами на рвоту во время приступа, тогда как для атипичных вариантов наиболее асимметрия лица и цианоз губ/носогубного треугольника. Выявлено, что для детей с атипичным течением роландической эпилепсии и грубыми моторными нарушениями характерно уменьшение в динамике сгруппированности роландических спайков в ЭЭГ, локализация их в теменно-затылочных регионах, а также уменьшение представленности роландических спайков в динамике. Продолженный ЭЭГ мониторинг с записью ночного сна в динамике определил вероятность формирования атипичного варианта роландической эпилепсии и, как следствие, возможный прогноз восстановления нарушенных моторных и психических функций. Разработанный диагностический алгоритм может быть оформлен в методическое пособие для врачей, которое упростит диагностику труднораспознаваемых форм роландической эпилепсии и поможет в определении тактики лечения.

Объем и структура диссертации

Диссертационное исследование изложено на 169 страницах машинописного текста, содержит введение, шесть глав, заключение, выводы, практические рекомендации, приложения, перечень сокращений и список литературы, включающий 150 источников, из которых 25 отечественных и 125 зарубежных работ. Диссертационная работа содержит 52 таблицы и иллюстрирована 40 рисунками.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ РОЛАНДИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ И ЕЕ КЛИНИКО- ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Встречаемость роландической эпилепсии (РЭ) у детей в настоящее время оценивается по разным источникам от 21 на 100000 здорового детского населения, и от 17% до 75% по различным литературным источникам от больных эпилепсией детей в возрасте до 18 лет, [63, 147]. Также накоплен большой объем литературных данных об атипичном течении роландической эпилепсии, включающей как моторные, так и нейропсихологические нарушения (нарушение развития речи, эмоций, воли) [1, 3, 5, 6, 8, 9, 12, 16, 26, 27, 31, 42, 55, 58, 79, 80].

1.1 ДЕФИНИЦИИ

Согласно определению международной лиги по борьбе с эпилепсией (international league against epilepsy, ILAE) - роландическая эпилепсия (РЭ), или SeLECTS (self-limited epilepsy with centrotemporal spikes, самоограниченная эпилепсия с центротемпоральными спайками) представляет эпилептический синдром, ранее известный как доброкачественная роландическая эпилепсия или доброкачественная эпилепсия с центротемпоральными спайками, который начинается у детей в раннем школьном возрасте [100].

Приступы при РЭ, как правило, короткие и обычно включают очаговую, как правило, одностороннюю, клоническую или тоническую активность горла/языка, мимической мускулатуры лица, которое затем может развиться в очаговый или двусторонний тонико–клонический припадок. Этот эпилептический синдром возникает у неврологически и когнитивно здоровых детей.

Нейровизуализационные исследования, если они проводятся, не выявляют очагового поражения головного мозга. Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) демонстрирует интактный фон с высокоамплитудными центротемпоральными комплексами «острая волна-медленная волна», которые активируются во время дремоты и засыпания. Эпилептические приступы, как правило, угасают к половому созреванию. Обнаружение положительного семейного анамнеза и очаговых аномалий ЭЭГ у членов семьи подтверждает лежащие в этиологической основе генетические факторы.

Атипичная эпилепсия детства с центротемпоральными спайками (согласно ILAE, ранее известная как синдром псевдо-Леннокса, атипичная доброкачественная парциальная эпилепсия детства (ABPE, atypical benign partial epilepsy, атипичная доброкачественная парциальная эпилепсия) или атипичная доброкачественная эпилепсия детства с центротемпоральными спайками, рассматривается в настоящее время как атипичная эволюция детской эпилепсии с центротемпоральными спайками. Это также самоограниченный синдром, однако, характеризуется частыми полиморфными приступами (включая ночные фокальные моторные и оперкулярные приступы, а также фокальные моторные приступы с негативным миоклонусом в дневное время и атипичные аблсансы). На ЭЭГ регистрируются центротемпоральные заостренные волны и комплексы «пик-медленная волна». Дети с данной формой имеют неврологический дефицит и могут иметь задержку моторного/психоречевого или психоэмоционального развития [100].

1.2 ТИПИЧНАЯ («КЛАССИЧЕСКАЯ») РЭ

Первое клиническое описание роландической эпилепсии встречается в работе Martinus Rulandus, представившим в 1597 году описание ночных приступов у детей, идентичных современным представлениям о приступах при

РЭ, однако термин «роландическая эпилепсия» связан не с его именем, а с именем итальянского анатома Луиджи Роландо, именем которого, в честь его анатомических изысканий итальянский ученый Francoise Leuret назвал прецентральную извилину головного мозга (*sulcus precentralis*), в которой преимущественно локализованы моторные функции коры больших полушарий головного мозга [132, 133, 144].

Современная история изучения вопроса электроэнцефалографических нарушений при роландической эпилепсии начинается в 1952 году со статьи супруги Анри Гасто Ивett, «Дезориентирующий паттерн электроэнцефалографической семиологии: прероландические разряды, не имеющие клинического значения» («Un element deroutant de la semiology electroencephalographique: les points prerolandique sans signification»), описала паттерн, встречающийся у детей с роландическими приступами, а также у относительно здоровых детей без клинических проявлений эпилепсии в виде приступов с моторным компонентом и без нарушений моторного и/или психоречевого развития [84].

Встречаемость РЭ, согласно данным разных авторов оценивается от 1 на 1000 новорожденных до 21 на 100000 новорожденных [15, 18, 11, 33, 35, 40, 41, 147].

Диагностические критерии доброкачественной роландической эпилепсии включают:

- а) отсутствие отклонений в неврологическом статусе,
- б) нормальный интеллект,
- в) отсутствие патологии при проведении нейровизуализации (КТ, МРТ)
- г) как правило, отягощенный семейный анамнез по эпилепсии (особенно наличие доброкачественных судорог),

- д.) недлительные стереотипные приступы,
- е) преимущественно ночной характер приступов,
- ж) быстрый ответ на терапию противоэпилептическими препаратами,
- з.) ремиссия приступов по достижении подросткового возраста ([97]).

Согласно большинству авторов, возраст дебюта роландической эпилепсии составляет от 2 до 14 лет с пиком в возрасте 9 лет и разрешением к 16 годам [116, 131, 142]

Однако в литературе имеются единичные указания на возможность раннего дебюта роландической эпилепсии (в возрасте ранее 2 лет) [131].

Длительное время дети с типичными односторонними припадками, приуроченными к уровню бодрствования, вегетативным сопровождением приступа и без когнитивного дефицита расценивались как пациенты с доброкачественной эпилепсией детства и, зачастую, не требовали противоэпилептической терапии.

Однако к 80-м годам XX века накопилось достаточно данных о большом количестве нетипичных форм роландической эпилепсии, в частности о вариантах ее течения у детей с детским церебральным параличом, органическим поражением головного мозга, а также у детей без нарушений моторного статуса, но с отклонениями в психическом развитии (в частности у детей с нарушением речевого и эмоционально-волевого развития), что привело к формированию понятия об атипичном течении роландической эпилепсии, что в 2017 году привело к началу разработки проекта новой классификации эпилептических синдромов у детей (Scheffer, I.E., 2017) [100].

В 2022 году разработка проекта привела к формированию новой классификации форм эпилепсии у младенцев и детей, в которой рассматриваемые формы роландической эпилепсии разделены на самоограничивающуюся

эпилепсию с центро-темпоральными спайками (SelfLimited Epilepsy with Centro-Temporal Spikes, SeLECTS), ранее известную как роландическая эпилепсия и эпилептическую энцефалопатию с нарушением развития/без нарушения развития с пик-волновыми комплексами, активируемыми во сне ((developmental) epileptic encephalopathy with spike-waves activation in sleep, (D)EE-SWAS) [136].

1.3 АТИПИЧНАЯ РЭ И ЕЕ ВАРИАНТЫ

1.3.1 АРЭ у детей с когнитивными нарушениями

Длительное время, начиная с первого описания роландических спайков, роландическая эпилепсия считалась доброкачественной формой заболевания, не приводящей к нарушению моторного или психического развития [4, 13, 17, 24, 33, 35, 40, 150].

В 1983 г. описано 43 пациента с центротемпоральными спайками с длительным катамнезом. Это исследование показало благополучный прогноз как при локализации роландических спайков в центрально-височной области, так и при другой локализации, однако выявляемая низкоамплитудная активность в височных отделах в катамнезе приводила к когнитивным нарушениям. Авторами высказано предположение о наличии «пограничных» случаев между роландической эпилепсией и другими возраст зависимыми эпилептическими синдромами [125].

В последующем описаны данные 41 ребенка и их 44 сибсов (братьев и сестер) с роландическими спайками на ЭЭГ и клиникой, так называемой, атипичной доброкачественной парциальной эпилепсией (тогда же впервые предложен термин «синдром псевдо–Ленnoxса»). Автором выявлено, что большинство детей, в отличие от классического описания роландической

эпилепсии, имели различные отклонения в психомоторном развитии или селективные «западения» развития. Также у клинически здоровых сибсов в 61% случаев на ЭЭГ выявлялись патологические паттерны в виде роландических спайков [65, 68].

Два года спустя, в 1991 г., учитывая широкое пересечение клинической и биоэлектрической симптомологии роландической эпилепсии, биоэлектрического эпилептического статуса медленноволнового сна, атипичной доброкачественной эпилепсии и множества других электроклинических синдромов, попытались отразить фенотипическую и, как следствие, генотипическую вариабельность этих нарушений. Для этого проанализирован 51 случай с рассматриваемыми спайками на ЭЭГ у детей и изучены данные их кровных родственников. Этот анализ показал широкий спектр эпилептических и неэпилептических состояний в пределах от слабо выраженных селективных нарушений до тяжелой задержки психомоторного развития; и от доброкачественной эпилепсии до тяжелых эпилептических синдромов с биоэлектрическим статусом на ЭЭГ. Начинает формироваться понятие о непрерывном континууме нарушений, ассоциированном с роландической эпилепсией, что будет рассмотрено ниже. Как продемонстрировали авторы, генетически обусловленная «фокальная мальформация» электрографически совпадает с другими широко распространенными генетически обусловленными состояниями, которые проявляются на ЭЭГ определенными паттернами наравне с ЭЭГ-признаками органического поражения. На данном этапе авторы указали на неизвестность морфологической основы генетической фокальной аномалии, и предложили в качестве причины наличие «врожденного нарушения созревания головного мозга», hereditary impairment of brain maturation, ВНСГМ [64].

Проведен анализ частоты встречаемости нетипичных проявлений при роландической эпилепсии. С этой целью изучены данные 42 детей, страдающих доброкачественной роландической эпилепсией. Оценивались атипичные клинические проявления, нейровизуализационные данные, количество приступов,

начальные проявления, катамнез и история применения антиконвульсантов. Атипичные проявления, выявленные авторами, включали эпилептический статус, задержку психомоторного развития, приступы в дневное время, крик во время приступа и постприступный парез Тодда. При проведении ЭЭГ этим детям, выявлялись атипичные ЭЭГ-признаки, такие как необычная локализация спайков (отличная от центро-темпоральной области), атипичная морфология роландических спайков, патологически измененная фоновая активность ЭЭГ. В 50% случаев выявлялись атипичные клинические проявления и у 31% – атипичные ЭЭГ-признаки. Нейровизуализационные исследования не выявляли патологии. На основании этих данных сделан вывод о том, что «атипичные» формы роландической эпилепсии встречаются чаще, чем «классическая» роландическая эпилепсия [38].

Описана схожая ЭЭГ семиотика у пациентов детского возраста с синдромом Ландау-Клеффнера (сопровождающегося нарушением речи в виде афазии), включающая в себя фокальные острые волны со спайками, паттерн продолженной пик-волновой активности в fazu медленноволнового сна, а также центробороздовые («роландические») спайки, с ЭЭГ паттернами у детей с аутистическим эпилептиформным регрессом (АЭР) или когнитивной эпилептиформной дезинтеграцией (КЭД) [30, 59, 63, 104, 115, 119].

Выявлено, что локализация описываемых нарушений не играет принципиальной роли в формировании клинической картины. Авторы сделали вывод, что наличие в ЭЭГ комплексов «роландических спайков», даже при отсутствии эпилептических приступов, является одной из возможных причин нарушения развития.

В 1998 году подробно описана роландическая эпилепсия как наиболее частая форма парциальной эпилепсии у детей с началом от 3 до 13 лет с клиническими проявлениями в виде парциальных приступов с парестезиями, тонической или клонической активностью в мышцах лица, сопровождаемым слюнотечением и дизартрией. Приступы обычно редки, отмечаются в ночное

время, могут быть вторично генерализованными и, как правило, не требуют назначения противоэпилептической терапии, однако при назначении лечения быстро купируются. При этом у детей с данным синдромом отсутствует неврологическая симптоматика. Одновременно с этим автор указал на большое количество трудно распознаваемых «атипичных» форм, в связи с чем определение роландической эпилепсии становится размытым и требует дальнейшего изучения [147].

1.3.2 АРЭ у детей с моторными нарушениями

В статье «Эпилепсия у детей с церебральным параличом» приведены данные группы пациентов со спастическими формами церебрального паралича ($N=323$), у которых выявлен высокий риск развития эпилепсии (41,8%). Наиболее высокая встречаемость рассматриваемых (роландических, парциальных, фокальных) приступов (73%) отмечалась у пациентов с гемиплегической формой детского церебрального паралича. Средний возраст дебюта эпилептических фокальных (парциальных) приступов в группе спастического гемипареза составлял 48 месяцев, в группе спастической диплегии – 24 месяца, в отличие от спастического терапареза, где дебют отмечался в возрасте 6 месяцев. Однако в данной работе не рассмотрен аспект морфологии эпилептических разрядов, при этом авторы отметили, что ЭЭГ выявляла фокальные нарушения [94].

Кроме того, подробно описаны варианты атипичной роландической эпилепсии ассоциированной с пороками развития головного мозга (gross brain abnormalities), что указывает на то, что в большом количестве наблюдений у пациентов с подобной атипичной роландической эпилепсией выявлены пороки развития головного мозга, особенно часто центральные или полушарные аномалии коркового развития [11, 26, 45]

Клинические и электроэнцефалографические признаки этого варианта роландической эпилепсии схожи с таковыми при атипичной парциальной

добропачественной эпилепсии, с длительными эпизодами повторяющихся унилатеральных или билатеральных тонических приступов. ЭЭГ демонстрирует центрально-расположенный фокус заостренных волн, при этом во время медленноволнового сна регистрируется паттерн продолженной активности комплексов «пик-медленная волна». Особенностью этой формы, как отмечает J. Aicardi, является относительно хороший прогноз при купировании эпилептических приступов (несмотря на имеющийся порок развития головного мозга). Большинство пациентов, обследованных автором, имели легкий гемипарез и задержку или отставание в психомоторном развитии (трудности в обучении), в том числе после редуцирования приступов или пароксизмальной активности на ЭЭГ [26].

Авторы отмечают, что рассматриваемые синдромы включают некоторые, хотя и не все, основные характеристики добропачественной роландической эпилепсии. Наиболее часто этоочные парциальные приступы с вовлечением лицевых и/или орофарингеальных мышц [26, 38].

Во всех случаях отмечались редуцированные заостренные волны как при роландической эпилепсии и усиление пароксизмальной активности во время сна.

Все случаи имели абсолютно благоприятный исход с исчезновением приступов к пубертатному периоду.

Тем не менее, атипичные случаи значимо отличаются от добропачественной роландической эпилепсии более выраженной интенсивностью и распространением пароксизмальной активности, особенно во время сна (вплоть до развития электроэнцефалографического статуса медленноволнового сна, ESES, SWAS). Они также отличаются характеристикой приступов, которые часто становятся билатеральными [29].

Также приступы (количество которых могло быть небольшим, вплоть до полного отсутствия), в клинической картине сопровождаются выраженным когнитивным и поведенческим дефицитом, который может не исчезать при нормализации ЭЭГ. J. Aicardi [26, 27] высказал предположение о взаимосвязи между интенсивностью и распространностью разрядов на ЭЭГ, что может

обуславливать неизвестным образом нарушение функции вовлеченных в патологический процесс областей мозга.

Таким образом, интенсивный фокальный разряд может поражать локализованные церебральные функции, а распространение активности не позволяет соседним областям головного мозга принять на себя нарушенную функцию. Кроме того, автором высказано предположение о первостепенной роли эпилептических разрядов в формировании моторного и интеллектуального дефицита по сравнению с пороком развития головного мозга [26].

В 2001 году коллектив московских авторов проанализировал клиническую картину синдрома атипичной доброкачественной парциальной эпилепсии (синдрома псевдо-Леннокса) у 6 пациентов с началом клинических проявлений в 1,5–4 года, с полиморфными приступами (преимущественно гемифациальными и атипичными абсансами) [63].

Авторы отметили, что спектр неврологических нарушений включал расстройства речи и легкую мозжечковую симптоматику. На ЭЭГ отмечалась региональная эпилептиформная активность в «роландической» области, а также диффузно, с тенденцией к увеличению по мере углубления сна. Также авторы указали на резистентность к проводимой антikonвульсивной терапии. Авторы предположили нозологическую независимость синдрома псевдо-Леннокса и предложили включить его в один спектр с синдромом Ландау-Клеффнера, и эпилепсией с продолженной пик-волновой активностью во время сна [63].

В том же 2001 году коллективом авторов в очередной раз поставлен под сомнение тезис об абсолютной доброкачественности «роландической» эпилепсии. Авторы отметили, что, несмотря на множественные указания в литературе о нормальном глобальном интеллекте и хорошем прогнозе заболевания у детей с роландической эпилепсией, большой процент из них имеет нейропсихологический дефицит, дефицит внимания и трудности в обучении. Проведенный анализ когнитивных и нейропсихологических корреляций показал значимую связь между локализацией эпилептического фокуса и специфическими

когнитивными дисфункциями. Также авторы отметили значимое влияние продолженной пик–волновой активности во время сна на развитие синдрома дефицита внимания и когнитивный дефект [51].

Некоторые исследователи ставят под сомнение тезис о доброкачественности РЭ на основании того факта, что несмотря на прекращение приступов у детей сохраняются поведенческие нарушения и когнитивная дисфункция [72].

Для обоснования этого тезиса обследовано 35 детей, страдающих РЭ, которые подверглись повторным неврологическим, нейропсихологическим и электроэнцефалографическим обследованиям каждые 6–12 месяцев на протяжении всего периода наблюдения. У 25 детей (72%) поведенческий и когнитивный статус не изменился, в то время как у 10 детей (28%) отмечались трудности в обучении и семейная дезадаптация. Эти социосемейные проблемы были ассоциированы с импульсивностью, дефицитом внимания, и минимальным (20% случаев) или умеренно выраженным (8% случаев) слухоречевым или визуально-пространственным дефицитом. Фаза ухудшения данных параметров отмечалась в диапазоне 2–36 месяцев после начала заболевания, и персистировала до 39 месяцев. Встречаемость атипичной эволюции «доброта качественной» эпилепсии детства с центротемпоральными спайками ассоциирована авторами с пятью качественными характеристиками ЭЭГ. Это интермиттирующий фокус медленных волн, множественные асинхронные пик-волны, длительные пик-волновые кластеры, генерализованные 3 Гц «абсансиоподобные» пробеги, связь интериктальных пароксизмов с негативными или позитивными миоклониями. Выявлен один количественный показатель – изобилие интериктальных находок во время бодрствования и сна. Авторы особо отметили отсутствие корреляции между клиническим ухудшением, характеристикой приступов, изменением ЭЭГ и лечением. Авторы сделали вывод, что сочетание как минимум трех из шести характеристик, а также их персистирование в течение более чем 6 месяцев подряд является фактором риска нейропсихологического дефицита [72].

В 2002 году проанализированы данные 85 детей с роландической эпилепсией. Все дети были разделены на две группы, согласно клиническим

проявлениям. Группа «А» состояла из детей с типичными проявлениями роландической эпилепсии, группа «Б» включала детей с атипичными проявлениями роландической эпилепсии. При повторном анализе обеих групп через 8 месяцев обращало на себя внимание, что, несмотря на одинаковую терапию и одинаково хороший ответ на лечение по частоте приступов, в группе «Б» был значимо более высокий процент детей с трудностями в обучении и поведенческими нарушениями, чем у детей с классической роландической эпилепсией (45,5% против 7,8%). Таким образом, указывают авторы, атипичная роландическая эпилепсия сопряжена с большим процентом расстройств поведения и обучаемости [142].

Выявлена тесная связь между доброкачественной затылочной эпилепсией – синдромом Панайотопулоса и роландической эпилепсией, что может говорить о возможной связи этих синдромов между собой через механизм созревания коры больших полушарий головного мозга, на что в свое время указывал Н. Doose [64, 67, 68] и С. D. Ferrie [32].

Шведские исследователи обследовали 38 детей в возрасте от 6 до 14 лет. У 33% детей при проведении магниторезонансной томографии (МРТ) была выявлена патология гиппокампов, у 28% – объемная асимметрия полушарий, у 17% усиление сигнала по Т2 взвешенным изображениям (от подкорковых образований). Область гиппокампов обследована путем проведения протонно-резонансной спектрографии, по результатам которой у пациентов, с роландической эпилепсией, отмечалось значимое нарушение функции гиппокампов по сравнению с контрольной группой. Данное исследование в очередной раз раскрыло большое количество аномалий у детей с роландической эпилепсией, что в свою очередь оспаривает концепцию доброкачественности роландической эпилепсии. Авторы высказали предположение о влиянии факторов созревания нервной системы, которые возможно могут быть нормализованы [113].

В 2006 г. ряд сомневающихся в доброкачественности характеристик роландической эпилепсии пополнился итальянскими авторами [86]. Отмечено,

что в большинстве случаев имеется стабильный или переходящий нейрофизиологический дефицит, который может повлиять на адаптивные возможности. Авторы продемонстрировали возможную связь между когнитивной дисфункцией и определенным увеличением интериктальных эпилептиформных разрядов на ЭЭГ медленноволнового сна, отмечая, что возраст начала, а также продолжительность атипичных ЭЭГ-паттернов во сне может коррелировать с перманентными когнитивными дисфункциями. Исходя из нейробиологического подхода, проблема идиопатической роландической эпилепсии может основываться на возрастзависимой наследственной предрасположенности к фокальным приступам и пик-волновым разрядам, как к проявлению кортикальной гипервозбудимости не связанной с органическим поражением головного мозга. Вовлеченность определенного участка кортекса может зависеть от стадии созревания головного мозга [64].

В последующем сделана попытка связать нейропсихологический дефицит у детей, страдающих роландической эпилепсией и синдромом Ландау-Клеффнера с фокальной эпилептиформной активностью при доброкачественной фокальной эпилепсии детства (ДФЭД). Был проведен обзор обширной когорты детей с доброкачественной эпилепсией детства с центротемпоральными спайками на ЭЭГ и нескольких случаев синдрома продолженных пик-волновых комплексов во время медленноволнового сна. Впервые отделены переходящие нейропсихологические нарушения, часто наблюдаемые при роландической эпилепсии, от более стойких и более специфичных нейропсихологических нарушений при синдроме ESES. Выявлен ряд специфичных нарушений поглощения глюкозы (согласно позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с радиоактивно-меченной глюкозой) в виде увеличения поглощения глюкозы в зонах коры ассоциированных с эпилептическим фокусом пик-волновых разрядов [79, 113].

В 2006 г. проведен анализ воздействия субклинических разрядов во время сна у детей, с роландической эпилепсией, на поведенческую и когнитивную сферу. Было показано, что атипичное течение приступов связано с нарушением

поведения, задержкой развития речи и трудностью в обучаемости. Авторами сделан вывод о необходимости терапии ночных разрядов на ЭЭГ для улучшения когнитивной и поведенческой сферы независимо от наличия или отсутствия эпилептических приступов (J. Nikolai et al., 2006) [50, 71].

Оценено развитие клинической картины и исхода 126 детей с типичными и атипичными признаками роландической эпилепсии. Основываясь на клинических проявлениях, было выделено 2 группы детей. В группу «А» вошли дети с признаками атипичной роландической эпилепсии (66 детей, 52%), в группу «Б» вошли 60 (48%) детей с типичными формами. К атипичным формам отнесены коморбидные расстройства в виде дефицита внимания и гиперактивности, поведенческие нарушения. Авторы не отметили достоверных различий в группах по времени разрешения приступов (в среднем на достижение ремиссии уходило 2 года). Также не отмечено значимых различий в степени нейропсихологического дефицита при катамnestическом наблюдении в обеих группах [52, 55].

Проведен анализ клинической картины и ЭЭГ 21 пациента. Каждому ребенку был проведен 24-часовой ЭЭГ мониторинг для анализа частоты спайков, наличия критериев атипичности, и наличия «недипольных спайков». Анализ ЭЭГ проводился раздельно для участков бодрствования, первого часа сна и всего сна (за вычетом первого часа сна). Авторы выделили несколько характеристик ЭЭГ – интермиттирующий фокус медленных волн в бодрствовании; большое количество спайков на первом часу сна; множественные асинхронные билатеральные спайк-волны на протяжении первого часа сна; наличие спайк-волн на протяжении сна, начиная со второго часа. На основании исследования авторами сделан вывод о достоверной корреляции вышеописанных ЭЭГ-нарушений и нарушения обучаемости [120].

В обширном обзоре 2009 г. помимо подтверждения тезиса о несостоятельности утверждения о «доброчачественности» роландической эпилепсии (основанном на большом количестве публикаций, в которых описывается нейрофизиологический дефицит пациентов с роландической эпилепсией), N. Fejerman (как и в более ранних своих работах) описывает

признаки, отличающие атипичную роландическую эпилепсию. Таковыми признаками автор предлагает считать дневные приступы, постприступный парез Тодда, длительные (вплоть до эпилептического статуса) приступы, ранний дебют приступов, а также ЭЭГ параметры – атипичная морфология спайков, необычная их локализация, измененный фон записи [78, 79, 80].

Описана возможность развития аутистикоподобных расстройств у детей, страдающих синдромом Ландау-Клеффнера. Расстройства аутистического спектра рассматриваются авторами как часть спектра поведенческих и когнитивных нарушений в структуре идиопатической фокальной эпилепсии детства с центротемпоральными спайками. Отмечается, что тяжесть и выраженность данных нарушений коррелирует с локализацией и распространенностью эпилептических разрядов (роландических спайков). Также авторы обратили внимание, на тот факт, что локализация спайков в перисильвиарной области имеет менее выраженные последствия на когнитивную и поведенческую сферу, нежели разряды вне перисильвиарной области [59].

Позднее продемонстрированы значимые нарушения речевых навыков у 13 детей имевших в анамнезе типичную РЭ по сравнению с 13 здоровыми детьми того же возраста. Больные показали значительно более высокий уровень нейропсихологических нарушений (согласно объективному осмотру и исследованию событийно-зависимых вызванных потенциалов). На основании этих данных авторами сделан вывод о том, что роландическая эпилепсия имеет долгосрочные и стойкие последствия, влияющие на созревание головного мозга и развитие речи [105].

На основании анализа 196 пациентов страдающих доброкачественной эпилепсией детства с центротемпоральными спайками сделан вывод, что атипичные формы роландической эпилепсии (включая синдром ESES (2%), синдром Ландау-Клеффнера 1,5%) достаточно редки, однако коморбидные состояния (синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и специфический когнитивный дефицит) встречаются очень часто (31% при СДВГ и 43% когнитивные нарушения) [141].

Проведен катамнестический анамнез 60 пациентов с роландической эпилепсией. Все пациенты, как и в более ранних работах были разделены на две группы, исходя из наличия или отсутствия атипичных признаков. К атипичным признакам были отнесены возраст дебюта ранее 4 лет жизни, дневные приступы и атипичные разряды на ЭЭГ. В обеих группах прогноз был благоприятным (в противоречие ранним публикациям) – 58% в группе страдающих типичной роландической эпилепсией и 62,1% в группе с атипичной роландической эпилепсией [116].

В 2014 году коллектив белорусских авторов опубликовал обзор, посвященный атипичному течению роландической эпилепсии, и противопоставил его атипичной эволюции роландической эпилепсии. По мнению авторов, при атипичной роландической эпилепсии наблюдается необычно высокая частота припадков, их необычная продолжительность, возможно наличие постприступного пареза. Также при атипичном течении возможно проявление нейролингвистических и когнитивных нарушений. Электроэнцефалографически атипичное течение роландической эпилепсии, согласно данной работе, сопровождается нетипичным расположением спайков, возникновением феномена вторичной билатеральной синхронизации, замедление фоновой активности [8]

Наиболее значимым признаком атипичного течения роландической эпилепсии авторы считают ранний возраст начала (менее 4 лет). При таком возрасте дебюта, и при последующем выявлении у этих детей синдрома Ландау-Клеффнера, синдрома продолженной спайк-волновой активности в fazu медленноволнового сна (CSWS/ESES/SWAS) данный тип течения можно считать атипичной эволюцией роландической эпилепсии. Авторы выделяют около 5% детей, имевших атипичную эволюцию роландической эпилепсии. Основным признаком атипичной эволюции авторы считают выявление в ЭЭГ продолженной пик-волновой активности в fazu медленного сна. Также авторы сделали вывод о связи атипичной эволюции роландической эпилепсии с морфофункциональной незрелостью коры головного мозга.

В 2015 г. показано, что наличие паттерна продолженной пик-волновой активности в фазу медленного сна имеет менее выраженное влияние на когнитивную и поведенческую сферу по сравнению с нарушениями в REM-фазу сна (видимо вследствие значимого нарушения процессов пластичности процессов реорганизации мозга), на основании чего сделан вывод о необходимости как можно более раннего начала диагностики (проведения длительных ЭЭГ-мониторингов с записью ночного сна) и терапии таких пациентов для предотвращения необратимых нарушений [53].

Также в 2015 году в статье «Клинико-электроэнцефалографические характеристики идиопатической фокальной эпилепсии детского возраста с центрально височными пиками» отмечается трансформация роландической эпилепсии в другие синдромы лишь в 5% случаев, и в основном данный факт связывается с ятрогенией. Отвергается диагноз роландической эпилепсии при отсутствии компенсации приступов при монотерапии антиконвульсантами. Показано, что приступы исчезают у детей по достижении 14 летнего возраста в 93% случаев, а по достижении 16 летнего возраста в 98%. Авторами особо отмечено, что паттерн, характерный для роландической эпилепсии часто встречается при различных неврологических заболеваниях, не связанных напрямую с эпилепсией, таких как тики, заикание, энурез, синдром гиперактивности с дефицитом внимания, задержка речевого развития, из чего сделан вывод о сомнительности диагностической ценности роландических спайков (ДЭПД) при эпилепсии [13].

На основании анализа 27 детей с центротемпоральными спайками в ЭЭГ по сравнению с 19 здоровыми детьми проведена корреляция между латерализацией речевого центра (праворукие, леворукие, дети с амбидекстрией) и степенью речевого дефицита. Авторами сделан вывод о лучшем прогнозе у детей с праворукостью или амбидекстрией по сравнению с леворукостью, по-видимому за счет лучшей реорганизации речевых нейронных сетей [52].

Позднее было проанализированы данные нейропсихологического обследования 20 детей с роландической эпилепсией, где отмечено умеренное

снижение памяти, рассеянность внимания, нарушение речевых функций у 75% детей, при отсутствии моторных нарушений [17].

В 2017 году изучена группа из 316 китайских детей с роландической эпилепсией. У 7,3% детей отмечались психическое напряжение, страх, ужас в начале приступа, что привело к ошибочному диагнозу мезиальной височнодолевой эпилепсии в 5,4% случаев. У 12,3% детей в данном исследовании отмечался кратковременный постприступный парез Тодда, что в 6,6% случаев привело к ошибочной диагностике симптоматической эпилепсии и, как следствие, некорректно назначенной терапии [150].

В метаанализе 1237 детей с РЭ показано, что у детей с РЭ отмечается статистически значимое нарушение когнитивного статуса по сравнению с контрольной группой ($N=1137$) [42].

Обследовано 16 пациентов в возрасте от 4 до 14 лет с роландической эпилепсией, разделив их на две группы, оценив тяжесть нейропсихологического дефицита (согласно WISC IV) и его корреляцию с представленностью ЭЭГ нарушений. В группе 1 представленность роландических спайков составляла менее 50 % записи, в группе 2 более 50%. Не было получено статистически значимых различий между двумя группами [54]

При анализе группы из 69 детей с РЭ средним возрастом $86,36 \pm 24,55$ месяцев (доверительный интервал 41-151 месяц), выявлен статистически значимый предиктор раннего разрешения от РЭ, которым являлся ранний возраст начала приступов. Одновременно с этим частота приступов, наличие электроэнцефалографических нарушений в состоянии бодрствования и противоэпилептическое лечение не имело четкой корреляции со сроками улучшения электроэнцефалограммы или достижения ремиссии по приступам [106].

В 2019 году выделено три варианта возможной связи эпилепсии и нарушений развития речи у детей. К таковым вариантам были отнесены ситуации,

когда нарушения развития речи и эпилепсия наблюдаются одновременно, но являются независимыми друг от друга состояниями; нарушение развития речи и эпилепсия являются следствиями одного патологического процесса и эпилепсия является непосредственной причиной нарушения развития речи.

Среди форм эпилепсии, приводящим к нарушениям развития речи автор выделяет детский аутистический эпилептиформный регресс, аутосомно-доминантную роландическую эпилепсию, X-сцепленную роландическую эпилепсию [5].

1.4 КОНТИНУУМ НАРУШЕНИЙ (ОТ НЕЗНАЧИТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ К ТЯЖЕЛЫМ)

Начиная с 2000 года производятся попытки выделить в единую группу пять эпилептических синдромов, объединенных сходными нарушениями на ЭЭГ и определенной связью с доброкачественной РЭ.

Выделены синдромы:

- атипичная роландическая эпилепсия с центромоторальными спайками в ЭЭГ
- варианты АРЭ, связанные с пороками развития головного мозга;
- синдром электрического эпилептического статуса медленноволнового сна (electrical status epilepticus of slow sleep, ESES);
- синдром Ландау-Клеффнера;
- синдром статуса роландических припадков (иногда ассоциированным с передним оперкулярным синдромом [26].

Позднее сделана попытка дать определение феномену ESES как электрографическому паттерну, состоящему из продолженных разрядов «пик-волна» в медленных фазах сна [53].

Авторы указывают, что рассматриваемая патология является нередкой причиной педиатрических синдромов, ассоциированных с эпилепсией или когнитивной/речевой дисфункцией. Данная проблема может рассматриваться в составе спектра нарушений, который в общем виде включает «синдром продолженных пик-волн во время сна – ESES», синдром Ландау-Клеффнера, а также начальные проявления данных нарушений в виде доброкачественной эпилепсии детства с центробороздочными спайками на ЭЭГ. Отмечается частое «наложение» симптоматики синдромов Ландау-Клеффнера, ESES и роландической эпилепсии друг на друга, что должно, по мнению авторов, увеличить настороженность в плане перехода от относительно доброкачественных частей рассматриваемого спектра к более разрушительным синдромам, таким как синдром Ландау-Клеффнера и синдром продолженной пик-волновой активности в fazu медленного сна – ESES, SWAS. Отмечена чрезвычайная важность нетипичной симптоматики, недостаточного ответа на стандартную медикаментозную терапию, особенностей неврологического статуса перед дебютом заболевания и, особенно, данные длительных ЭЭГ-записей ночного сна, как совокупности критериев, необходимых для постановки правильного диагноза.

Большинство детей страдающих РЭ по утверждению G.L. Holmes, не испытывают трудностей в обучении, однако при более детальном изучении у них речевой функции, значимый процент пациентов имеет отклонения. Автор также отмечает, что, по-видимому, имеется некий континуум от доброкачественной эпилепсии детства к синдрому Ландау-Клеффнера, также известному как приобретенная эпилептическая афазия. ЭЭГ-признаки этих двух синдромов могут быть практически одинаковыми. В континуум G.L. Holmes включает также доброкачественную затылочную эпилепсию (ДЗЭ), мигренеподобные головные

боли. Подобные расстройства гораздо более редки, нежели РЭ, и зачастую гораздо труднее поддаются терапии [97, 98].

Впоследствии предпринята попытка оценить возможность рисков взаимного перехода описанных Н. Doose атипичных форм «добропачественной» эпилепсии. Для этого проанализирован катамнез 26 пациентов с дебютом заболевания в виде ЭЭГ-признаков доброкачественной эпилепсии детства с центробороздочными спайками на ЭЭГ, но у которых отмечались обратимые или стойкие неврологические нарушения, а также тяжелые эпилептические состояния, включавшие эпилептический статус, когнитивные нарушения, нарушения речи. Длительность катамнестического наблюдения составила около 14 лет. По результатам исследования у 11 детей диагностирована атипичная доброкачественная фокальная эпилепсия детства, у 3 – синдром Ландау-Клеффнера, у 7 детей – эпилептический статус роландических спайков и у трех пациентов отмечались смешанные признаки всех трех групп. Все дети, у которых доброкачественная эпилепсия детства с центробороздочными спайками эволюционировала в атипичную фокальную эпилепсию детства в исходе могли посещать обычную школу, однако пять из них испытывали трудности в обучении. У двух из трех пациентов с синдромом Ландау-Клеффнера восстановилась речь, в то время как у одного оставались трудности в общении. Семь из семи детей с диагностированным эпилептическим статусом восстановились после 3–14 лет наблюдения. На основании этих данных авторы сделали вывод о неполном соответствии действительности утверждения об абсолютной доброкачественности «добропачественной» эпилепсии детства с центробороздочными спайками на ЭЭГ», а также возможности построения прогноза развития заболевания на основании клинических и ЭЭГ-маркеров [67, 80].

Сделана попытка описать полный спектр атипичной доброкачественной фокальной эпилепсии, на основании анализа историй болезни 43 детей с клинической картиной парциальной эпилепсии и изменениями на ЭЭГ,

аналогичным тем, что наблюдались у детей страдающих роландической эпилепсией, но с генерализацией во время сна. Согласно авторам данного исследования, у 26% детей до дебюта приступов отмечалось недоразвитие речи. У 76% детей возраст начала приступов колебался от 2 до 6 лет. У 56% пациентов записан электрический статус во время медленноволнового сна. Сделан вывод о том, что атипичная доброкачественная эпилепсия детства или синдром псевдо-Леннокса имеет широкие пересечения с роландической эпилепсией, электрическим эпилептическим статусом во время сна и синдромом Ландау-Клеффнера. Прогноз по приступам, как правило, благоприятный, однако когнитивный дефицит в той или иной степени часто сохраняется [142].

Выдвинуто предложение об объединении атипичных форм роландической эпилепсии в некий континуум с общим генетическим механизмом патогенеза. В него авторы исследования включили собственно доброкачественную эпилепсию детства с центротемпоральными спайками, электрический эпилептический статус в fazu медленноволнового сна (ESES), синдром Ландау-Клеффнера, атипичные формы роландической эпилепсии. Авторы разделили нозологические формы на основании когнитивного статуса на доброкачественные и злокачественные формы [98, 103].

Сделана попытка разделить атипичную эволюцию доброкачественной эпилепсии детства с центротемпоральными спайками и спектр роландических нарушений, включающий в себя как было указано выше атипичную роландическую эпилепсию, синдром Ландау-Клеффнера и электрический эпилептический статус в fazu медленноволнового сна (ESES). При этом отдельно отмечается, что все эти синдромы, по-видимому, имеют общую генетическую природу [79, 103].

Позднее, на основании того факта, что многие дети с роландической эпилепсией имеют нейропсихологический и лингвистический дефицит, а также анализа генетических нарушений, сделали вывод, что сочетание классической

роландической эпилепсии и выявленные аномалии в гене GRIN2A могут говорить о принадлежности РЭ к легкому полюсу спектра эпилепсии-афазии [31].

В последующем показано, что у 50% детей с изначально типичной роландической эпилепсией в катамнезе выявлялись различные поведенческие и когнитивные нарушения, а у 14% детей с выявленными ЭЭГ нарушениями в виде роландическими спайками (ДЭПД) при отсутствии эпилептических приступов в последующем отмечались эпилептические приступы [4].

На основании изучения катамнестических данных 60 детей с РЭ (средний возраст 16 лет \pm 3,1 год) сделан вывод о более длительном достижении ремиссии по приступам у детей с отягощенным преморбидным фоном по нейропсихологическому развитию [139].

1.5 ХАРАКТЕРИСТИКА ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С РЭ/АРЭ

В первой статье, посвященной роландической эпилепсии, морфология эпилептических комплексов, сопровождающих роландическую эпилепсию, описана как «прероландический фокальный негативный разряд, не имеющий клинического значения». Морфологии роландических спайков длительное время не придавалось значения, в отличие от их лобно-височной (центро- temporальной) локализации [84].

В 2000 году подробно описана морфология роландических спайков как фокального поверхностного негативного спайка с максимумом негативности над лобно-височными отделами, средней продолжительностью пикового компонента около 74 мс, средней амплитудой около 160 мкВ (у некоторых пациентов может достигать 300 мкВ). Появлению негативного спайка, как правило, предшествует позитивная волна небольшой амплитуды, после него регистрируется медленная волна. R. Kellaway выделяет два типа роландических разрядов. Первый –

стационарный паттерн с максимумом негативности над роландической областью и второй – нестационарный паттерн, с максимумом негативности над лобными отведениями и негативностью над роландическими [102].

Оба типа роландических паттернов могут встречаться у одного и того же пациента, однако наличие и большое количество «нестационарных» паттернов связано с более высокой статистически достоверной вероятностью развития приступов.

Главные электроэнцефалографические признаки включают интактную фоновую активность, спайки с характерной морфологией и локализацией, активацию патологической активности во время сна, спорадические генерализованные разряды «пик-волна». Наиболее частая форма – доброкачественная эпилепсия детства с центротемпоральными спайками на ЭЭГ или доброкачественная роландическая эпилепсия – обычно шаблонизирована. Приступы, как правило, короткие, может отмечаться моторная афазия (с вторично вовлеченной мимической мускулатурой (арест речи)), без грубого угнетения сознания. Во время ночного сна приступы обычно становятся вторично генерализованными. Изменения на ЭЭГ включают в себя характерные нарушения в виде высокоамплитудных «тупых» пиков или заостренных медленных волн, в основном локализованных в центротемпоральных или среднетемпоральных отведениях.

Большинство детей с РЭ не испытывают трудностей в обучении, однако при более детальном изучении у них речевой функции, значимый процент пациентов имеет отклонения [98].

Электроэнцефалографические характеристики разрядов, характерных для РЭ/АРЭ, согласно К.Ю. Мухину, достаточно вариабельны и представлены комплексами «острая волна-медленная волна» с амплитудой острого компонента 100-300 мкВ, при продолжительности комплекса 80-120 мс. Данные комплексы имеют тенденцию к группированию в так называемые «псевдоритмические

пробеги». Возникновение вторичной билатеральной синхронизации характерно для трансформации роландической эпилепсии в синдром псевдо-Леннокса. Также авторы отмечают нестойкость локализации роландических спайков при РЭ от одной записи к другой (независимая регистрация РС в обеих гемисферах отмечалась в 19%, перемещение эпилептиформной активности в контратеральную гемисферу в 12% случаев). Соответствие морфологического дефекта эпилептиформным нарушениям в ЭЭГ отмечалось лишь у 1/3 пациентов. У 7% детей с роландической эпилепсией согласно данным К.Ю. Мухина отмечались нетипичные ЭЭГ проявления в виде 3Гц генерализованной пик-волновой активности, а также «медленных пик-волновых комплексов». Также автор указывает, что морфология комплексов по типу ДЭПД (доброкачественных эпилептиформных паттернов детства) имеет первостепенное значение по сравнению с локализацией этих нарушений для дифференциального диагноза роландической и симптоматической эпилепсии [11, 13, 15, 63].

Проанализирована ЭЭГ сна у 15 детей с роландической эпилепсией по сравнению с контрольной группой из 27 здоровых детей. Выявлено статистически значимое снижение продолжительности REM-сна у детей с РЭ. Более того, уровень встречаемости апноэ сна и апноэ-гипопноэ у детей с РЭ был статистически выше, чем у здоровых детей [83].

Коллективом турецких авторов отмечена тенденция к увеличению поведенческих нарушений у детей с РЭ, у которых эпилептические приступы отмечались вскоре после засыпания [127].

1.6 ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ОСНОВА РЭ/АРЭ

Некоторые авторы отмечают, что большинство форм доброкачественной фокальной эпилепсии имеют генетическую основу. Лучшее понимание патофизиологической основы эпилепсии должно привести к разработке новых терапевтических методик [97].

Выделен возможный ген, ответственный за развитие расстройств роландического спектра – GRIN2A. Данный ген кодирует альфа-2 субъединицу нейронного NMDA-рецептора [57].

В 2013 г. в журнале *Nature Genetics* был опубликован ряд статей, описывающий связь рассматриваемых нарушений с мутациями в гене GRIN2A. объединили доброкачественную эпилепсию детства с центротемпоральными спайками, атипичную эпилепсию детства с центротемпоральными спайками на ЭЭГ, синдром Ландау-Клеффнера и эпилептическую энцефалопатию с продолженной пик-волновой активностью в фазу медленноволнового сна (ESES) общими нарушениями в определенном гене (GRIN2A, кодирующем альфа2 субъединицу NMDA рецептора), что позднее нашло подтверждение у других авторов [57, 91, 92, 103, 118].

Проанализирована группа 519 пробандов с мутацией в данном гене, выявлена достоверно более высокая частота встречаемости элементов спектра афазии-эпилепсии, и данный спектр отделен от других эпилептических энцефалопатий. Предложено включить определение мутаций в гене GRIN2A в стандарт обследования при диагностике нарушений роландического спектра [134, 143].

Проведено полноэкзонное секвенирование (ПЭС) у 194 несвязанных между собой детей с РЭ/АРЭ и такое же ПЭС у этнически схожей контрольной группы здоровых детей (N=567). Статистически значимыми оказались исключительно мутации (делеции, потеря функции) в гене GRIN2A. Статистическая значимость исчезала после исключения из анализа детей с АРЭ [77].

Описана гомозиготная пара детей, у одного из которых диагностирована РЭ. При проведении полноэкзонного секвенирования выявлена мутация в гене KCNT1, мутация в котором описана как приводящая к нарушениям ритма сердца, за счет превалирующих нарушений в работе натриевых каналов клетки. Авторами исследования сделан вывод о возможной схожести патогенеза РЭ и нарушений ритма сердца при патологии в гене KCNT1, и как следствие хорошему потенциальному ответу на терапию препаратами хинидина [145].

Особо отмечен генетический аспект формирования роландической эпилепсии, выделяя связь специфического паттерна типа ДЭПД с генами ELP4 в локусе 11p13 и SRPX2 в локусе Xq22 соответственно [5].

Описано 3 детей с РЭ и мутацией в гене CHRNA4 [121].

Проведено масштабное исследование, включившее 57 семей (мать, отец, ребенок) с детьми, страдающими от РЭ/АРЭ, негативных по мутациям в гене GRIN2A. Проведено полноэкзонное секвенирование, которое выявило мутации в генах GRIN2B (ноль-вариант) и в гене CAMK2A (миссенс). Анализ данных родителей пробандов позволил сделать вывод о mendeleевском типе наследования в большей степени в семьях с АРЭ, по сравнению с РЭ [76].

После изучения данных полноэкзонного секвенирования 28 детей с РЭ/АРЭ, помимо подтверждения описанного ранее кандидатного гена GRIN2B описаны мутации в гене ADGRV1, что в последующем нашло подтверждение [39, 75].

На основании анализа 31 пробанда с различными нозологическими формами роландического спектра (ESES, синдром Ландау-Клеффнера, атипичная доброкачественная эпилепсия детства с центротемпоральными спайками) и членов их семей подтверждена ранее выдвинутая гипотеза о генетическом характере проблемы, а также достоверном генетическом родстве данных форм (доброкачественной эпилепсии детства и спектра афазии-эпилепсии) [49].

Позднее подтверждена описанная в 2013 году связь РЭ, синдрома Ландау-Клеффнера, эпилептическую энцефалопатию с продолженным пик-волновым статусом во время медленноволнового сна (ESES/SWAS), благодаря выявляемым при всех этих состояниях мутациям в гене GRIN2A, что позволило объединить ряд данных состояний под термином спектр эпилепсии-афазии [92, 134].

Позднее китайскими исследователями описан случай мутации гена SCN9A (патология которого обуславливает спектр состояний, включающий в себя фебрильные приступы, генерализованную эпилепсию с фебрильными приступами

«плюс» и синдром Драве) у гомозиготных близнецов, страдающих РЭ (Liu Z. с соавторами, 2019) [39, 82].

Представлено наблюдение 8 детей с РЭ и ранним началом приступов (от 1 до 11 месяцев жизни) и нарушением нейропсихологического развития с мутацией (потеря функции) в гене KCNA2 [85].

1.7 ТЕРАПИЯ РОЛАНДИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Beaussart и Faou, изучая эволюцию роландической эпилепсии у 324 детей с роландической эпилепсией, среди которых большинство ($n=303$) получали лечение фенобарбиталом выявили отсутствие корреляции между продолжительностью лечения (менее или более 5 лет) и частотой и длительностью приступов, на основании чего был сделан вывод о неоднозначности необходимости терапии [34].

В последующем встречается указание на эффективность однократной дозы фенобарбитала или фенитоина (дифенина) на ночь при повторяющихся роландических приступах [35].

В упомянутом выше метаанализе 1997 года приводятся данные длительного катамнеза 794 пациентов с роландической эпилепсией, где выявлена сравнимая эффективность фенобарбитала, фенитоина, валпроата и клоназепама [42].

Несмотря на большое количество информации об отсутствии необходимости терапии роландической эпилепсии в связи с теми фактами, что приступы как правило редкие, недлительные, возникают как правило в состоянии сна и не могут причинить пациенту вторичную травматизацию, многие авторы указывают на необходимость назначения противоэпилептической терапии при наличии нетипичной симптоматики или трансформации в атипичную роландическую эпилепсию [11, 13, 15, 35, 37, 65, 124].

Одновременно с этим, некоторые авторы предлагают принимать решение о начале противоэпилептической терапии при как минимум трех эпилептических приступах [28, 29, 43].

Также существуют исследования, не находящие корреляции в прекращении приступов при роландической эпилепсии и интенсивностью ее терапии [29].

Как препарат первой линии терапии зачастую предлагается использовать препарат выбора при лечении фокальной эпилепсии карбамазепин или его химические последователи (окскарбазепин – «тегретол»). Однако в литературе существуют многочисленные указания на агgravацию эпилептических приступов при применении карбамазепина, что ограничивает выбор данного противоэпилептического средства [93, 108, 104, 124].

Многие авторы предлагают использовать при лечении роландической эпилепсии сультиам (зарегистрирован в Российской Федерации с 2023 года под торговым наименованием «талопса»), торговое наименование «осполот» в дозировках от 4 до 30 мг/кг/сутки [6, 11, 46, 73, 117, 128].

К сегодняшнему моменту, сультиам является единственным противоэпилептическим препаратом, показавшим в двойном плацебо-контролируемом исследовании эффективность в отношении приступов при роландической эпилепсии по сравнению с плацебо.

Сультиам, являясь ингибитором карбоангидразы, эффективен в отношении приступов в 64,1% случаев у детей с парциальными приступами при роландической эпилепсии и полностью или частично (в 48,7% и 23,1% случаев соответственно) устранил электроэнцефалографические нарушения [73].

Установлено, что у детей с указанием в анамнезе на три-пять роландических приступов, после начала лечения сультиамом ремиссия в виде прекращения приступов достигалась в 82% [66].

Атипичные формы роландической эпилепсии с формированием феномена ESES/SWAS (DEE-SWAS, согласно классификации 2022 года), а также различные виды эпилептической энцефалопатии (такие как синдром Ландау-Клеффнера) с нарушением развития предлагаются лечить наравне с противоэпилептическими средствами препаратами человеческого иммуноглобулина внутривенно (в дозировке 400 мг/кг/сутки) курсами по пять дней [30].

В доступной литературе имелись немногочисленные исследования, посвященные хирургическому лечению роландической эпилепсии. Однако полученные результаты были неоднозначными. Из 9 пациентов с гемипарезом включенных в группу, у всех сохранялся моторный дефицит с постоперационным ухудшением, у 10 пациентов без моторных нарушений он появился после резекции роландической области. Результаты данного исследования по частоте приступов также были неоднозначны – снижалась продолжительность приступов, но не их частота, также сохранялись интериктальные нарушения в ЭЭГ [36, 137].

1.8 РЕЗЮМЕ

Таким образом, на сегодняшний день, согласно типу течения и клинико-электроэнцефалографическим характеристикам, можно выделить несколько основных типов течения роландической эпилепсии:

- Типичная роландическая эпилепсия, характеризующаяся сохранными темпами моторного и психопредречевого развития
- Атипичная роландическая эпилепсия, среди которой можно выделить две основные подгруппы:
 - Атипичная роландическая эпилепсия, сопровождающаяся моторными нарушениями

- Атипичная роландическая эпилепсия, сопровождающаяся нарушениями развития речи и/или других психических функций (внимания, памяти).

К основным клиническим проявлениям приступа при РЭ относятся небольшая продолжительность приступа (что является спорным вопросом, учитывая различные данные литературы, в которых продолжительность приступа при РЭ варьирует от нескольких секунд до нескольких десятков минут), выраженное вегетативное сопровождение (гиперемия или цианоз кожных покровов, тошнота, рвота, позывы на рвоту, тахикардия, обильная уринация, дефекация).

Резюмируя современные тенденции в понимании этиологии роландической эпилепсии и ее клинико-электроэнцефалографических вариантов, можно заключить, что наиболее вероятную этиологическую роль играют наследственные факторы, однако спектр задействованных в формировании рассматриваемой патологии генов и функций, а также регулируемых ими функций достаточно широк, и не вполне поддается пониманию.

Также не вполне ясным остается аспект формирования прогноза течения роландической эпилепсии и возможность формирования атипичных форм или атипичного течения РЭ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДУЕМЫХ ПАЦИЕНТОВ

Проведен анализ обследования и наблюдения группы пациентов детского возраста (не старше 17 лет 11 месяцев 29 дней), наблюдавшихся в ООО «Психоневрологический Центр Д.Е. Зайцева». Общее число пациентов, включенных в обследуемую группу, составило 92 человека. Из обследуемых число собственных наблюдений составило 51 человек, архивный материал 41 человек.

Средний возраст пациентов составлял 98,5 месяцев (8,2 года, median=96,5 мес. (120; 71 мес.)). Средняя продолжительность наблюдения составляла 35,46 мес. (2,9 лет, median=24 (55.25; 12.00)).

В таблице 1 приведено распределение пациентов общей выборки по возрасту и сроку наблюдения в месяцах.

Таблица 1 – Возраст пациентов общей выборки и срок наблюдения, в месяцах

Показатель	Возраст пациента	Срок наблюдения
n	92 пациента	
Средний возраст	98,5	35,4674
Медианный возраст	96,5	24,0

Из 92 пациентов, включенных в исследование, средний возраст составил 98,5 месяцев (8,2 года), median 96,5 мес. (120.00; 71.00). Продолжительность

наблюдения составила: средняя 35,46 месяцев (median 24 месяца (55,20; 12,00 месяцев)).

Критериями включения в исследование служили установленный диагноз роландической эпилепсии (РЭ) или атипичной роландической эпилепсии (АРЭ), наличие зарегистрированных при проведении электроэнцефалографического мониторинга ночного сна (ЭЭГМ) длительностью не менее 8 часов комплексов «пик-медленная волна», соответствующих характеристикам «добропачественных эпилептиформных паттернов детства», ДЭПД, роландические спайки (РС).

Под доброначественными эпилептиформными паттернами детства понимались комплексы, соответствующие описанию – фокальный поверхностный негативный спайк средней продолжительностью пикового компонента около 74 мс, средней амплитудой около 160 мкВ (у некоторых пациентов может достигать 300 мкВ). Негативному спайку как правило предшествует позитивная волна небольшой амплитуды, после него регистрируется медленная волна (Peter Kellaway, 2000 год).

Примеры роландических спайков представлены на рисунках 1, 2.

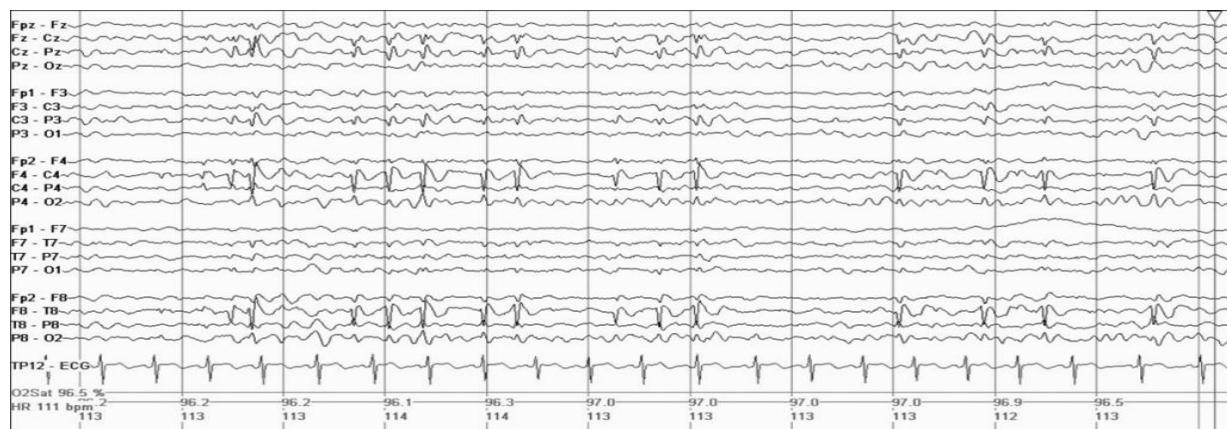


Рисунок 1 – Роландические спайки, изображение с сайта международной противоэпилептической лиги, <https://www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/ects-eeg.html>



Рисунок 2 – Роландические спайки у мальчика 6 лет, собственное наблюдение

Диагноз РЭ устанавливался на основании жалоб родителей пациента на эпилептические приступы роландического характера (отчетливая связь пароксизмов с уровнем бодрствования, отсутствие, или незначительная степень угнетения сознания, клинические проявления приступа в виде гемифациальных клонических пароксизмов, вовлечение мускулатуры конечностей одной половины тела, вегетативное сопровождение приступа в виде слюнотечения, рвоты или позывов на рвоту, мочеиспускания, дефекации, цианоза или гиперемии носогубного треугольника или лица), наличия в ЭЭГМ патологических комплексов по типу РС, а также отсутствия выраженных нарушений моторного или речевого/психического развития.

Диагноз АРЭ устанавливался на основании нарушения психического и/или моторного развития, установленного ранее или впервые синдромокомплекса детского церебрального паралича (ДЦП), с сопутствующими эпилептическими приступами, соответствующими вышеописанным характеристикам у детей с РЭ.

В эту группу включены дети, не имевшие указания в анамнезе на роландические приступы, но имеющие нарушения психического развития (данний критерий оценивался согласно типу обучения в детском дошкольном или школьном учреждении и возможности усваивания стандартной программы соответствующего учреждения, соответствия темпов развития речи стандартным темпам в соответствии с Денверским скрининговым тестом оценки развития

ребенка и его субшкалам (Frankenburg WK, 1967) [2, 11, 20, 81, 123] (приложение А), что позволяло оценить уровень и степень отставания в психомоторном развитии ребенка (в том числе анамнестически со слов родителей).

Отдельно анализировались качественные и количественные характеристики РС, выявляемые при проведении ЭЭГМ, к которым были отнесены локализация, распространенность, сгруппированность, амплитуда РС от пика до пика.

Анализировались следующие данные: возраст ребенка на момент включения в исследование, длительность наблюдения, особенности перинатального анамнеза (течение беременности, способ родоразрешения, оценка по шкале Апгар, наличие указания на проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в роддоме), наличие анамнестических указаний на наследственный характер заболевания (наличие больных эпилепсией сибсов, или других кровных родственников), темпы развития на первом году жизни согласно денверской шкале развития ребенка (в том числе анамнестически со слов родителей), возраст дебюта приступов, длительность и частота приступов в дебюте заболевания, вегетативное сопровождение приступов, приуроченность приступов к уровню бодрствования. При наличии моторных нарушений, оценивалась степень их выраженности в зависимости от возраста пациента согласно шкале Gross Motor Function Classification System, 2008 [62, 123], приложение Б.

Темпы моторного развития оценивались согласно анамнестическим указаниям и данным медицинской документации, и включали возраст появления ключевых моторных навыков (появления навыка переворота со спины на живот, присаживания, самостоятельной ходьбы).

Психоречевое развитие, помимо типа обучения в детском дошкольном учреждении, оценивалось согласно возрасту появления фразовой речи из двух и более связанных между собой слов (по анамнестическим данным).

В дальнейшем изучалась электроэнцефалографическая картина, в том числе в динамике. В перечень параметров электроэнцефалограммы (ЭЭГ) входили

наличие возрастного ритма ЭЭГ или признаки неритмичной ЭЭГ (дизритмии), наличие, и при наличии локализация, распространенность, амплитуда РС. Отдельным критерием была регистрация в ЭЭГ сна паттерна продолженной пик-волновой активности в фазу медленноволнового сна (spike-wave activated by sleep, SWAS).

2.2 ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ ЭЭГ у каждого пациента проводился в динамике последовательно, в различные возрастные периоды с интервалом между исследованием не менее 3 месяцев, но не более 9 месяцев. Всем детям, независимо от типа течения РЭ, за время наблюдения проведено от 2 до 4 исследований ЭЭГ ночного сна длительностью не менее 8 часов.

Исследование ЭЭГ ночного сна проводилось на базе ООО «Психоневрологический Центр Д.Е. Зайцева», город Санкт-Петербург, лицензия 78-01-004154 от 29 ноября 2013 года, выдана Комитетом по Здравоохранению города Санкт-Петербурга, бессрочно.

Для проведения исследования ЭЭГ ночного сна использовался электроэнцефалограф-регистратор компьютеризированный портативный носимый «Энцефалан-ЭЭГР-19/26», с возможностью осуществления длительной автономной записи в том числе в амбулаторных/домашних условиях, производства ООО НПКФ «Медиком-МТД», город Таганрог. Все оборудование в установленном порядке поверено Государственной Метрологической Службой города Санкт-Петербурга.

Генетические исследования проводились в виде полноэкзомного (WES, whole exome sequencing) либо полногеномного секвенирования (WGS, whole genome

sequencing), а также панельных генетических исследований (панели «наследственные эпилепсии», «большая неврологическая панель», «расстройства аутистического спектра»). Связь выявленных генетических нарушений с развитием клинической картины эпилепсии у детей, включаемых в исследование, определялась согласно базам данных OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), GNOMAD (Genome aggregation database), SAGAS (Seizure-Associated Genes Across Species) ver. 1., GeneCards (the human gene database).

Проведен анализ дебюта, клиники и динамического электроэнцефалографического обследования 92 пациентов детского возраста, с диагнозом роландическая эпилепсия или атипичная роландическая эпилепсия.

Распределение пациентов по полу в общей выборке представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение пациентов общей выборки по полу

Пол	Частота	Проценты
Мужской	61	66,3%
Женский	31	33,7%
Всего	92	100,0%

В общей выборке преобладают пациенты мужского пола, что соответствует литературным данным ([110]).

Возраст пациентов на момент начала исследования и срок наблюдения представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Возраст пациентов и срок наблюдения в месяцах.

Показатель	Возраст	Срок наблюдения
Среднее	98,50	35,467
95% ДИ	90,37; 106,63	41,60; 29,33

Продолжение таблицы 3

Показатель	Возраст (в месяцах)	Срок наблюдения (в месяцах)
Мин. возраст	17	6
Макс. возраст	234	162
Наблюдений	n=92	n=92

ДИ – доверительный интервал

Средний возраст обследуемых пациентов составил 98,5 месяцев (8,2 года) (95%ДИ (90,37 - 106,63 месяцев)), при среднем сроке наблюдения 35,4 месяца (2,95 года), (95%ДИ (41,60 - 29,33 месяцев)).

Все пациенты, исходя из формы РЭ, разделены на три группы:

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

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

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

2.3 СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

При наборе и обработке материалов, полученных в результате анализа данных была создана база данных в табличном редакторе MS Excel 2007 для операционной системы Windows. Статистический анализ проведен с помощью пакета статистических программ Statistica 12.0. Данные в описательной части работы представлены в виде медианы [минимум; максимум] и среднего значения ± стандартное отклонение. Бинарные признаки сравнивались между группами с

помощью критерия Хи-Квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие, поправка на множественные сравнения – Бонферрони, $p\text{-корр} = 0,017$.

Между этапами внутри групп использовался критерий Мак-Нимара, поправка на множественные сравнения этапов – Бонферрони, $p\text{-корр} = 0,017$.

Описательные статистики представлены в виде процентов по группам, а также процента представительства групп в каждой переменной.

Для сравнения количественных признаков между группами: ANOVA Уэлча, апостериорные сравнения – Геймс-Хоуэлла.

Для анализа динамики использовались линейные модели со смешанными эффектами.

Корреляции анализировались с помощью: бинарные с количественными признаками – точечно-бисериальный коэффициент корреляции, количественные с количественными – ρ -Спирмена, номинальные с номинальными – критерий «фи».

Результаты анализа считались статистически достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$.

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ПРЕМОРБИДНОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИМИ ВАРИАНТАМИ РОЛАНДИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ

У всех включенных в исследование пациентов ($n=92$), оценка преморбидного статуса проводилась по следующим параметрам: отягощенная наследственность, особенности течения беременности, срок родоразрешения и его тип (естественные роды или путем операции кесарева сечения), проведение реанимационных мероприятий в родильном зале, оценке по шкале Апгар.

Отягощенная наследственность по эpileпсии, отмечалась у 8 пациентов (8,69%). Распределение по отягощенной наследственности по исследуемым группам представлено в таблице 4.

Таблица 4 – Распределение пациентов по критерию отягощенной наследственности

Отягощенная наследственность	группа I	группа II	группа III	Всего
Количество, n	3	2	3	8
% в группе	16,7%	4,9%	9,1%	8,7%

Сравниваемые группы (согласно одностороннему дисперсионному анализу – критерию Крускала-Уоллиса) по наличию отягощенной наследственности в группах статистически не различались ($p=0.358$), таблица 5.

Таблица 5 – Наличие сибсов, больных эpileпсией у детей с РЭ/АРЭ

Сибсы	Группа I	Группа II	Группа III	всего
Количество, n	3	3	4	10

Продолжение таблицы 5

Сибы	Группа I	Группа II	Группа III	всего
% в группе	16,7%	7,3%	12,1%	10,9%

10,9% (n=10) детей в обследуемых группах имели братьев или сестер, страдающих той или иной формой эпилепсии.

По наличию сибсов, больных различными формами роландической эпилепсии также статистически значимых различий в группах выявлено не было ($p=0.550$). Отсутствие статистически значимой отягощенной наследственности (что идет в разрез с данными литературы) может быть обусловлено малым объемом выборки. Количество пациентов, рожденных от матерей с патологически протекавшей беременностью было статистически значимо выше в группе 2 ($p=0.001$) (таблица 6).

Таблица 6 – Течение беременности в группах (выделены статистически значимые различия, $p=0.001$).

Течение беременности		группа			Всего
		I	II	III	
Физиологическое	Количество	18	26	24	68
	% в общей выборке	26,5%	38,2%	35,3%	100,0%
	% в группе	100,0%	63,4%	72,7%	73,9%
Патологическое	Количество	0	15	9	24
	% в общей выборке	0,0%	62,5%	37,5%	100,0%
	% в группе	0,0%	36,6%	27,3%	26,1%

В общей выборке патологическое течение беременности отмечалось у 24 пациентов (26,1%).

Доказано, что большинство пациентов, родившихся от матерей с неблагоприятным течением беременности, впоследствии при формировании РЭ имели также грубые моторные нарушения (класс GMFCS II-V), различия статистически достоверные ($p=0.001$).

Патологическое течение беременности (анамнестические указания на отеки, токсикоз беременных, госпитализации в стационар во время беременности) статистически чаще определялись в группе детей с АРЭ и грубыми моторными нарушениями, тогда как в группе детей с типичной роландической эпилепсией в 100% (таблица 6, рисунок 3).

Таблица 7 – Течение беременности у матерей пациентов с РЭ/АРЭ (выделены статистически значимые различия, $p=0.001$)

Течение беременности	Группа I	Группа II	Группа III
Удовлетворительное	100%	63.4%	72.7%
Неудовлетворительное	0%	36.6%	27.3%
p	>0.05	0.001	>0.05
Итого	100%	100%	100%

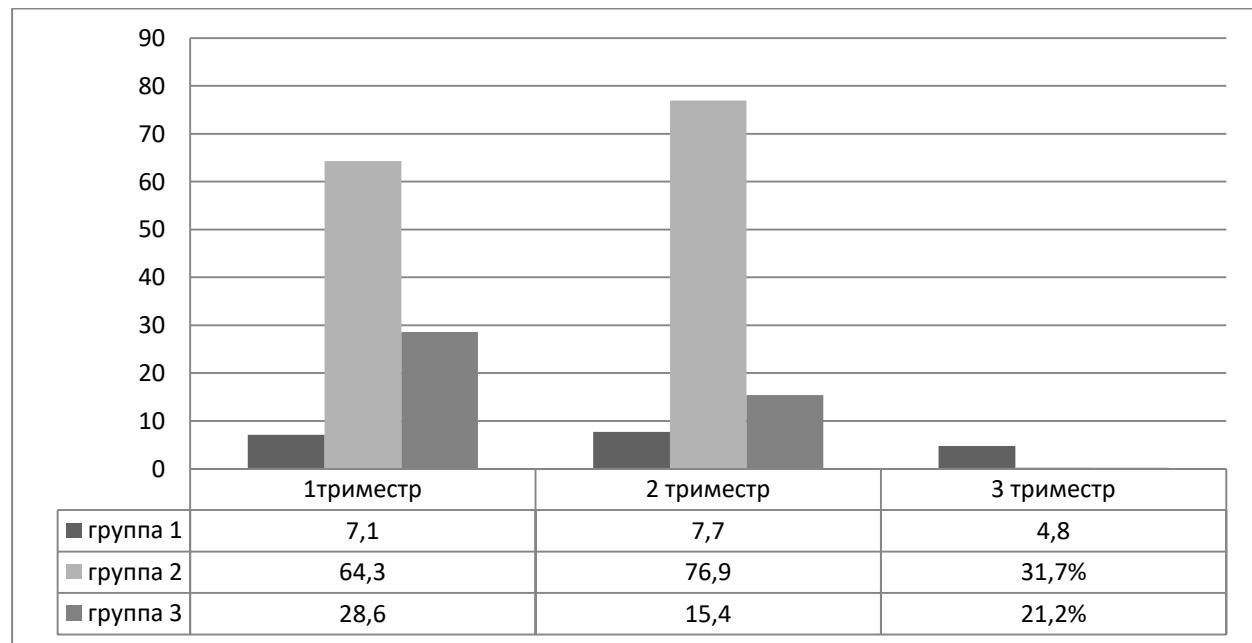


Рисунок 3 – Распределение патологии беременности по триместрам в группах

Среди детей, рожденных от матерей с патологическим течением беременности, статистически значимых различий в сроке беременности, на котором определялась патология, выявлено не было ($p>0.05$ для первого, второго и третьего триместров), хотя наиболее часто патология беременности определялась в первом и втором триместрах, и более часто в группе детей с грубыми моторными нарушениями (группа II) (76,9%).

Такое распределение косвенно подтверждает гипотезу H. Doose о врожденном нарушении созревания головного мозга, учитывая сроки эмбриональной закладки головного мозга (Doose H, 1991 [64], Сидорова Н.С., 2022 [21]).

21 ребенок (23.6%) общей выборки имели указание в анамнезе на проведение ИВЛ и реанимационных мероприятий в родильном зале. Распределение по группам составило 1 пациент в группе I, 16 пациентов в группе II и 4 пациента в группе III (таблица 8).

Таблица 8 – Проведение реанимационных мероприятий в родильном зале, включавшие искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), достоверные различия ($p=0.002$) выделены жирным шрифтом.

Реанимационные мероприятия	Группа				Всего
	Количество	I	II	III	
Проводились	Количество, n	1	16	4	21
	% в общей выборке	4,8%	76,2%	19,0%	100,0%
	% в группе	5,6%	41,0%	12,5%	23,6%
Не проводились	Количество, n	17	23	28	68
	% в общей выборке	25,0%	33,8%	41,2%	100,0%
	% в группе	94,4%	59,0%	87,5%	76,4%

Выявлено, что наиболее часто реанимационные мероприятия в первые часы жизни проводились у детей в группе детей с выраженным моторными нарушениями (различия статистически значимые, $p=0.002$), что в большой степени может обуславливать тяжесть нарушений моторики в группе II.

Статистических различий по типу родоразрешения (естественное или оперативное) среди трех групп выявлено не было (таблица 9).

Таблица 9 – Распределение по типу родоразрешения в обследуемых группах

Тип родоразрешения	Количество	группа			Всего
		I	II	III	
Оперативное родоразрешение	n	8	9	6	23
	% в общей выборке	34,8%	39,1%	26,1%	100,0%
	% в группе	44,4%	22,5%	18,8%	25,6%
Естественное родоразрешение	n	10	31	26	67
	% в общей выборке	14,9%	46,3%	38,8%	100,0%
	% в группе	55,6%	77,5%	81,3%	74,4%

Несмотря на преобладание естественного родоразрешения в общей выборке (74,4%) и в группе III (у детей с атипичной роландической эпилепсией и нарушением психического развития, 81,3%), различия по данному критерию между группами не были статистически значимыми ($p>0.05$).

Отдельно оценивался срок родоразрешения относительно сроку гестации (согласно критериям ВОЗ, и клиническим рекомендациям Министерства Здравоохранения Российской Федерации) [10].

Было выделено три градации по этому критерию: срочные роды (37 неделя и 1 день от первого дня последних menses - 42 неделя гестации),

преждевременные роды (ранее 37 недели гестации) и поздние роды (позже 42 недели 1 дня гестации) (таблица 10, рисунок 4).

Таблица 10 – Распределение пациентов по группам по сроку гестационного возраста при рождении (выделены значимые различия)

Роды	Группа I	Группа II	Группа III	всего
Срочные роды (37-42 неделя гестации)	94,44% (n=17) p=0.01	63,41% (n=26)	84,84% (n=28)	77,17% (n=71)
Преждевременные роды (<37 нед.)	0% (n=0)	36.6% (n=15) p=0.0002	9.1% (n=3)	19.6% (n=18)
Роды позже срока (> 42 нед.)	11.1% (n=2)	7.3% (n=3)	12.1% (n=4)	9.8% (n=9)

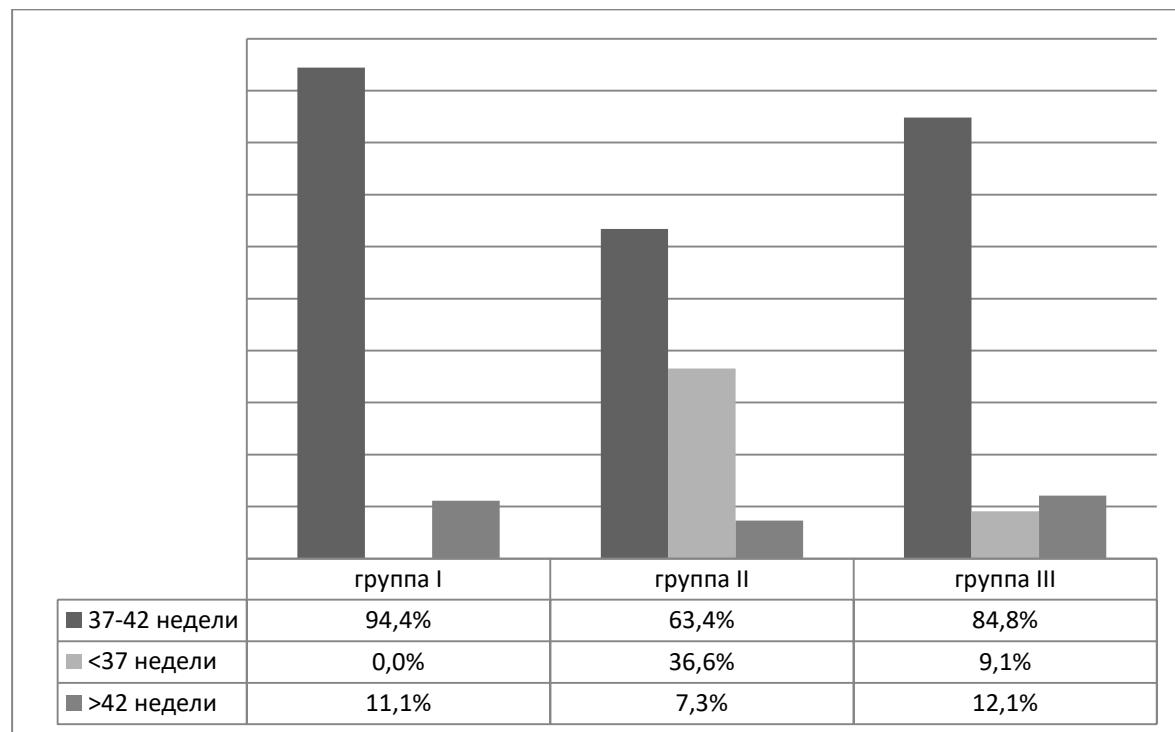


Рисунок 4 – Распределение пациентов в группах по сроку гестационного возраста к рождению

Во всех трех группах наиболее часто отмечались срочные роды, однако в группе детей с грубым моторным и психоневрологическим дефицитом статистически чаще ($p=0.0002$) отмечались роды на сроке ранее 37 недели гестации (преждевременные), а срочные роды (в диапазоне 37-42 недели гестации) отмечались у пациентов с типично протекающей РЭ.

Одним из критериев оценки отягощенного преморбидного неврологического статуса при рождении служила оценка по шкале Апгар.

По данному критерию также статистически отличалась группа детей с выраженным моторными нарушениями и грубым неврологическим дефицитом (рисунок 5, таблица 11).

Критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок

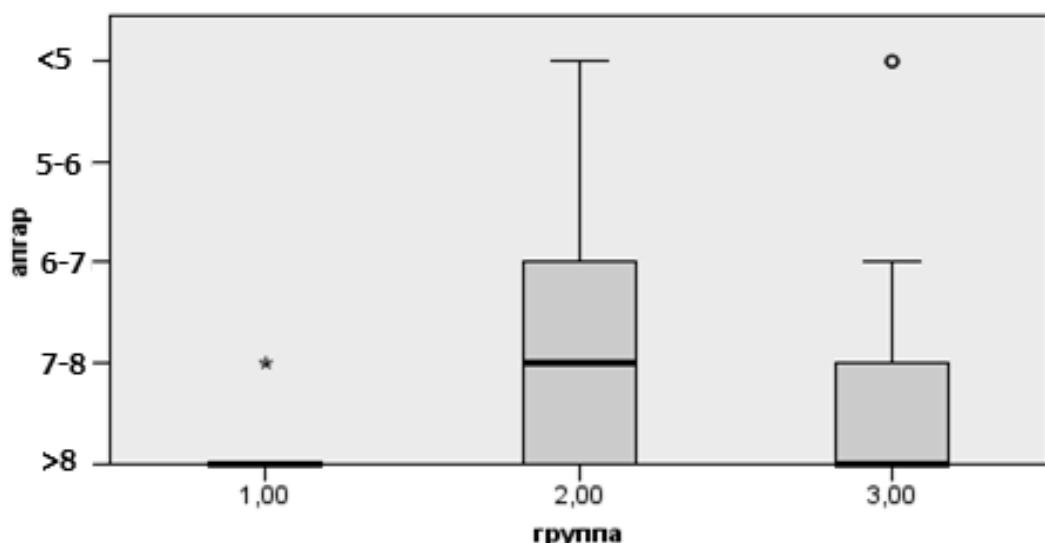


Рисунок 5 – Оценка по шкале Апгар в обследуемых группах

Таблица 11 – Медианная оценка по шкале Апгар в обследуемых группах

Апгар	Группа I	Группа II	Группа III
Оценка по шкале Апгар (Me)	9 (9; 9) баллов	7 (9; 6) баллов	8 (7; 9) баллов
Диапазон	9-9 баллов	4-9 баллов	7-9 баллов

Выявлено, что оценка по шкале Апгар (оценки состояния новорожденного) у детей с роландической эпилепсией была статистически ниже в группе детей с грубыми моторными нарушениями (по сравнению с группами I и III). При этом в группе I (у детей с типичной РЭ без моторного и грубого психоневрологического дефицита) оценка по шкале Апгар в 100% случаев была выше 8 баллов ($Мe=9$ баллов (9; 9 баллов)). В группе II (детей с грубыми моторными нарушениями) оценка по шкале Апгар варьировала в диапазоне от 4 до 9 баллов ($Мe=7$ баллов (9; 6 баллов)). В группе III наиболее часто дети при рождении получали оценку по шкале Апгар выше 8 баллов ($Мe=8$ (7; 9 баллов)).

Полученные данные соответствуют литературным данным и свидетельствуют об отсутствии отягощенного перинатального анамнеза у детей с типичной возрастзависимой эпилепсией.

Однако, равнозначная оценка по шкале Апгар у детей в группе с выраженным моторными нарушениями и в группе детей с незначительными моторными нарушениями, и с речевым дефицитом может свидетельствовать о большем весе в развитии соответствующих нарушений эпилептического процесса, чем гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы.

Одним из показателей зрелости новорожденного к моменту рождения является масса тела ребенка при рождении. Данный показатель фиксировался со слов матери и по данным медицинской документации. Показатели массы тела обследуемых детей представлены в таблице 12 и на рисунке 6.

Таблица 12 – Вес при рождении обследуемых пациентов, в граммах (выделены статистически значимые различия)

Параметр	Группа I	Группа II	Группа III
Количество валидных наблюдений	17	39	26

Продолжение таблицы 12.

Параметр	Группа I	Группа II	Группа III
Средний вес	3362,9412 (ДИ 95% [3115,90÷3609,98])	2685,3846 (ДИ 95%[2391,93÷2978,84]) p=0.002	3164,3846 (ДИ 95%[2805,12÷3523,65])
Мин. вес	2550.0	650.0	920.0
Макс. вес	4100.0	4040.0	4200.0
Ме	3400,0000 (2975; 3800)	2900 грамм (1830; 3500)	3395,000 (2697,5; 3787.50)

Примечание: ДИ – доверительный интервал, Ме - медиана

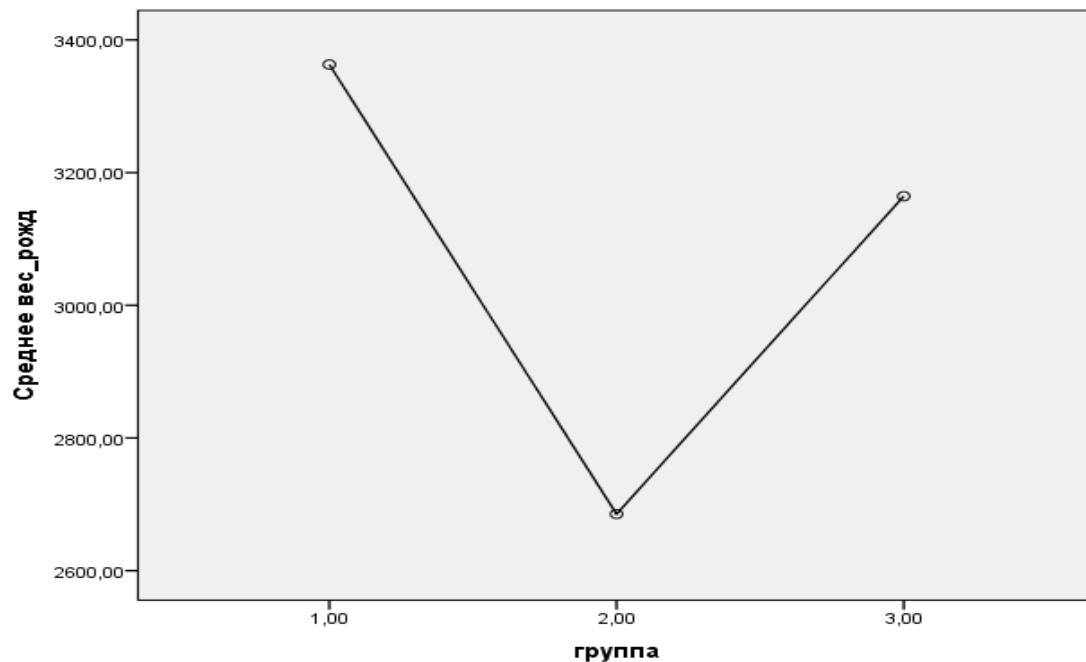


Рисунок 6 – Средний вес при рождении пациентов, в граммах (погруппно)

Показано, что наименьший средний вес при рождении отмечался в группе II (2685,3846 (95%ДИ составляет 2391,93; 2978,84 грамм).

При оценке достоверности (критерий Геймс-Хоуэлла) статистически значимыми оказались различия между группой I и группой II ($p=0.002$). Статистически значимых различий между описываемым параметром между группами I и III, а также между группами II и III выявлено не было.

Такие показатели свидетельствуют о возможности наиболее тяжелого неврологического состояния детей в группе II, учитывая малый вес при рождении и как следствие возможность незрелости нервной системы.

Нейровизуализационные исследования (магнитно-резонансная томография, МРТ, компьютерная томография, КТ) являются важным этапом диагностики эпилептических состояний у детей. Однако, согласие на проведение подобных исследований дали не все законные представители пациентов. По этой причине нейровизуализационные исследования были проведены у 46 пациентов общей выборки, несмотря на наличие данной манипуляции в национальном стандарте обследования больных с эпилепсией.

Основной патологией, описываемой при проведении нейровизуализации являлась диффузная атрофия коры больших полушарий головного мозга.

В группе I патологии при проведении нейровизуализационных исследований выявлено не было ни у одного из 11 обследованных детей. В группе II и в группе III выявлено 18 и 6 (соответственно) пациентов с диффузной атрофией коры больших полушарий головного мозга. Статистически значимыми были отличия группы I от групп II и III (см. таблицу 13).

В группах II и III основной регистрируемой патологией являлась диффузная атрофия коры больших полушарий в 75% и в 46,2% случаев соответственно, однако различия между этими двумя группами были статистически незначимыми ($p>0.05$) (таблица 13).

Таблица 13 – Проведенные нейровизуализационные исследования (МРТ или КТ), выделены статистически значимые различия

Показатель	Группа I	Группа II	Группа III
Количество пациентов	n=18	n=41	n=33
Проведено исследований	n=11	n=22	n=13
Атрофия коры больших полушарий головного мозга	0 (p<0.05)	n=18 (75%)	n=6 (46,2%)

Доказано, что в группе детей с типичной РЭ статистически реже определялись морфологические изменения головного мозга, что подтверждают тезис об отсутствии органического поражения головного мозга у детей с типичной роландической эпилепсией. Дети с грубым моторным дефицитом и дети с превалирующе задержкой развития речи демонстрировали наличие диффузной атрофической патологии головного мозга.

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ДЕБЮТА ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ РОЛАНДИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ

4.1 ОСОБЕННОСТИ ДЕБЮТА ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИХ ВАРИАНТАХ РОЛАНДИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Особенности дебюта эпилептических приступов при любой форме эпилепсии являются важным предиктором установки точного диагноза и как следствие назначения адекватной противоэпилептической терапии. К особенностям дебюта в данном исследовании относили возраст возникновения первого приступа, его продолжительность, серийность (то есть развитие повторных приступов через непродолжительное время после инициального – как правило, в течение тех же суток), приуроченность к уровню бодрствования, возможность самостоятельного прерывания приступа (без необходимости медикаментозного купирования). Также анализировались симиология приступов в дебюте заболевания (до инициального назначения противоэпилептической терапии). Возраст дебюта приступов представлен в таблице 14 и на рисунке 7.

Таблица 14 – Возраст дебюта приступов роландической эпилепсии по группам (в месяцах)

Параметр	Группа I	Группа II	Группа III
Количество наблюдений	18	35	24

Продолжение таблицы 14

Параметр	Группа I	Группа II	Группа III
Средний возраст дебюта (месяцы)	57,38 (ДИ 95% 19.811; 43.081)	40,86 (ДИ 95% 31.75;49.97)	35,63 (ДИ 95% 21.43;49.82)
Мин. возраст	11	1	2
Макс. возраст	156	120	106
Ме возраст	59.5 (36.0; 63,5.)	42.00 (12,00; 51,00)	25,5 (9,5; 63,00 мес.)

Примечание: ДИ – доверительный интервал, Ме - медиана

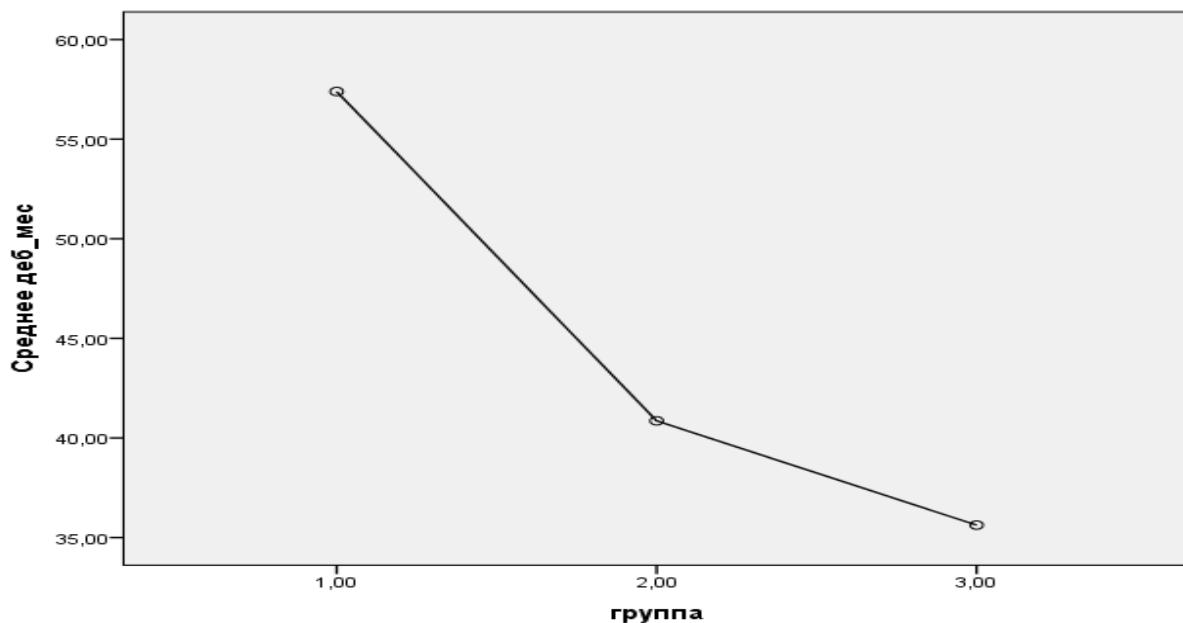


Рисунок 7 – Средний возраст дебюта РЭ в группах.

Выявлено, что в группе I, у детей без грубого моторного и психоречевого дефекта дебют роландических эпилептических приступов статистически чаще встречался в более позднем возрасте (в среднем в 57,38 месяцев при ДИ 95% (19.811; 43.081 месяцев)), чем в группах с грубым психомоторным дефицитом и без такового, но с выраженным нарушением психоречевого развития.

Таким образом, показано, что у детей с типичной роландической эпилепсией первый в жизни роландический приступ как правило развивается позже, чем у детей с грубым моторным дефицитом и чем у детей с развившимися впоследствии нарушением развития речи и психики.

Одним из основополагающих параметров тяжести эпилептического приступа обычно служит его продолжительность.

Длительность приступа эпилепсии в дебюте заболевания распределилась следующим образом (таблица 15, рисунок 8):

Таблица 15 – Средняя продолжительность приступа роландической эпилепсии в группах, в минутах

Параметр	Группа I	Группа II	Группа III
Количество валидных наблюдений	16	33	19
Средняя продолжительность приступа в дебюте (минуты)	22,51 (95% ДИ 1,14 – 43,88)	33,036 (95% ДИ 7,06-59,01)	15,16 (95% ДИ 1,24 и 28,99)

Продолжение таблицы 15

Параметр	Группа I	Группа II	Группа III
Мин. продолжитель- ность	0,20	0,17	0,10
Макс. продолжитель- ность	180	420	120
Ме	14 (5,00; 18,75)	5 (2,00; 25,00)	5 (4,00 – 15,00)

Примечание: ДИ – доверительный интервал, Ме - медиана

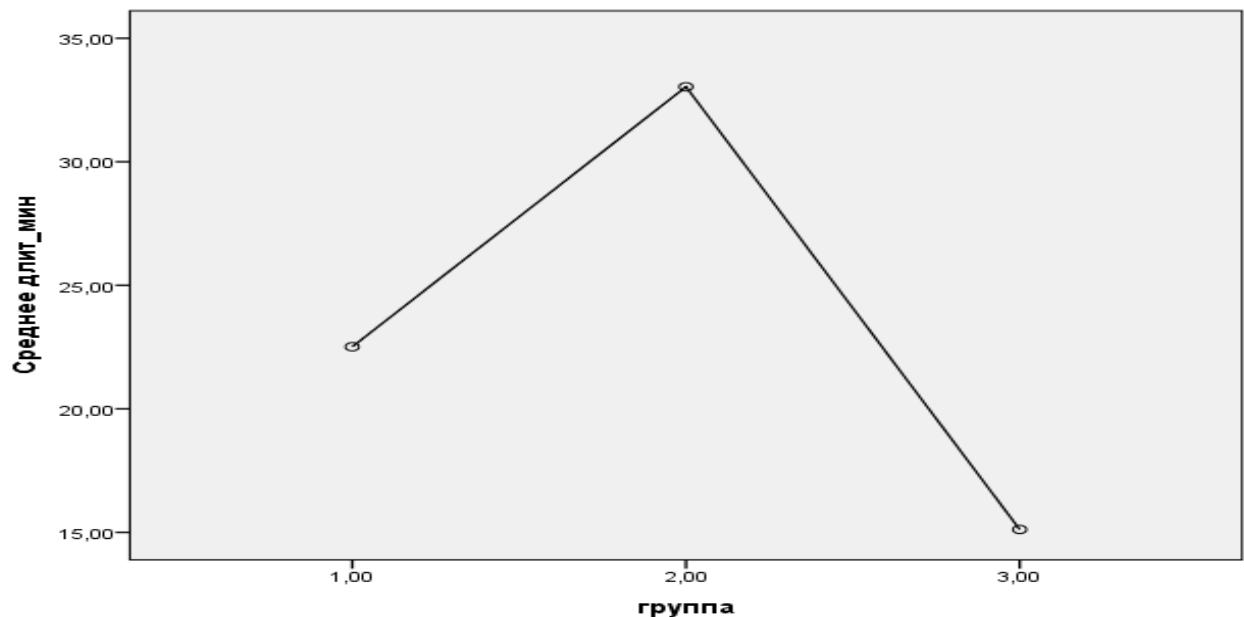


Рисунок 8 – Средняя продолжительность приступа роландической эпилепсии по группам

Результаты анализа продолжительности приступов в дебюте заболевания роландической эпилепсии показали противоречивые результаты.

Наибольшая медианная продолжительность приступов (в противовес литературным данным, (Aicardi, 1986; Мухин К.Ю., 2015)) в дебюте заболевания отмечалась у детей в группе I, с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и в последующем отсутствии грубого психоневрологического дефицита, что, однако, могло быть обусловлено малым объемом выборки. При этом наибольшая средняя продолжительность приступа отмечена в группе детей с грубыми моторными нарушениями, что может объясняться тяжестью изначального поражения нервной системы и ее вегетативного отдела.

При оценке связи между продолжительностью приступа в дебюте заболевания и возрастом дебюта (в общей выборке) выявлена статистически значимая (критерий корреляции Спирмена, ρ , $p=0.014$) двусторонняя корреляция между возрастом дебюта и продолжительностью приступа в дебюте. Корреляцию между длительностью приступа и возрастом дебюта внутри обследуемых групп проследить не удалось в связи с малым объемом выборки.

Таким образом, установлено, что чем в более раннем возрасте регистрировался первый в жизни приступ, тем дольше была его продолжительность, что вероятнее всего обусловлено функциональной незрелостью нервной системы и в частности ее вегетативного отдела.

Показатели моторного развития оценивались по срокам приобретения ключевых моторных и речевых навыков (переворот со спины на живот, присаживание в кроватке, ходьба, появление фразовой речи из минимум двух связанных между собой слов) и оценке своевременности сроков их приобретения согласно Денверскому скрининг тесту развития ребенка до 6 лет [81].

Оценивалось наличие и возраст появления у ребенка навыка переворота со спины на живот (исходя из анамнестических данных и медицинской документации). В общей выборке данный навык появился к моменту включения в

обследование у 76 детей (87,36%). Статистически значимо ($p<0.05$) дети в группе II (27,0%), по сравнению с группами I и III не приобретали данный навык, что, однако, говорит в большей степени о тяжести перинатальных нарушений, чем о тяжести течения РЭ в данной группе пациентов.

Возраст появления ключевых моторных навыков представлен в таблице 16 и на рисунках 9, 10, 11.

Таблица 16 – Появление ключевых моторных навыков у пациентов с РЭ/АРЭ (среднее, в месяцах \pm стандартное отклонение)

Показатель	Группа I	Группа II	Группа III
Переворот со спины на живот	$4,0000 \pm 0,59$	$10,5926 \pm 13,19$	$5,6897 \pm 2,42$
Присел в кроватке	$6,4706 \pm 2,26$	$14,9444 \pm 11,07$	$9,4286 \pm 5,76$
Сделал первые шаги	$13,1176 \pm 2,28$	$40,0833 \pm 20,77$	$20,4815 \pm 14,62$

Выявлено, что в группе I появление навыка самостоятельного переворота со спины на живот в среднем отмечалось в возрасте 4 месяцев жизни (95% ДИ 3.66; 4.34 мес.), что соответствует критериям нормального появления данного навыка (согласно Денверскому скрининг тесту, см. приложение А).

В группе II появление навыка переворота со спины на живот в среднем отмечалось в возрасте 10.5 месяцев (95% ДИ 4.55; 16.63 мес.). В группе III данный навык в среднем появлялся в возрасте 5,6 месяцев (95% ДИ 4.62; 6.75 мес.). В группе II и III средний возраст появления навыка регистрировался с отставанием, хотя статистически значимых различий между группой II и III выявлено не было.

По критерию появления навыка переворота со спины на живот выявлены статистически значимые отличия группы I от группы II ($p=0.039$) и группы III ($p=0.003$), то есть дети в группах II и III приобретали навык переворота со спины на живот статистически позже, чем дети группы I. Такие данные укладывается в понимание доброкачественного течения роландической эпилепсии для группы I.

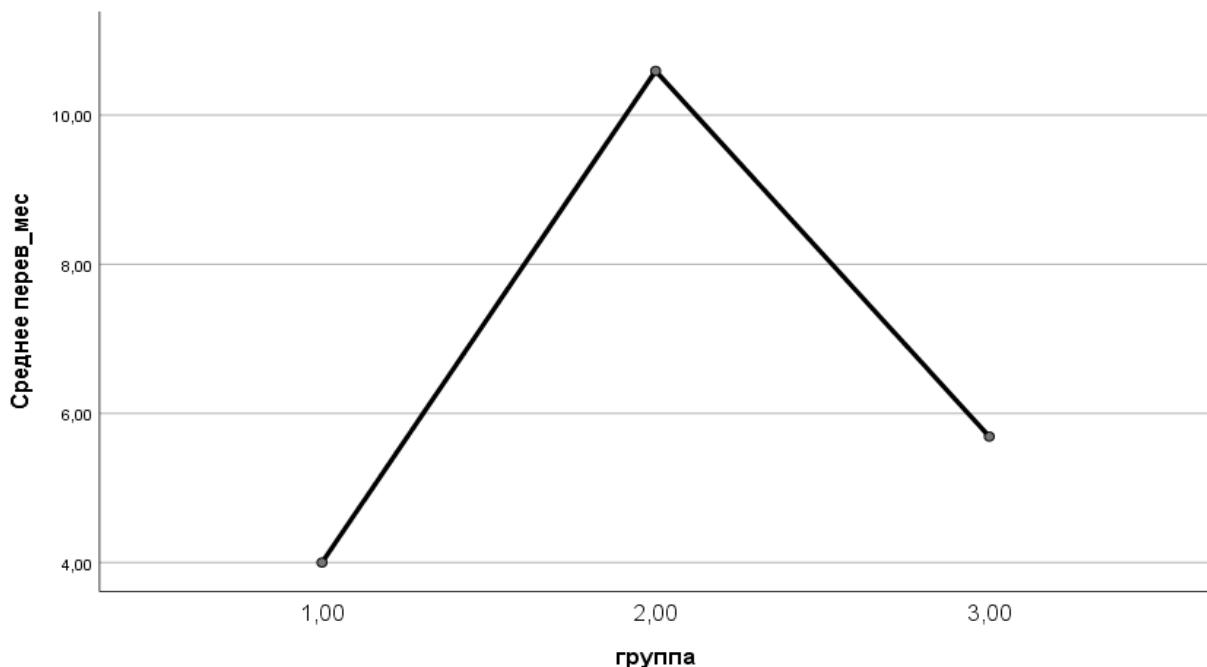


Рисунок 9 – Появление навыка переворота со спины на живот

Навык присаживания из положения лежа в группе I в среднем появлялся в возрасте 6,4 месяца (95% ДИ 5.11; 7.83 месяцев), что соответствует критериям нормального развития согласно Денверскому скрининг тесту.

В группе II средний возраст появления навыка присаживания отмечался в возрасте 15 месяцев (95% ДИ 8.53; 21.36 месяцев), что соответствует грубой задержке моторного развития.

В группе III дети в среднем начинали присаживаться в возрасте 9,4 месяцев (95% ДИ 6.84; 12.01), что соответствует умеренной степени задержки моторного развития (таблица 16, рисунок 10).

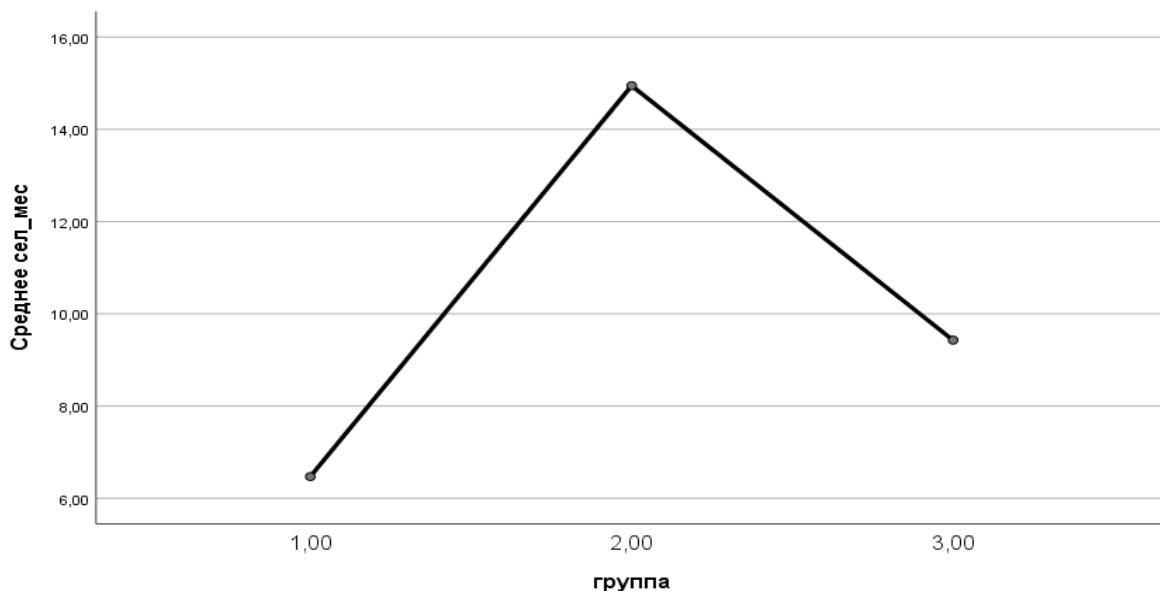


Рисунок 10 – Появление навыка присаживания из положения лежа (в месяцах) по группам.

Дети в группе I начинали присаживаться в кроватке раньше детей в группах II и III, тогда как возраст появления этого навыка между группами детей с грубыми моторными нарушениями и без таковых выражено не различался.

Статистически значимые различия выявлялись по данному критерию между группой I и II, тогда как различий между группой I и III, а также между группами II и III были статистически незначимыми.

Следующим (по возрасту возникновения) анализировался срок появления навыка самостоятельной ходьбы (согласно Денверскому скрининг тесту данный навык в норме появляется в диапазоне 11 – 15 месяцев).

Были получены следующие данные: в группе I средний возраст появления навыка ходьбы отмечался в возрасте 13 месяцев (95% ДИ 11.75; 14.49 мес.), в группе II данный навык в среднем появлялся в возрасте 40 месяцев (95% ДИ 24.53; 55.63 мес.), в группе III – в возрасте 20 месяцев (95% ДИ 13.79; 27.18 мес.) (таблица 16, рисунок 11).

Статистически значимыми были различия между всеми тремя группами ($p<0.05$).

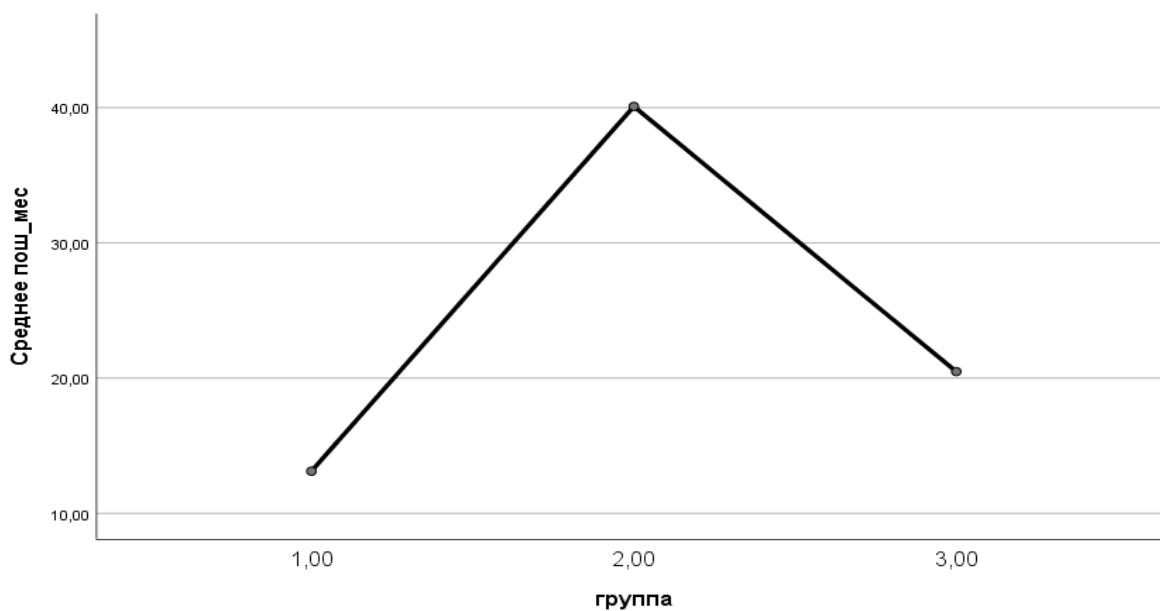


Рисунок 11 – Средний возраст появление навыка самостоятельной ходьбы

Отмечено, что наиболее выраженное отставание в моторном развитии регистрировалось в группе II, при том, что в группе I моторное развитие на первом году жизни соответствовало возрастной норме.

Оценивалось также появление навыка фразовой речи у детей в трех группах. Под фразовой речью понималось целенаправленное произнесение двух и более распознаваемых связанных между собой слов (например, «мама дай», «папа на») (результаты представлены в таблице 17). Согласно Денверскому скрининг тесту оценки развития ребенка появление данного навыка ожидалось у детей в возрасте от 14 до 25 месяцев.

Таблица 17 – Появление навыка фразовой речи у детей с РЭ/АРЭ, в месяцах

Показатель	Группа I	Группа II	Группа III
Фразовая речь, п	17 (94,44%)	12 (30,76%)	19 (59.39%)
Появление фразовой речи	$19,5 \pm 6,15$ (95% ДИ 16.06 – 22,87)	$28,5 \pm 10,63$ (95% ДИ 21.82 – 35.34)	$24,3 \pm 11,12$ (95% ДИ 18.8 – 29.87)
Всего, п	18	39	32

Примечание: ДИ – доверительный интервал

Задержка сроков формирования данного навыка отмечалась в основном в группе II, однако необходимо учитывать тот факт, что к моменту включения в исследование распределение детей, у которых появился навык фразовой речи отличался в группах следующим образом: в группе I фразовая речь появилась у 17 детей из 18 (94,44%), в группе II – у 12 из 39 детей (30.76%), а в группе III – у 19 детей из 32 (59.36%). При этом различия между группами были статистически значимые ($p<0.05$) (сравнительная характеристика сроков появления навыка самостоятельной фразовой речи представлена на рисунке 12).

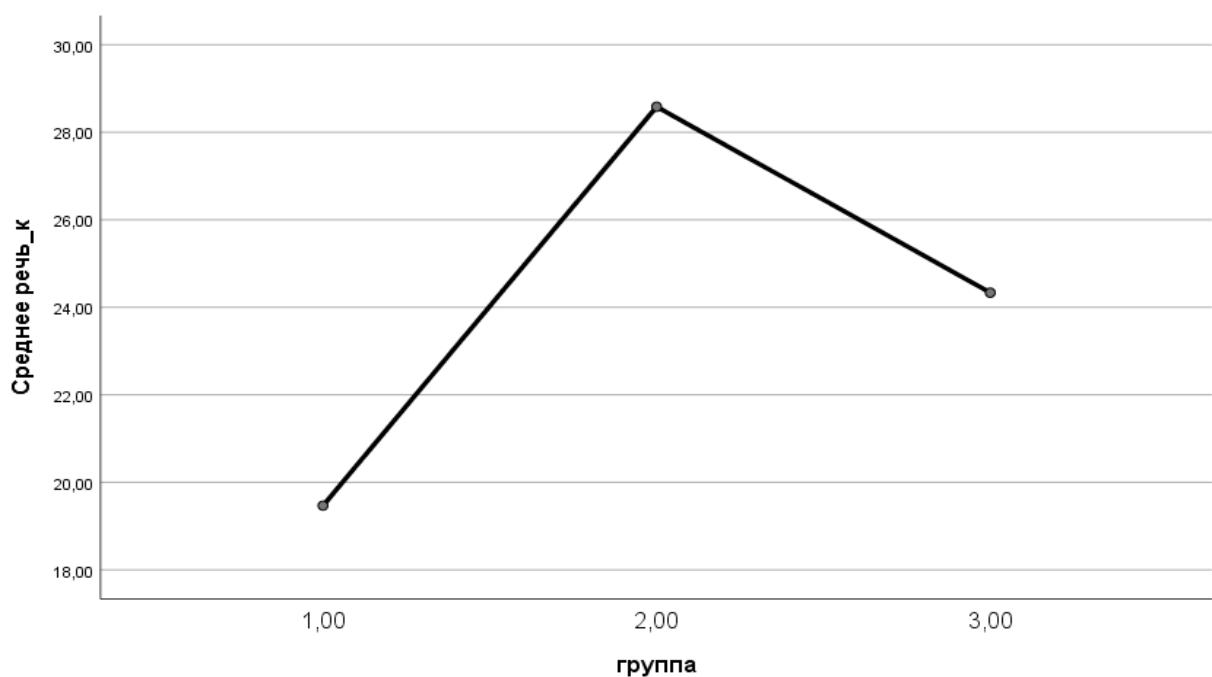


Рисунок 12 - Средний возраст появления навыка фразовой речи у детей с РЭ в группах, различия статистически значимые ($p<0.05$)

Темпы психомоторного развития оценивались согласно Денверскому скрининг тесту нервно-психического развития и были разделены на три градации: дети с нормальными темпами психомоторного развития, дети с задержкой темпов формирования моторных и речевых навыков от трех до шести месяцев и дети с задержкой темпов формирования навыков моторики и речи более чем на шесть месяцев.

По темпам психомоторного развития на первом году жизни все три группы статистически значимо отличались друг от друга ($p<0.05$) (таблица 18).

Таблица 18 – Темпы предречевого и моторного развития у детей с РЭ/АРЭ (выделены значимые различия)

Темп развития	Группа I	Группа II	Группа III
Соответствует возрасту	88,23%	2,4%	28,1%
Задержка темпов от 3 до 6 месяцев	5.88%	50,0% ($p<0.05$)	44,12%
Задержка более 6 месяцев	0%	74,19%	25,8%

Примечание: согласно Денверской шкале развития ребенка

В группе детей с типичной РЭ 88,23% ($n=15$) детей имели нормальные темпы психопредречевого развития, в группе II нормальный темп развития имели только 2,4% детей (1 человек), в группе III нормальные темпы психомоторного развития зафиксированы у 9 детей (28.1%).

Задержка темпов психомоторного развития от 3 до 6 месяцев отмечалась у 5,88% детей первой группы (2 ребенка), 50% детей группы II и у 44.12% детей в группе III (различия статистически значимые, $p<0.05$). Задержка формирования темпов психомоторного развития более чем на 6 месяцев отмечена у 23 детей в группе II (74.19%) и у 8 детей в группе III (25.8%). В группе I подобного типа задержки формирования навыков речи и моторики выявлено не было.

Доказано, что наиболее выраженная степень задержки формирования психомоторных навыков статистически чаще отмечалась в группе II, что говорит о наиболее тяжелом поражении нервной системы детей в этой группе.

Степень адаптации детей к обучению оценивалась по типу обучения в детском дошкольном образовательном учреждении и возможность усвоения

соответствующей программы, на основании чего можно было сделать выводы о компенсации задержки формирования психоречевых навыков.

Детское дошкольное учреждение по массовой программе посещали 16 детей (94,12%) в группе детей с типичной РЭ, 4 детей (13,3%) детей в группе II и 10 детей в группе III (33.3%). По этому критерию статистически значимыми были отличия группы I от групп II и III ($p<0.05$). Распределение пациентов по типам обучения представлено в таблице 19 (выделены статистически значимые различия, $p<0.05$)

Таблица 19 - Данные распределения детей по типам обучения в ДУ (детском учреждении), выделены значимые различия.

Детское учреждение	Группа I	Группа II	Группа III
Всего детей посещали ДУ	17 (94,44%)	17 (41,46%)	21 (65,63%)
Массовое ДУ	16 (94,12%)	4 (23,53%)	10 (47,61%)
ДУ для детей с нарушением речевого развития	0	5 (17,68 %)	5 (23,80%)
ДУ для детей с задержкой психического развития	1 (5,88%)	10 (58,82%)	5 (23,8%)
Снижение успеваемости по соответствующей программе	0	9 (56,25%)	7 (33,3%)
Всего детей, n	18	41	32

Таким образом, в группе детей с типично протекающей РЭ большинство посещавших детское дошкольное/школьное учреждение обучались по массовой программе (94,12%). В группе детей с грубыми моторными нарушениями (группа II) большинство детей посещали детское учреждение по программе для детей с задержкой психического развития, а в группе III распределение по типу обучения было равномерным. Такие данные могут говорить о степени дезадаптации в группах детей с формами роландической эпилепсии, от отсутствия таковой (группа I), через легкие/умеренные нарушения адаптации (группа III) к тяжелым нарушениям адаптации (группа II).

Тип обучения в детском дошкольном/школьном учреждении в целом соответствовал превалирующим нарушениям в группах (рисунок 13).

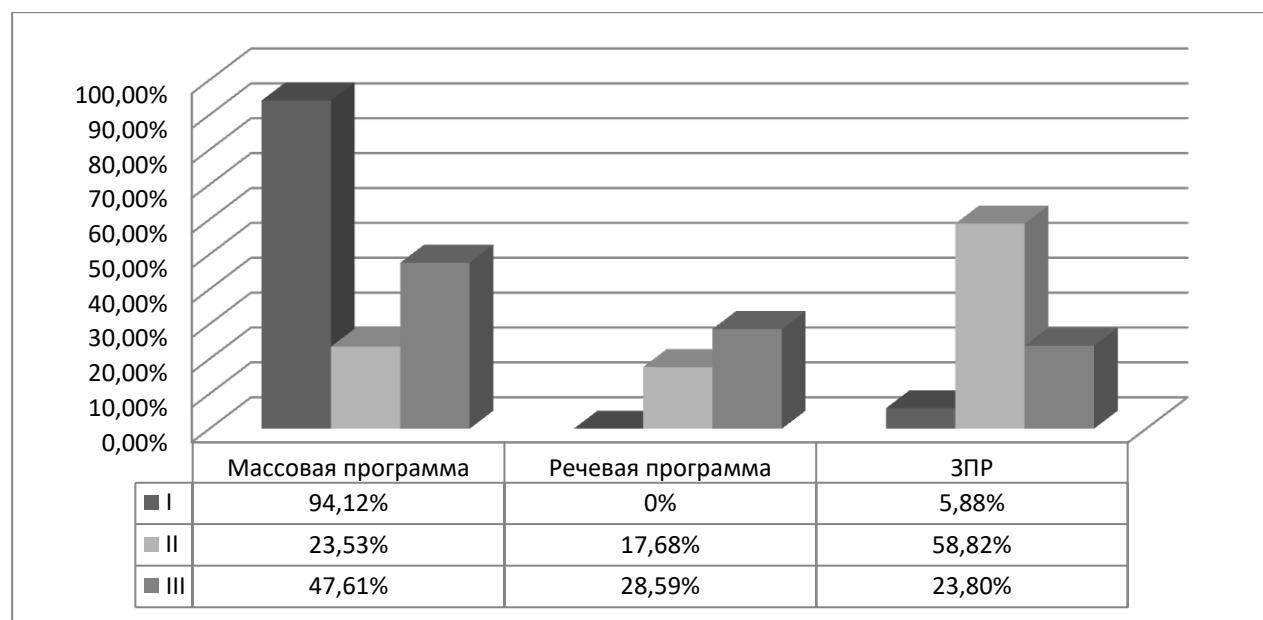


Рисунок 13 – Распределение детей по типу обучения в ДДУ

Полученные показатели перинатального статуса и раннего развития детей с роландической эпилепсией демонстрируют статистически значимые различия между группами детей с различными клинико-энцефалографическими формами эпилепсии. Дети с типичным течением РЭ демонстрируют особенности пренатального статуса близкие к физиологической норме, согласно шкале развития ребенка до 6 лет.

Дети, страдающие атипичной роландической эпилепсией с выраженным нарушением моторного развития (группа II) имеют значимо отягощенный перинатальный анамнез (отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, малый вес при рождении, низкая оценка по шкале Апгар, выраженная задержка темпов психомоторного развития), что статистически значимо отличается от двух других исследуемых групп пациентов ($p<0.05$).

4.2 АНАЛИЗ ХАРАКТЕРИСТИК ПРИСТУПОВ У ДЕТЕЙ С КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ РОЛАНДИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Одним из основополагающих критериев постановки диагноза роландической эпилепсии является наличие характерных приступов с основными симптомами в виде асимметрии лица, гемиклоний, цианоза лица или носогубного треугольника, или генерализованного цианоза, слюнотечения, позывов на рвоту или рвоты, непроизвольной уринации, дефекации, тахикардии, ареста речи и постприступного пареза Тодда. Характерной особенностью роландических эпилептических приступов является отчетливая приуроченность к уровню бодрствования и отсутствие утраты сознания во время приступа.

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

К общемозговым симптомам отнесена связь приступов с уровнем бодрствования (в частности связь возникновения приступа со сном) и уровень угнетения сознания при наличии такового.

К моторным симптомам отнесены асимметрия лицевой мускулатуры (сглаженность носогубной складки с одной стороны, искаженное лицо) и

клонические подергивания конечностей (как правило, с одной стороны), а также постприступный парез.

К вегетативным симптомам отнесены цианоз губ, носогубного треугольника, лица и генерализованный цианоз, гиперсаливация, непроизвольное неудерживание мочи или кала (уринация/дефекация), рвота, позывы на рвоту, а также арест речи в приступе. Распределение симптомологии приступа представлено в таблице 20.

Таблица 20 – Основные регистрируемые симптомы роландического приступа в дебюте заболевания

Симптом	Группа I	Группа II	Группа III	всего
Моторные и общемозговые симптомы				
Связь с уровнем бодрствования/сна	16 (88,9%)	29 (90,6%)	22 (91,7%)	67 (90,5%)
Угнетение сознания	2 (11.8%)	9 (27,3%)	5 (23.8%)	16 (22,5%)
Асимметрия лица	16 (94,1%)	27 (79,4%)	18 (78,3%)	61 (82,4%)
Клонии конечностей	6 (35,3%)	15 (44,1%)	9 (39,1%)	30 (40,5%)
Постприступный парез Тодда	0	1 (3,8%)	0	1 (1,5%)
Вегетативные симптомы				
Цианоз губ	10 (62,5%)	17 (54,8%)	14 (58,3%)	41 (57,7%)
Цианоз носогубного треугольника	9 (52,9%)	14 (43,8%)	9 (37,5%)	32 (43,8%)
Цианоз лица	4 (23,5%)	6 (18,8%)	6 (27,3%)	16 (22,5%)

Продолжение таблицы 20.

Симптом	Группа I	Группа II	Группа III	Всего
Генерализованный цианоз	0	2 (6,3%)	3 (13,6%)	5 (7,0%)
Гиперсаливация	13 (76,5%)	18 (52,9%)	14 (56,0%)	45 (59,2%)
Уринация	5 (2,4%)	7 (20,0%)	3 (12%)	15 (19,5%)
Дефекация	0	2 (5,7%)	1 (4,2%)	3 (4,1%)
Рвота	5 (29,4%)	8 (23,5%)	8 (32,0%)	21 (27,6%)
Позывы на рвоту	10 (58,8%)	19 (54,3%)	18 (75,0%)	47 (61,8%)
тахикардия	5 (35.7%)	6 (28,6%)	2 (18,2%)	13 (28,3%)
Арест речи	8 (47,1%)	5 (33,3%)	4 (26,7%)	17 (36,2%)

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

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

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в частоте симптомов приступа между обследуемыми группами (тест Крускала-Уоллеса, $p>0.05$), распределение симптомов было различным во всех трех группах.

В группе I (у детей с сохранным моторным и психоэмоциональным статусом) наиболее часто отмечалась асимметрия лица (94,1%), у детей в группе II и группе III (дети с грубым моторным дефицитом и дети с преимущественным

нарушением развития речи соответственно), наиболее часто регистрировалась связь приступа с уровнем бодрствования (90,6% и 91,7%) (таблица 21).

Таблица 21 - Наиболее частый симптом приступа, погруппно

Группа	Группа I	Группа II	Группа III
Симптом	Асимметрия лица (94,1%)	Связь с уровнем бодрствования (90,6%)	Связь с уровнем бодрствования (91,7%)

Распределение симптомов приступа среди обследуемых групп пациентов представлено на рисунке 14

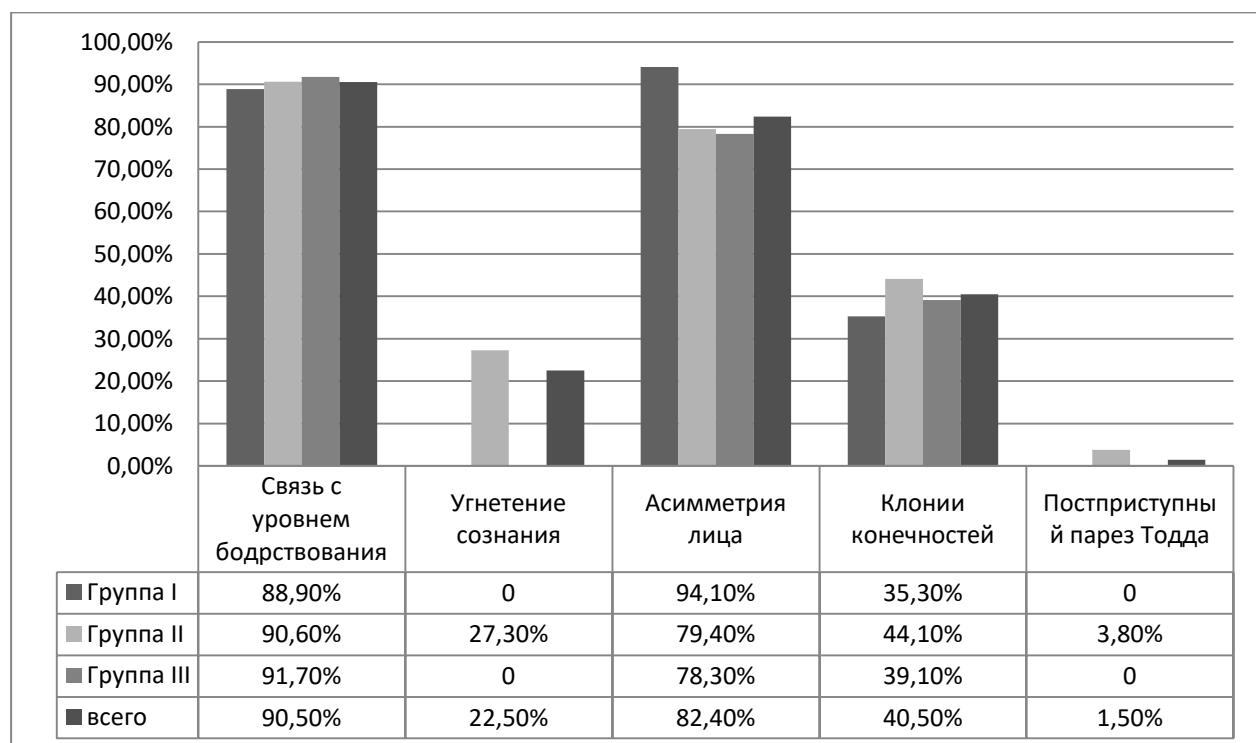


Рисунок 14 – Распределение моторных и общемозговых симптомов по группам детей с РЭ

Наиболее частым симптомом вовлеченности вегетативной нервной системы являлись позывы на рвоту (61,8%), гиперсаливация (59,2%) и цианоз губ (57,7%).

Распределение вегетативных симптомов роландического приступа по группам представлено на рисунке 15.

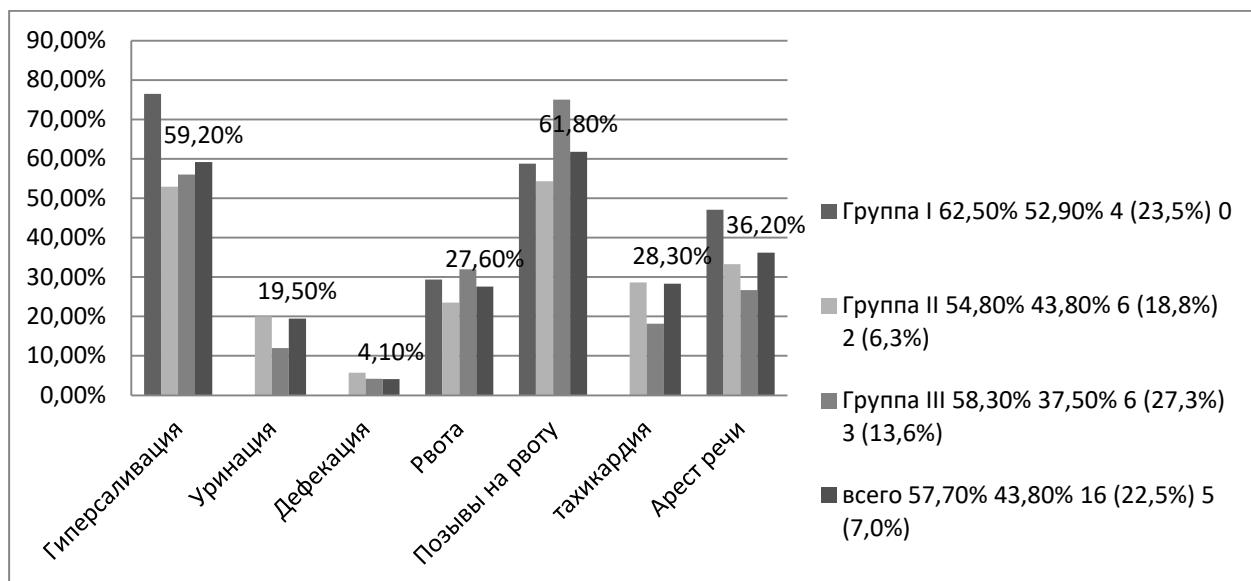


Рисунок 15 – распределение основных вегетативных симптомов по группам РЭ

Отсутствие статистически значимых различий в семиологии приступа между обследуемыми группами ($p>0,05$) говорит об одинаковом течении роландического приступа в группах пациентов с различным клиническим течением роландической эпилепсии.

При анализе корреляции между возрастом дебюта и семиологией приступа в дебюте заболевания выявлены определенные закономерности.

В рамках исследования проводилась оценка связи между возрастом дебюта и отдельными симптомами течения приступа роландической эпилепсии, что отражено в таблице 23.

Степень корреляции оценивалась по шкале Чеддока (в градации от слабой до очень высокой) (таблица 22).

Таблица 22 – Шкала силы корреляционной зависимости Чеддока

Теснота связи	Значение коэффициента корреляции
Слабая	0,1 – 0,3
Умеренная	0,3 – 0,5
Заметная	0,5 – 0,7
Высокая	0,7 – 0,9
Очень высокая	0,9 – 1,0

Таблица 23 – Связь возраста дебюта РЭ с семиологией приступа (в общей выборке), выделены статистически значимые показатели

Симптом	Коэффициент корреляции Спирмена (ρ)	Значимость (p)	Возраст ребенка при выявлении (средний, месяцы)	Количество пациентов
Связь с уровнем бодрствования	0,02	0,39	42,8	67
Угнетение сознания	-0,08	0,31	42,16	55
Асимметрия лица	0,33	0,005	45,81	60
Клонии конечностей	0,09	0,29	44,72	29
Цианоз губ	0,35	0,004	50,4	40
Цианоз носогубного треугольника	0,28	0,02	49,9	31
Цианоз лица	0,15	0,17	49,0	15

Продолжение таблицы 23

Симптом	Коэффициент корреляции Спирмена (ρ)	Значимость (p)	Возраст ребенка при выявлении (средний, месяцы)	Количество пациентов
Генерализованный цианоз	-0,16	0,15	22,75	4
Гиперсаливация	0,35	0,002	48,86	45
Уринация	0,11	0,2	47,86	15
Дефекация	0,08	0,3	52,33	3
Рвота	0,02	0,38	42,33	21
Позывы на рвоту	0,37	0,001	50,02	46
Тахикардия	0,17	0,19	48,92	13
Арест речи	0,12	0,28	50,11	17

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

Наиболее отчетливая корреляция определялась между возрастом появления приступов и позывами на рвоту ($\rho=0.37$, $p=0.001$), что расценивается как умеренная корреляция. Корреляция между возрастом начала и такими симптомами как «цианоз губ» и «гиперсаливация» также расценивалась как умеренная ($\rho=0.35$, $p=0.004$ и 0.002 соответственно).

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

Проводилась оценка корреляции между возрастом дебюта заболевания и отдельными симптомами приступа внутри обследуемых групп (таблица 24, 25).

Таблица 24 – Корреляция между возрастом дебюта РЭ и основными симптомами в группе I (выделены статистически значимые данные)

Симптом	Коэффициент корреляции Спирмена (ρ)	Достоверность (p)
Связь со сном	-0,112	0,668
Угнетение сознания	0,082	0,761
Асимметрия лица	-0,254	0,343
Клонии конечностей	-0,056	0,836
Цианоз губ	-0,047	0,867
Цианоз носогубного треугольника	0,014	0,960
Цианоз лица	0,126	0,642
Генерализованный цианоз	Не встречался	---
Гиперсаливация	-0,437	0,091
Уринация	-0,397	0,128
Дефекация	Не встречалась	---
Рвота	-0,103	0,704
Позывы на рвоту	-0,563	0,023
Тахикардия	0,202	0,508
Арест речи	0,193	0,457

В группе детей с типичным течением РЭ единственным симптомом, для которого была выявлена корреляционная связь (отрицательная) с возрастом дебюта, был симптом позывов на рвоту. Эта связь была определена по шкале Чеддока как заметная.

Таким образом, для детей с типичной РЭ более ранний возраст начала приступов связан с более частой встречаемостью такого симптома как позывы на рвоту. В группе II картина отчетливую корреляцию между возрастом дебюта с отдельными симптомами приступа определить не удалось, что может быть обусловлено недостаточным объемом выборки.

В группе III была обнаружена отчетливая корреляция между возрастом дебюта и следующими симптомами приступа (таблица 25).

Таблица 25 – Корреляция между возрастом дебюта РЭ и основными симптомами в группе III (выделены статистически значимые данные)

Симптом	Коэффициент корреляции Спирмена (ρ)	Достоверность (p)
Связь со сном	0,091	0,747
Угнетение сознания	-0,401	0,174
Асимметрия лица	-0,558	0,038
Клонии конечностей	-0,197	0,499
Цианоз губ	-0,631	0,012
Цианоз носогубного треугольника	-0,556	0,039
Цианоз лица	-0,445	0,127
Генерализованный цианоз	0,386	0,193
Гиперсаливация	-0,079	0,780
Уринация	0,182	0,517
Дефекация	---	---

Рвота	0,049	0,089
Позывы на рвоту	-0,471	0,089
Тахикардия	-0,252	0,547
Арест речи	-0,454	0,089

Доказано, что статистически значимая корреляция между возрастом дебюта в группе детей с роландической эпилепсией и нарушением речевого развития отмечается со следующими симптомами приступа (в порядке уменьшения силы связи): цианоз губ, асимметрия лица и цианоз носогубного треугольника. Корреляция во всех случаях расценивается как заметная по шкале Чеддока (таблица 22).

Несмотря на выраженные различия в клиническом течении заболевания (акушерско-гинекологический анамнез, возраст появления ключевых моторных и речевых навыков, темпы моторного и психопредречевого, речевого развития, тип обучения в детском дошкольном или школьном учреждении, наличие патологии при проведении нейровизуализационных исследований) между исследуемыми группами, различия в семиологии приступов у детей всех групп статистически не отличалась между собой.

Согласно полученным данным, наиболее часто встречаются симптомами приступа при роландической эпилепсии являются асимметрия лица для детей с типичным течением роландической эпилепсии и связь с уровнем бодрствования для детей с атипичной роландической эпилепсией (группы II и III).

Доказана отчетливая зависимость семиологии приступа РЭ от возраста дебюта заболевания.

При попытке выявить корреляцию между продолжительностью приступа в дебюте заболевания и его семиологией, таковой взаимосвязи выявлено не было.

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

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ ПРИСТУПОВ

Клинический пример 1. Пациент с типичной роландической эпилепсией (описание приступа)

М.З., девочка, возраст при обращении 10 лет. Диагноз: возрастзависимая эпилепсия детства с центротемпоральными спайками в ЭЭГ (типичная роландическая эпилепсия).

Первый приступ в возрасте 54 месяцев (4 года 6 месяцев) в виде редких (единичных), одиночных эпизодов нарушения самочувствия, развивающихся при отхождении к ночному сну, в виде внезапно возникающей асимметрии лица, цианоза носогубного треугольника, обильной уринации, невозможности отвечать на вопросы родителей в это время (ареста речи). Длительность эпизодов до 13 минут.

Из анамнеза известно, что ребенок от первой, физиологически протекавшей беременности, первых самостоятельных родов в срок. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов, психомоторное развитие соответствует возрастным нормативам (перевернулась в возрасте 4 месяцев, присела в кроватке в 7 месяцев, встала в возрасте 12 месяцев, самостоятельно пошла в 14 месяцев. Фразовая речь с возраста 16 месяцев).

Клинический пример 2. Пациент с атипичной роландической эпилепсией и нарушением развития моторики, (описание приступа)

Б.В., мальчик, возраст 138 месяцев (11 лет 6 месяцев). Диагноз перинатальное резидуально-органическое поражение ЦНС, гипоксического генеза. Синдромокомплекс ДЦП, смешанная форма. GMFCS III. Атипичная возрастзависимая эпилепсия (DEE-SWAS, developmental epileptic encephalopathy with spike-waves activation in sleep).

Жалобы на редкие приступы (до 1 в 1-2 месяца) в виде коротких (до 5 минут) стереотипных эпизодов в виде асимметрии лица, цианоза губ и носогубного треугольника, гиперсаливации, рвотных позывов, тахикардии. Первый приступ в жизни в возрасте 10 лет. Из анамнеза известно, что ребенок от 2, физиологически протекавшей беременности. Роды срочные, вес при рождении 3100 грамм. Оценка по шкале Апгар 6/6 баллов. С рождения состояние тяжелое, проводилась ИВЛ в течение 2 суток. Рост и развитие с задержкой формирования моторных навыков (перевернулся со спины на живот в возрасте 12 месяцев, сел в возрасте 48 месяцев, пошел в 60 месяцев. Речи к моменту обращения нет).

Клинический пример 3. Пациент с АРЭ и нарушением развития речи (описание приступа)

В.Р., мальчик, возраст на момент обращения 66 месяцев (5 лет 6 месяцев), диагноз: отставание в психомоторном развитии. Атипичная возраст зависимая эпилепсия (DEE-SWAS, developmental epileptic encephalopathy with spike-waves activation in sleep). Приступы с возраста 84 месяцев (7 лет) в виде коротких (до 7 минут) эпизодов нарушения самочувствия на фоне снижения уровня бодрствования (отхождения ко сну), сопровождающихся асимметрией лицевой мускулатуры, клоническим подергиванием конечностей с одной стороны тела, цианозом губ, носогубного треугольника и лица, обильной саливацией, тахикардией и позывами на рвоту.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ДИНАМИЧЕСКОГО НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОГРАФИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ РОЛАНДИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Исследование биоэлектрической активности коры больших полушарий головного мозга оценивалась посредством проведения нейрофизиологического обследования всех пациентов в динамике не менее трех раз за время наблюдения. Проводилась продолженное электроэнцефалографическое обследование с записью ночного сна у всех включенных в исследование пациентов. Запись проводилась в амбулаторных условиях с нахождением пациента в домашних условиях с помощью электроэнцефалографа-анализатора «Энцефалан-ЭЭГР 19/26» производства ООО НПКФ Медиком-МТД, Таганрог, Российская Федерация.

Первое исследование проводилась на момент включения пациента в исследование (основное исследование, ЭЭГ_1), затем через 3-6 месяцев (первая контрольная точка, ЭЭГ_2) и через 6-12 месяцев (вторая контрольная точка, ЭЭГ_3).

Оценивалось наличие комплексов роландических спайков, их локализация, амплитуда, распространенность. Отдельно оценивалось наличие паттерна продолженной пик-волновой активности во время сна, в том числе в динамике при проведении контрольных ЭЭГМ.

У всех пациентов, включенных в исследование в электроэнцефалограмме выявлялись характерные нарушения по типу РС различной локализации и амплитуды.

При анализе электроэнцефалограмм оценивались также локализационные характеристики выявляемых комплексов РС.

Учитывая изначальную невозможность оценки доминирующего полушария у пациентов II и III групп в связи с затрудненным контактом с пациентом и, зачастую, выраженными моторными нарушениями, и как следствие привязки локализации комплексов в конкретном полушарии к этому критерию, латерализация комплексов не учитывалась в исследовании.

На первом этапе (при проведении первого ЭЭГМ) получены следующие данные.

Сгруппированность (два и более подряд комплекса РС без фоновой активности между ними) комплексов роландических спайков при проведении первого ЭЭГ мониторинга ночного сна выявлена у 68,1% пациентов (таблица 26).

Таблица 26 – Сгруппированность комплексов РС на этапе 1 (ЭЭГ_1)

Этап 1	Группа I	Группа II	Группа III	всего
Сгруппированность комплексов РС	9 (50%)	32 (78.0%)	21 (65.6%)	62 (68.1%)

Показано, что в группе I у 9 пациентов (50.0%) регистрировались сгруппированные (более 1 комплекса подряд без фоновой активности между ними) комплексы «пик-медленная волна» по морфологии идентичные РС, в группе II сгруппированность комплексов отмечалась у 32 (78.0%) пациентов и в группе III данный параметр был положительным у 21 (65,6%) пациента.

При оценке значимости данные различия были статистически незначимыми ($p>0.05$) на данном этапе.

При проведении контрольного ЭЭГ мониторинга характеристики сгруппированности изменились следующим образом: в группе I сгруппированность комплексов ДЭПД сохранялась у 7 пациентов (43,8%), в группе II у 18 пациентов (45,0%), и в группе III у 15 пациентов (53,6%), таблица 27.

Таблица 27 – Сгруппированность комплексов РС на этапе 2 (ЭЭГ_2)

Этап 2	Группа I	Группа II	Группа III	всего
Сгруппированность комплексов РС	7 (43,8%)	18 (45,0%)	15 (53,6%)	40 (47,6%)

При проведении третьего контрольного ЭЭГМ количество пациентов с выявляемыми сгруппированными комплексами ДЭПД изменилось следующим образом: в группе I сгруппированность регистрировалась у 2 пациентов (18,2%), в группе II у 6 пациентов (20,7%) и в группе III у 5 пациентов (33,3%), таблица 28.

Таблица 28 – Сгруппированность комплексов РС на этапе 3 (ЭЭГ_3)

Этап 3	Группа I	Группа II	Группа III	всего
Сгруппированность комплексов РС	2 (18,2%)	6 (20,7%)	5 (33,3%)	13 (23,6%)

Показано, что количество пациентов с выявляемой сгруппированностью комплексов роландических спайков снижалось в динамике во всех трех группах и в общей выборке, хотя на каждом этапе по отдельности статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p>0.05$).

На следующем этапе анализа данных оценивалась значимость электроэнцефалографической динамики изменения показателя сгруппированности комплексов по группам, то есть появления, увеличения или нивелирования этого показателя при проведении контрольной ЭЭГ.

Выявлена статистически значимая динамика в виде уменьшения сгруппированности в группе II (у детей с выраженным нарушением формирования моторных навыков и с ДЦП).

Таким образом у детей с грубыми моторными нарушениями статистически значимо ($p<0.001$) уменьшается сгруппированность комплексов «пик-медленная волна» при РЭ на протяжении наблюдения (рисунок 16).

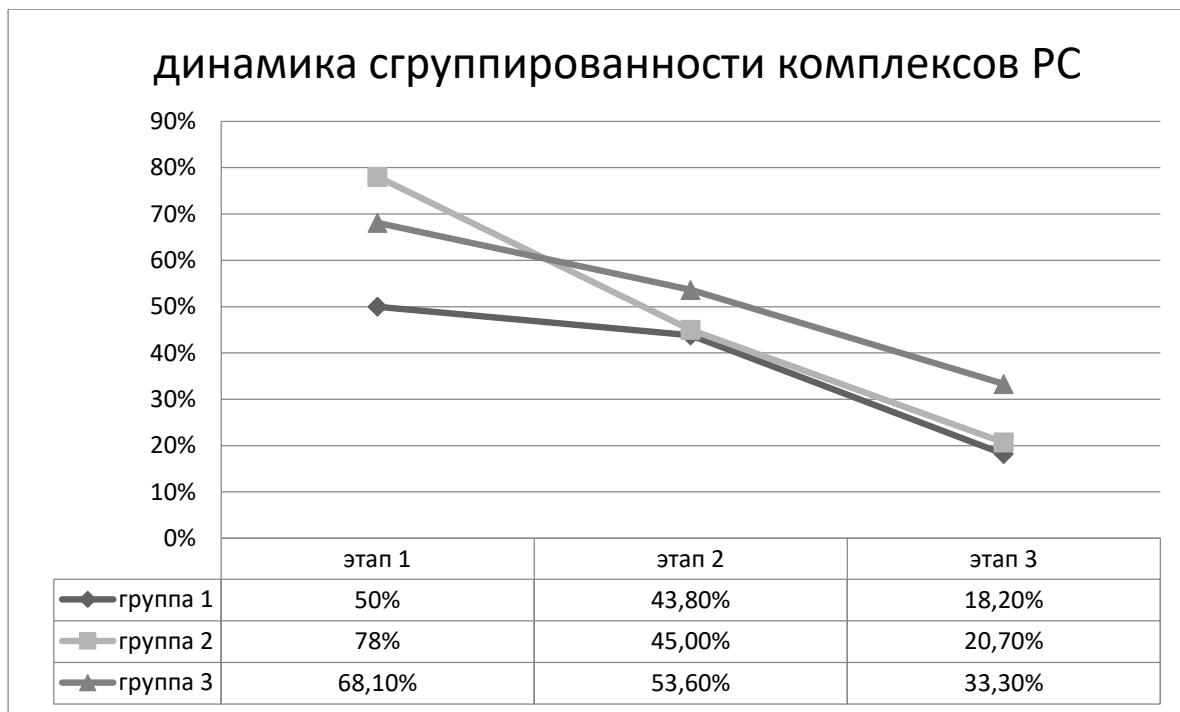


Рисунок 16 - Динамика регистрации сгруппированных комплексов РС по группам

Динамика в группе II между этапом 1 и этапом 2 ($p<0.001$, критерий Мак-Нимара), этапом 2 и этапом 3 ($p=0.012$, критерий Мак-Нимара) и между этапом 1 и этапом 3 ($p<0.001$, критерий Мак-Нимара), в отличие от группы I и группы III была статистически значимой, несмотря на снижение сгруппированности во всех трех группах.

Таким образом, доказано, что наиболее выраженная динамика уменьшения сгруппированности комплексов РС отмечается у пациентов с выраженным моторными нарушениями и атипичной роландической эпилепсией ($p<0.001$).

Динамика по показателю сгруппированности РС в группах детей с типичной РЭ и детей с АРЭ и незначительными моторными нарушениями была статистически незначима.

Локализационные характеристики комплексов РС оценивались в стандартном биполярном монтаже «double banana». Выделялась лобно-височная локализация, теменная и затылочная локализации, в последующем оценивалась динамика изменения локализации комплексов над корой больших полушарий головного мозга.

На первом этапе лобно-височная локализация «роландических спайков» регистрировалась у 83 пациентов общей выборки (91,2%).

Распределение на первом этапе по группам было следующим (таблица 29): в группе I лобно-височная локализация РС отмечалась у 17 пациентов (94,4%), в группе II у 35 (85,4%) и в группе III у 31 (96,6%).

Таблица 29 – Регистрация РС лобно-височной локализации на этапе 1 (первый ЭЭГМ), $p>0.05$

Этап 1	Группа I	Группа II	Группа III	всего
Лобно-височная локализация	17 (94,4%)	35 (85,4%)	31 (96,6%)	83 (91,2%)

Различия между группами были статистически незначимыми ($p>0.05$).

На втором этапе лобно-височная локализация регистрировалась у 15 пациентов группы I (93,8%), у 38 (95%) пациентов группы II и у 23 (82,1%) пациентов группы III (таблица 30).

Таблица 30 – Регистрация РС лобно-височной локализации на этапе 2 (второй ЭЭГМ), $p>0.05$

Этап 2	Группа I	Группа II	Группа III	всего
Лобно-височная локализация	15 (93,8%)	38 (95%)	23 (82,1%)	76 (90,5%)

Различия между группами на втором этапе были статистически незначимыми ($p>0.05$).

На третьем этапе лобно-височная локализация РС отмечена у 49 пациентов общей выборки (89,1%) (таблица 31).

Из них 11 (100%) в группе I, 26 (89,7%) в группе II и 12 (80,0%) в группе III. Различия между группами по данному критерию были статистически незначимыми.

Таблица 31 – Регистрация РС лобно-височной локализации на этапе 3 (третий ЭЭГМ), $p>0.05$

Этап 3	Группа I	Группа II	Группа III	всего
Лобно-височная локализация	11 (100%)	26 (89,7%)	12 (80,0%)	49 (89,1%)

При оценке динамики по критерию Мак-Нимара, динамика изменения локализационных характеристик при регистрации ДЭПД в лобно-височной области не была статистически значимой ни для одной из групп пациентов (рисунок 17).

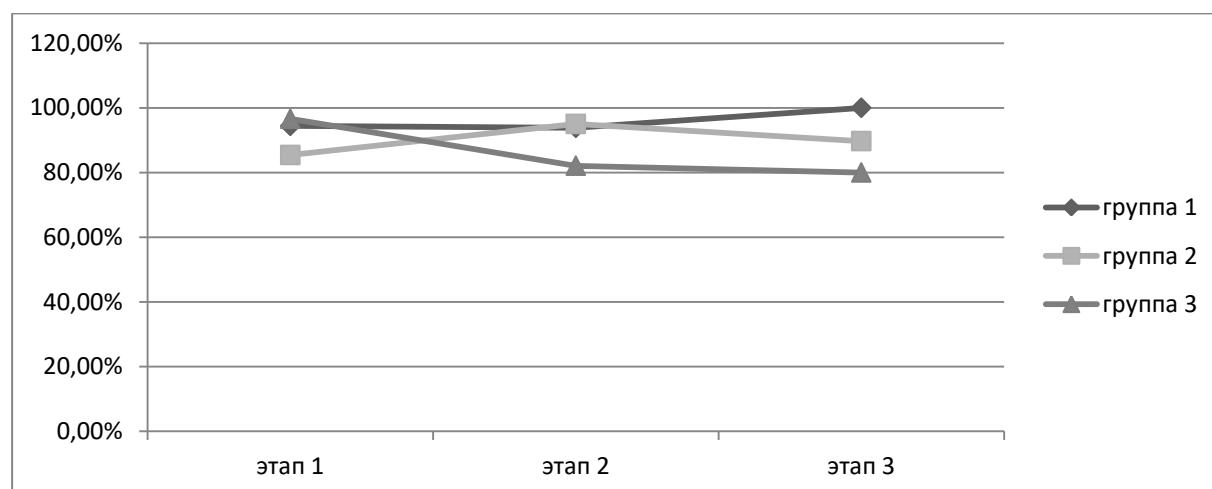


Рисунок 17 – Изменение количества пациентов с лобно-височной локализацией РС в динамике

Локализация РС в теменной области на первом этапе регистрировалась у 39 пациентов (42,9%) общей выборки (таблица 32).

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

Таблица 32 – Распределение пациентов с теменной локализацией РС на этапе 1 (выделены статистически значимые различия)

Этап 1	Группа I	Группа II	Группа III	всего
Теменная локализация	4 (22,2%)	23 (56,1%) p=0.036	12 (37,5%)	39 (42,9%)

На этапе 2 (таблица 33) РС теменной локализации сохранялось у 2 пациентов первой группы (12,5%), 20 пациентов группы II (50,0%) и у 11 пациентов третьей группы (39,3%).

Таблица 33 – Распределение пациентов с теменной локализацией РС на втором этапе (выделены статистически значимые различия).

Этап 2	Группа I	Группа II	Группа III	всего
Теменная локализация	2 (12.5%)	20 (50.0%) p=0.023	11 (39.3%)	33 (39.3%)

На данном этапе наблюдения наибольшее количество пациентов с теменной локализацией также отмечалось в группе II ($p=0.023$)

При проведении третьей контрольной ЭЭГ (таблица 34) различия между всеми группами нивелировались.

В группе I разряды в теменной области регистрировались в 1 случае (9,1%), в группе II в 4 случаях (13,8%) и в 3 случаях у пациентов группы III (20,0%).

Таблица 34 – Распределение пациентов с теменной локализацией РС на Этапе 3

Этап 3	Группа I	Группа II	Группа III	всего
Теменная локализация	1 (9,1%)	4 (13,8%)	3 (20,0%)	8 (14,5%)

По критерию Мак-Нимара выявлена статистически значимая динамика изменения параметра в группе II между этапами 1 и 3 ($p=0.013$) и этапами 2 и 3 ($p=0.007$) (рисунок 18).

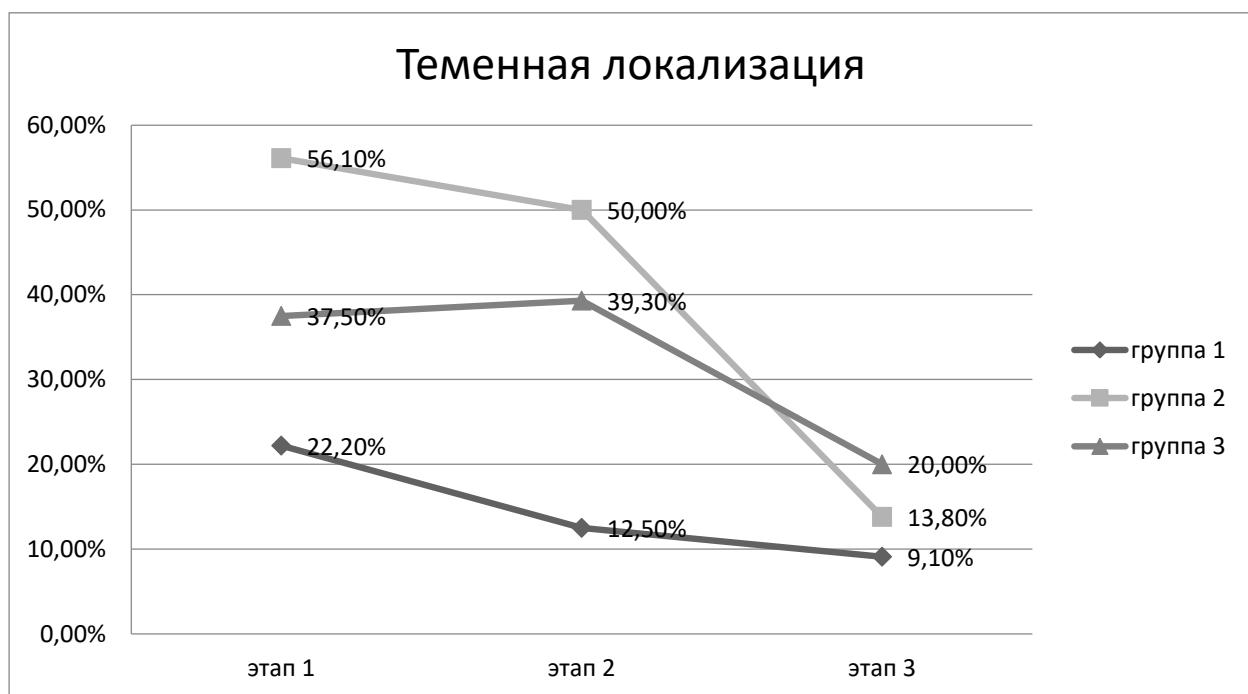


Рисунок 18 - Динамика РС теменной локализации

Локализация комплексов РС в затылочной области (независимо от латерализации) на первом этапе исследования регистрировались у 25 пациентов (27,5%) общей выборки (таблица 35).

На первом этапе исследования в группе I затылочные комплексы регистрировались у 2 пациентов (11,1%), в группе II у 17 пациентов (41,5%) и в группе III у 6 пациентов (18,8%).

Таблица 35 – Распределение пациентов с затылочной локализацией РС на Этапе 1.

Этап 1	Группа I	Группа II	Группа III	всего
Затылочная локализация	2 (11,1%)	17 (41,5%)	6 (18,8%)	25 (27,5%)

Различия были выявлены на уровне тенденций (при асимптотической значимости $p=0,019$), однако, между какими группами были различия, выявить статистическими методами не удалось.

На втором этапе затылочные комплексы РС сохранялись у 16 пациентов (19,0%). В группе I у 2 пациентов (12,5%), у 11 пациентов группы II (27,5%) и у 3 пациентов группы III (10,7%). На втором этапе различия между группами были статистически незначимыми ($p>0,05$) (таблица 36).

Таблица 36 – Распределение пациентов с затылочной локализацией РС на Этапе 2

Этап 2	Группа I	Группа II	Группа III	всего
Затылочная локализация	2 (12,5%)	11 (27,5%)	3 (10,7%)	16 (19,0%)

При проведении третьей контрольной ЭЭГ сна затылочные комплексы «пик-медленная волна» с реверсией фазы и морфологическими характеристиками РС регистрировались у 8 пациентов (14,5%).

Из них к группе II принадлежали 4 пациента (13,8%), к группе III также 4 пациента (26,7%). В группе пациентов с типичным течением РЭ на третьем этапе

РС затылочной локализации не определялись. Различия между группами были статистически незначимыми (таблица 37).

Таблица 37 – Распределение пациентов с затылочной локализацией РС на Этапе 3

Этап 3	Группа I	Группа II	Группа III	всего
Затылочная локализация	0	4 (13,8%)	4 (26,7%)	8 (14,5%)

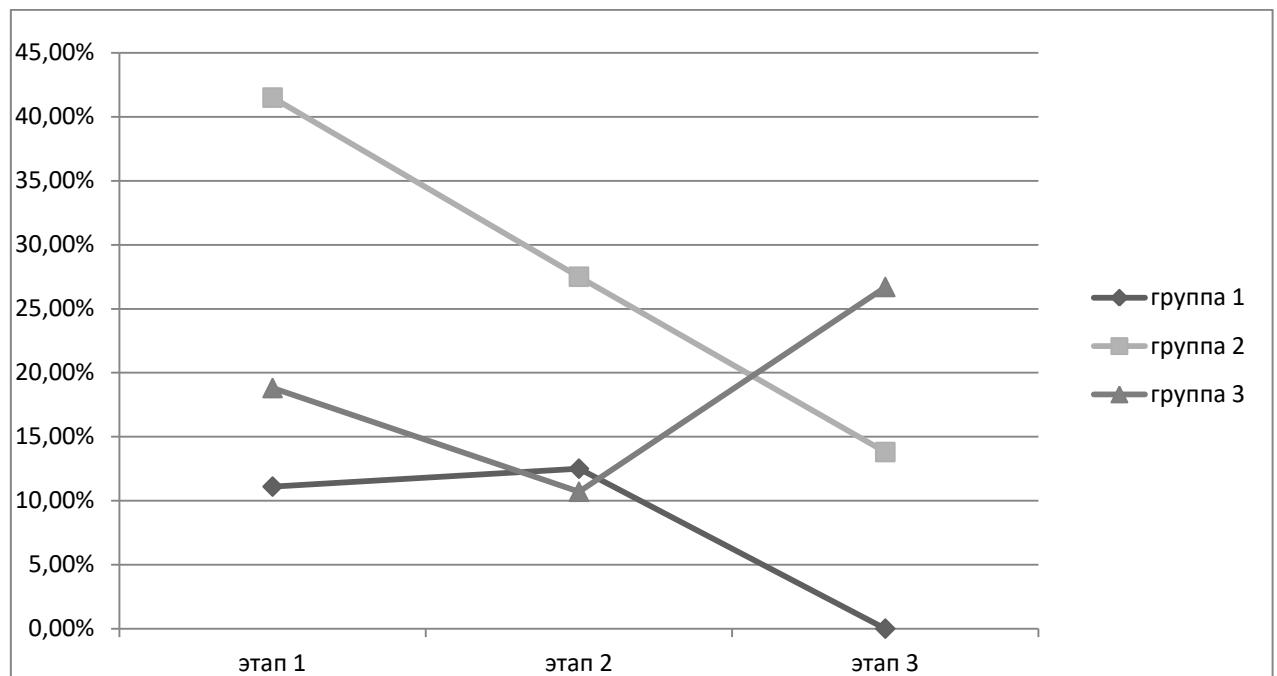


Рисунок 19 - Динамика регистрации затылочных комплексов РС в группах

По критерию Мак-Нимара динамика регистрации комплексов в затылочных отведениях не была статистически значимой ни для одной из групп (рисунок 19).

Амплитуда РС оценивалась в монополярном усредненном («Лаплассовском») монтаже и рассчитывалась программными методами в программе анализа ЭЭГ Энцефалан производства ООО НПКФ Медиком-МТД, г. Таганрог, Россия (пример измерения амплитуды представлен на рисунке 20).

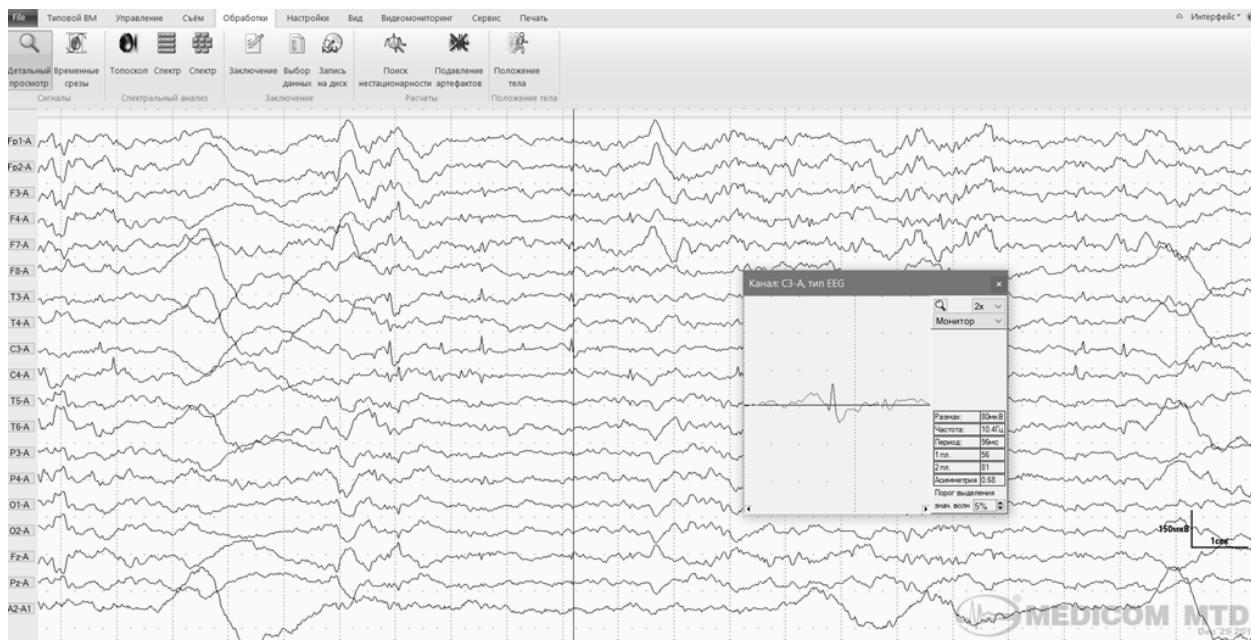


Рисунок 20 – Пример измерения комплекса РС программными методами.

Результаты измерения амплитудных характеристик комплекса РС роландического спайка на первом этапе выявили статистически значимо меньшие значения амплитуды РС в группе детей с типичной РЭ, и максимальные значения амплитуды РС у детей с АРЭ и нарушением развития речи (таблица 38).

Таблица 38 – Сравнение амплитудных характеристик комплекса РС на этапе 1, мкВ (выделены статистически значимые данные)

Амплитуда	Группа I	Группа II	Группа III
Амплитуда на этапе 1	205,22 мкВ	240,9 мкВ	343,44 мкВ
95% ДИ	156,60; 253,84 мкВ	238,43; 349,37 мкВ	253,48; 433,40 мкВ

Примечание: ДИ – доверительный интервал

В группе I средняя амплитуда комплекса РС на этапе 1 составила 205,22 мкВ (95%ДИ 156,60; 253,84 мкВ).

В группе II средняя амплитуда комплекса РС на этапе 1 составила 240,9 мкВ (95%ДИ 238,43; 349,37 мкВ).

В группе III средняя амплитуда комплекса РС на этапе 1 составила 343,44 мкВ (95%ДИ 253,48; 433,40 мкВ).

На первом этапе амплитуда комплекса РС была наименьшей в группе детей с отсутствием объективных признаков органического поражения головного мозга (типичной роландической эпилепсией), что говорит о связи амплитуды РС как с наличием морфологического дефекта головного мозга, выявляемым при проведении нейровизуализационных исследований, так и с нарушением функционирования коры больших полушарий головного мозга на функциональном уровне в отсутствие морфологического дефекта (группа III).

Таблица 39 – Достоверность различий между группами по показателю амплитуды РС

Группа	Группа I	Группа II	Группа III
Группа I	---	p=0.048	p=0.027

На первом этапе амплитудные показатели комплекса роландического спайка статистически значимо отличались в меньшую сторону в первой группе (от второй и третьей, группа 1 - группа 2 – p=0.048; группа 1 – группа 3 – p=0.027) (рисунок 21).

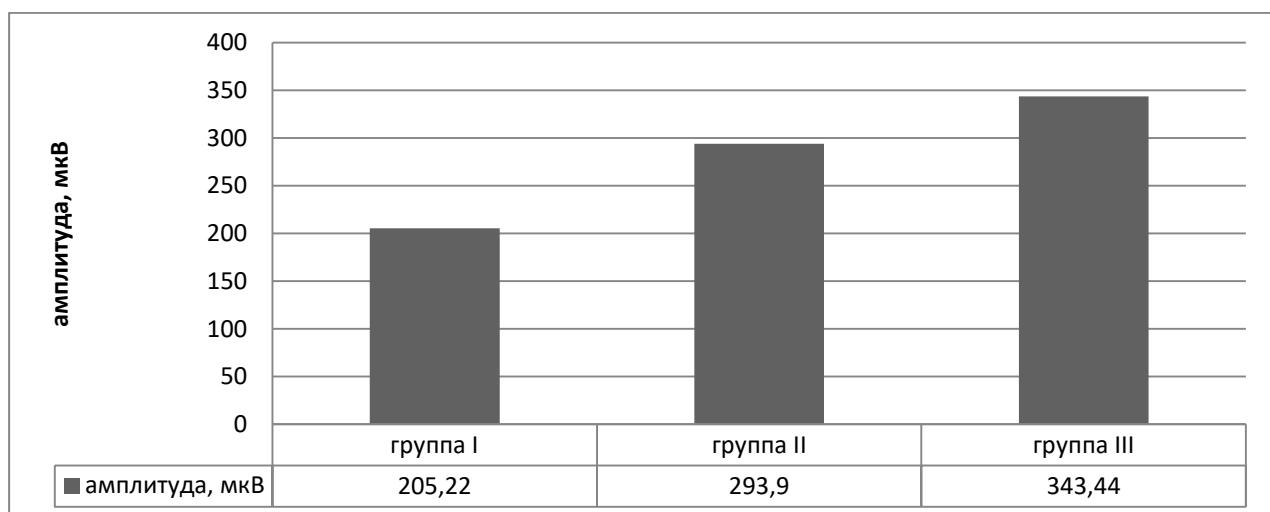


Рисунок 21 – Средняя амплитуда комплекса РС в группах детей с РЭ/АРЭ

Распределение амплитуды комплексов РС на втором этапе представлено в таблице 40 и на рисунке 22.

Таблица 40 – Сравнение средних амплитудных характеристик комплекса РС при проведении ЭЭГМ_2, мкВ

Этап 2	Группа I	Группа II	Группа III
Амплитуда на этапе 2	239,67 мкВ	293,90 мкВ	343,44 мкВ
95% ДИ	149,24; 330,10 мкВ	238,43; 349,37 мкВ	253,48; 433,40 мкВ

Примечание: ДИ – доверительный интервал

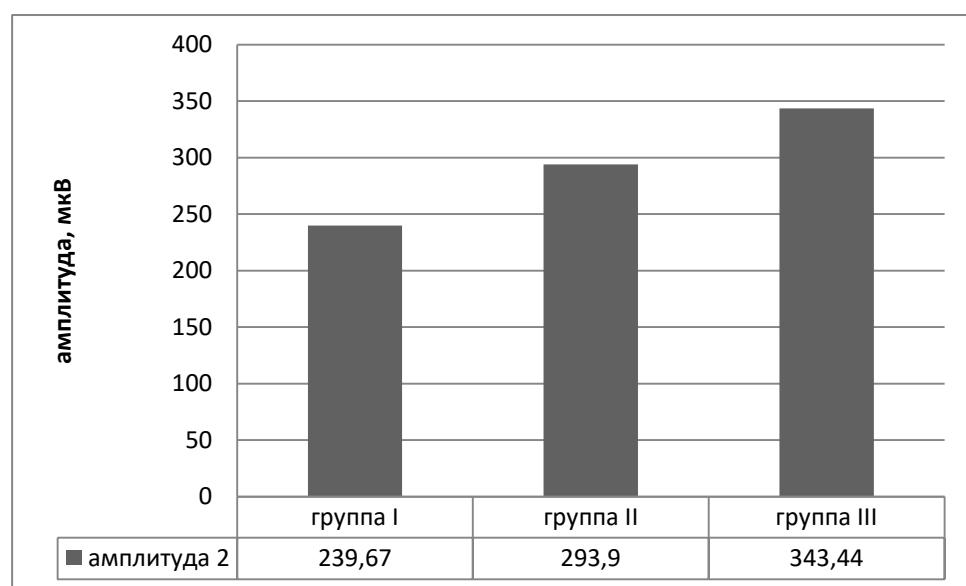


Рисунок 22 - Средняя амплитуда комплекса РС на этапе проведения ЭЭГМ_2

При оценке амплитуды на этапе проведения второго ЭЭГ мониторинга минимальная амплитуда сохранялась в первой группе, однако статистическая значимость выявленных различий не определялась, что может говорить о приближении амплитуды в группах II и III к группе I и соответственно к увеличению степени доброкачественности течения РЭ в группах II и III.

На третьем этапе проведения ЭЭГ амплитуда комплексов представлена в таблице 41 и на рисунке 23.

Таблица 41 – Сравнение амплитудных характеристик комплекса РС на этапе_3, мкВ

Этап 3	Группа I	Группа II	Группа III
Амплитуда на этапе 3 (средняя)	146,71 мкВ	169,06 мкВ	186,88 мкВ
95% ДИ	77,92; 215,50 мкВ	118,78; 219,34 мкВ	111,10; 262,66 мкВ

Примечание: ДИ – доверительный интервал

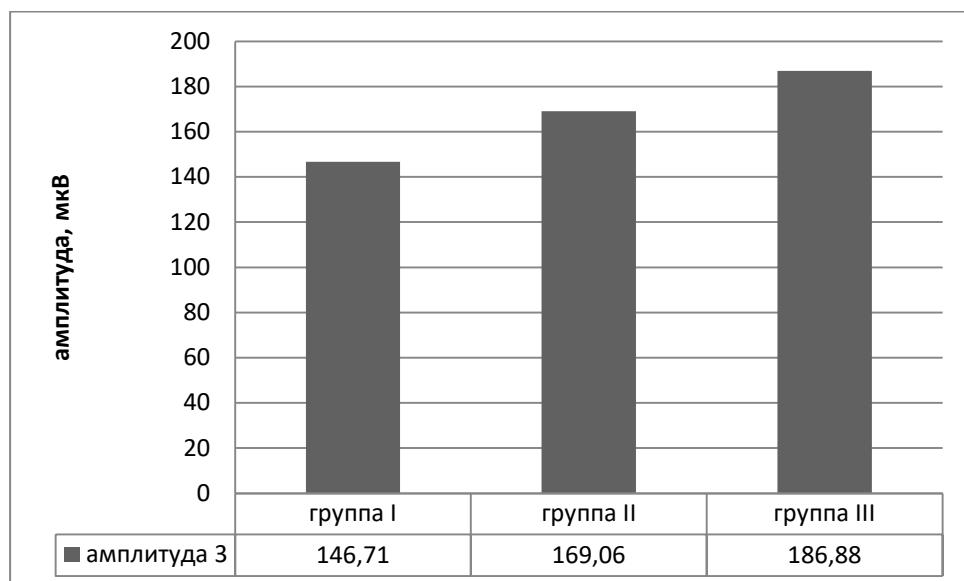


Рисунок 23 – Средняя амплитуда комплекса РС на этапе проведения ЭЭГМ 3

Несмотря на дальнейшее снижение амплитуды комплексов РС во всех трех группах к третьему этапу исследования, статистически значимых различий между группами на данном этапе исследования выявлено не было ($p>0.05$).

Показано, что, по амплитудным характеристикам комплексов РС первая группа отличалась от второй и третьей на этапе включения в исследование. Эти данные говорят о том, что при регистрации в ЭЭГ сна амплитуды роландического спайка на уровне 205.22 мкВ (95%ДИ 156,60; 253,84 мкВ) можно предполагать добро качественное течение РЭ, тогда как большие значения амплитуды РС говорят о неблагоприятном течении роландической эпилепсии.

Динамика изменения амплитудных характеристик отмечалась в общей выборке и во всех трех группах в сторону уменьшения, однако динамические характеристики были неодинаковыми (рисунок 24).

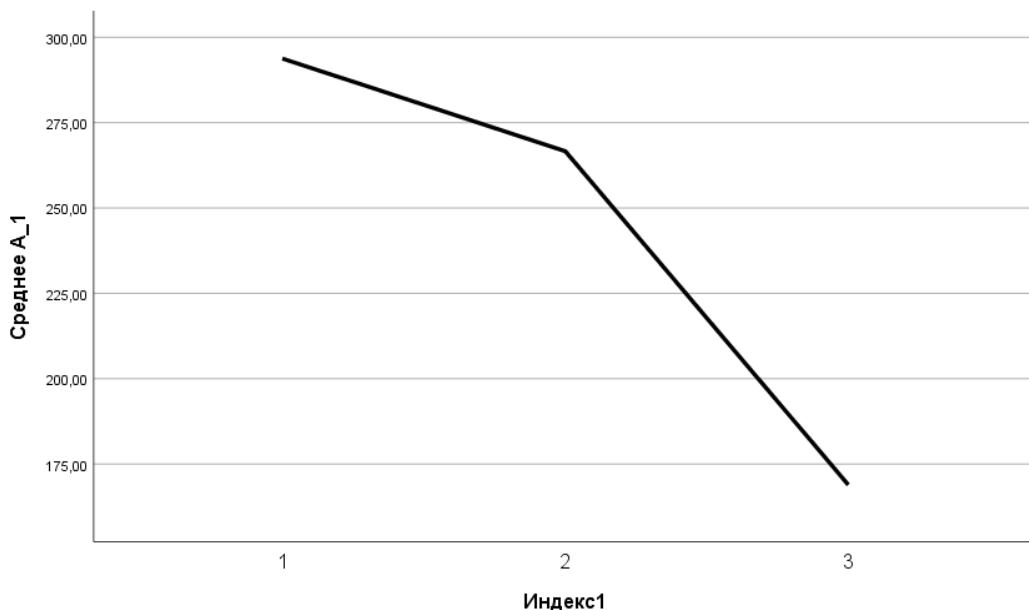


Рисунок 24 – Динамика изменения амплитуды комплекса РС в общей выборке

Как видно из рисунков 24 и 25, в общей выборке и во всех трех группах отдельно амплитуда комплекса роландических спайков снижалась в течение динамического наблюдения, однако в группе детей с типичной роландической эпилепсией на этапе первого контрольного ЭЭГ сна амплитуда РС имела тенденцию к некоторому увеличению относительно первого ЭЭГ (рисунок 25).

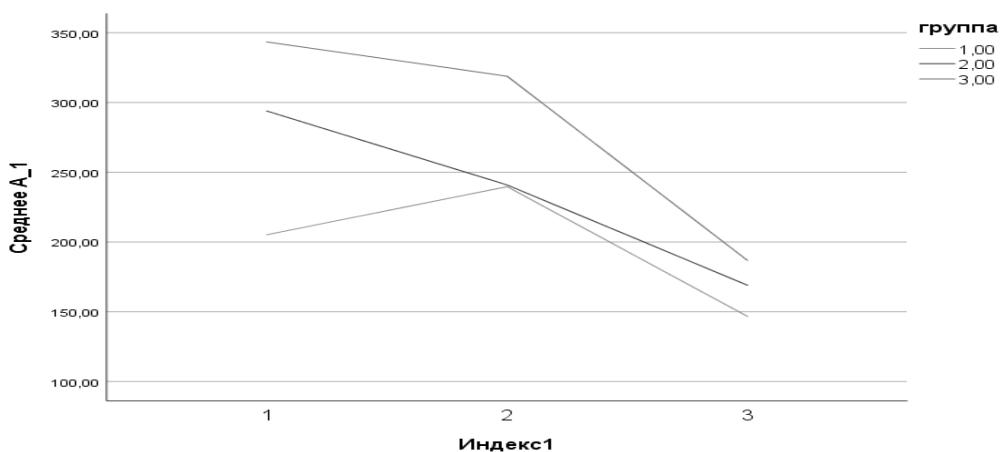


Рисунок 25 – Динамика изменения амплитуды комплексов РС погруппово

Распространенность роландических спайков по коре больших полушарий головного мозга оценивалась по следующим градациям:

1. Эпилептиформная активность в пределах одной доли
2. Эпилептиформная активность в пределах одного полушария
3. Эпилептиформная активность, распространяющаяся на контрлатеральное полушарие.
4. Генерализованная пик-волновая активность

На основании данного критерия сформирован критерий индекса распространенности, в численном представлении соответствовавший среднему арифметическому показателя распространенности роландических спайков в соответствующей группе (таблица 42).

Таблица 42 – Показатель распространенности на этапе включения в исследование между группами (выделены статистически значимые различия)

Распространенность	Группа I	Группа II	Группа III
Показатель распространенности этап 1	1,83 p (1-2) = 0.003 p (1-3) = 0.015	2,73	2,69
Ме	2,00 (1,00; 2,00)	3,00 (2,00; 3,50)	3,00 (1,25; 4,00)

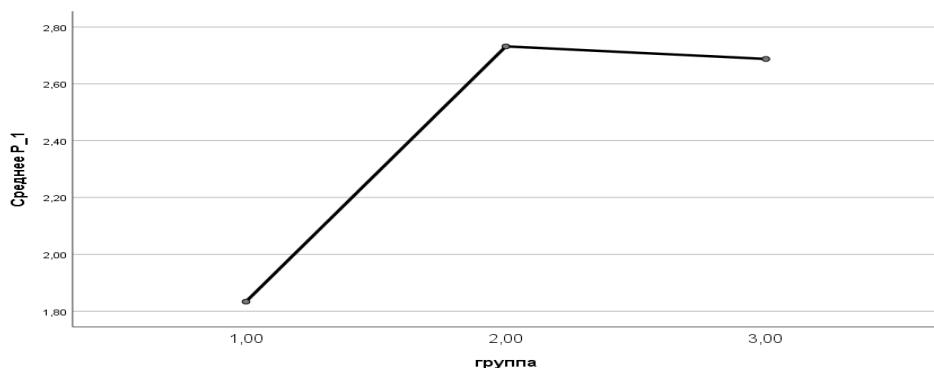


Рисунок 26 - Распространенность РС на этапе включения в исследование по группам

На первом этапе (при проведении первого ЭЭГМ ночного сна) распространенность комплексов РС в группе детей с типичной РЭ (группа I) была на низком уровне (в большинстве наблюдений в пределах одной доли), в группе II и III распространенность на данном этапе была статистически более высокой и в большинстве наблюдений выходила за пределы полушария. Статистически значимые отличия по критерию распространенности РС выявлены между первой группой от второй ($p=0.003$) и третьей ($p=0.015$) (рисунок 26).

Таким образом, доказано, что у детей с типично протекающей РЭ до начала специфической терапии распространенность РС по коре головного мозга статистически ниже, нежели чем у детей с атипичной РЭ, независимо от степени выраженности сопутствующих моторных и психических нарушений.

При проведении контрольного ЭЭГ мониторинга распространенность уменьшилась во всех трех обследуемых группах (таблица 43, рисунок 27):

Таблица 43 – Средняя распространенность РС на этапе проведения первого контрольного ЭЭГМ между группами

Распространенность	Группа I	Группа II	Группа III
Показатель распространенности этап 2	1,50	2,18	2,21
Ме	1.00 (1.00; 2,25)	2,00 (1,25; 3,00)	2,00 (1,00; 3,00)

Примечание: Ме - медиана

На втором этапе распространенность комплексов роландических спайков была наименьшей в группе I. Несколько выше в группе II и максимальной в группе пациентов с негрубыми моторными нарушениями (группа III). Выявленные различия не были статистически значимыми ($p>0.05$) (рисунок 25).

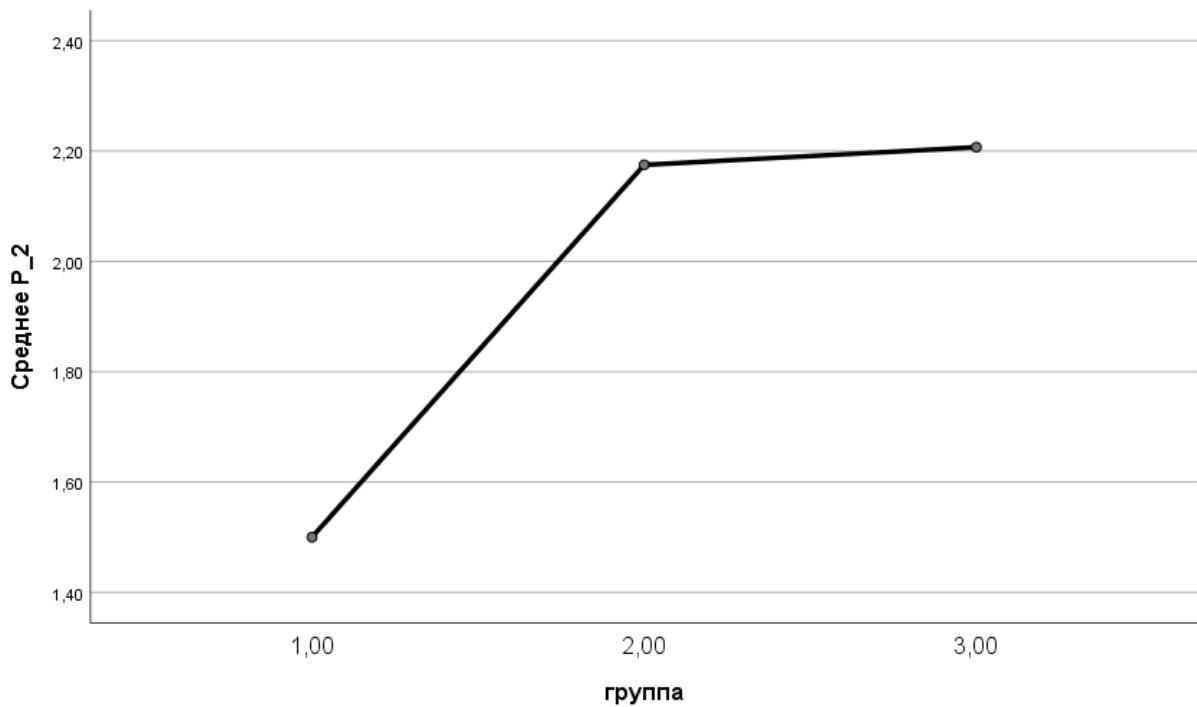


Рисунок 27 – Распространенность комплексов РС на этапе проведения первой контрольной ЭЭГ сна между группами.

На этапе проведения третьей ЭЭГ сна распространенность роландических спайков продолжала снижаться во всех трех группах (таблица 44, рисунок 28).

Таблица 44 – Распространенность РС на этапе проведения второго контрольного ЭЭГМ

Распространенность	Группа I	Группа II	Группа III
Показатель распространенности Этап 3	1,00	1,66	1,35
Ме	1,00 (0,75; 1,00)	1,50 (1,00; 2,00)	1,00 (1,00; 2,00)

Примечание: Ме - медиана

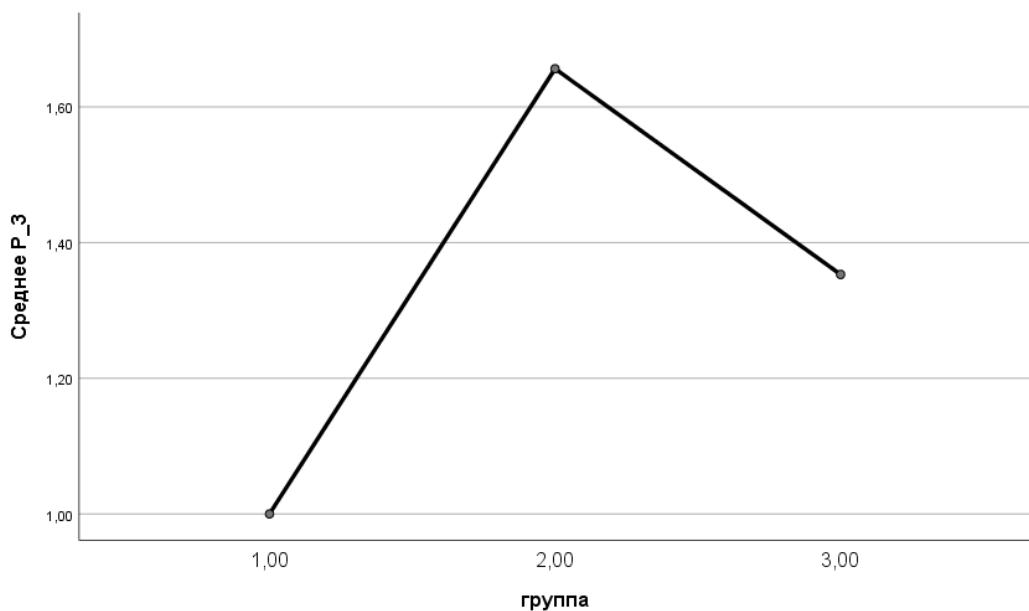


Рисунок 28 - Распространенность комплексов роландических спайков на этапе третьего контрольного исследования ЭЭГ

Наиболее низким коэффициент распространенности оставался в первой группе, более высокой распространенность отмечалась у детей с АРЭ и незначительным моторным дефицитом (группа III). Наибольшая распространенность отмечена в группе детей с выраженным моторными нарушениями (II). Однако статистически значимыми различия на данном этапе также не были.

Динамика изменений распространенности комплексов роландических спайков в общей выборке соответствовала динамике в каждой из групп и снижалась от первого к третьему исследованию (рисунки 29, 30). При этом статистических различий в динамике изменения данного показателя между обследуемыми группами выявлено не было.

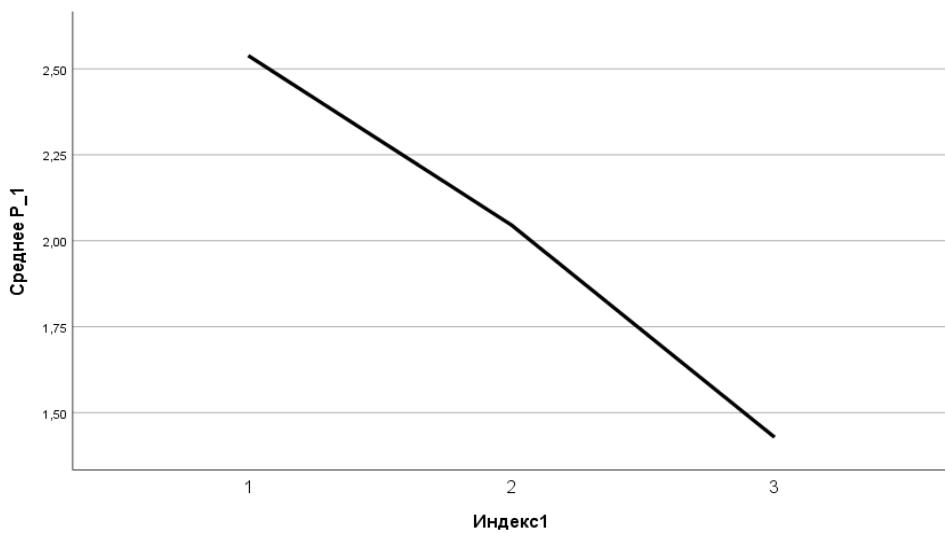


Рисунок 29 – Динамика изменения критерия распространенности РС в общей выборке

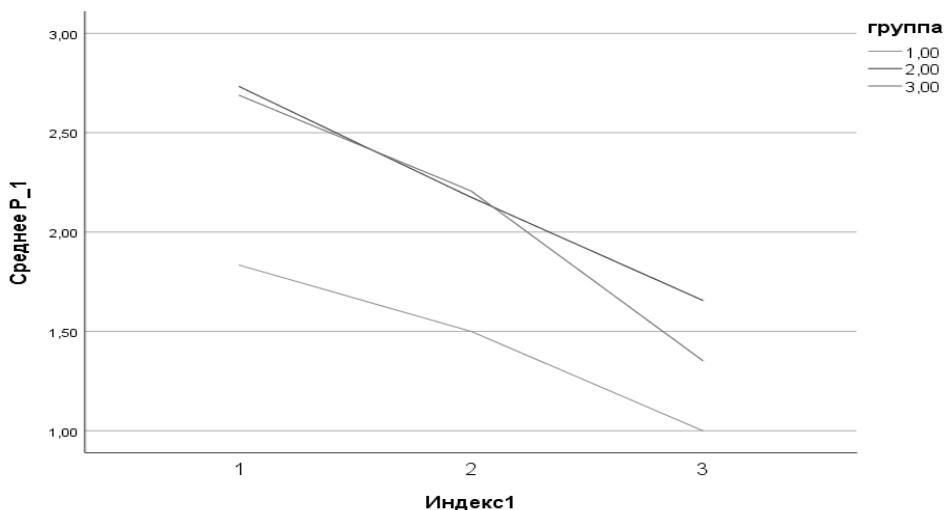


Рисунок 30 – Динамика изменения параметра распространенности РС в группах.

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

ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЕТЕЙ С КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ РОЛАНДИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Генетическое исследование было проведено 36 пациентам из 92 (38,04%), включенных в исследование.

Распределение пациентов с проведенным генетическим исследованием по обследуемым группам составило 3 человека в группе I, 16 человек в группе II и 17 человек в группе III (см. таблицу 45).

Таблица 45 – Количество проведенных генетических исследований и распределение по группам пациентов

Показатель	Группа I	Группа II	Группа III	всего
Количество пациентов	18	41	33	92
Количество исследований	3 (8.3%)	16 (44.4%)	17 (47.22%)	36 (38,04%)

Наименьшее количество проведенных исследований представлено в группе детей с роландической эпилепсией и отсутствием моторных и/или психоречевых нарушений, что объясняется нежеланием родителей формально сохранных детей проводить дорогостоящее исследование. В группах детей с атипичной протекающей роландической эпилепсией (группы II и III) количество проведенных геномных исследований было сравнимым (44,4 и 47,22% соответственно).

Нарушения выявлялись в широком спектре генов (таблица 46):

Таблица 46 – Данные генетических нарушений пациентов с РЭ/АРЭ

Функция		Ген (OMIM)				Всего пациентов
Каналопатии	Na ⁺	GRIN2A (n=1)	SCN1A (n=2)	SCN9A (n=1)	SLC7A (n=1)	5
	K ⁺	KCNB1 (n=1)	KCNQ2 (n=1)	KCNQ3 (n=1)	KCNJ11 (n=1)	4
	Cl ⁻	CLCN1 (n=1)	---	---	---	1
Итого		---	---	---	---	Итого каналопатии n=10
Нарушение биогенеза пероксисом		PEX 6 (n=5)	PEX 10 (n=1)	---	---	6
Zn пальцы		ZEB2 (n=3)	HIVEP2 (n=1)	---	---	4
Нарушение метаболизма нейротрансмиттеров		STXBP1 (n=3)	HUWE1 (n=1)	---	---	4
Нарушение синтеза РНК		PTPN23 (n=2)	NARS2 (n=1)	HNRN P (n=1)	---	4
Нарушение биогенеза митохондрий		MUTYH (n=1)	NDUFAF 2 (n=1)	PYCR1 (n=1)	SLC25A 12 (n=1)	4
Нарушения метаболизма холекальциферола		CYP24A 1 (n=2)	DHCR7 (n=1)	---	---	3

Продолжение таблицы 46

Функция	Ген (OMIM)			Всего пациентов
Нарушение метаболизма фенилаланина	PAH (n=3)	---	---	3
Нарушение митотического цикла	CLN3 (n=1)	CLN5 (n=1)	SLC2A1 (n=1)	3
Нарушение миграции нейронов	OXR1 (n=1)	RELN (n=1)	---	2
Метаболизм ГАМК	GABBR2 (n=1)	GABRA2 (n=1)	---	2
Метаболизм глюкозы	ALG9 (n=1)	ALG13 (n=1)	---	2
Нарушение работы глутаматных рецепторов	GRIN1 (n=2)	---	---	2
Нарушение биогенеза лизосом	LIPA (n=2)	---	---	2
Нарушения ассоциированные с нарушением транскрипции или функционирования генетического аппарата клетки	PROP1 (n=1)	ATRX (n=1)	---	2
Формирование нервной трубы/миelinизация/созревание нервной системы	TCTN1 (n=1)	MECP2 (n=1)	---	2

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

Все состояния, ассоциированные с выявленными мутациями, были разделены на каналопатии ($n=10$) (На каналы – 5 пациентов, К каналы – 4 пациента, Cl каналы – 1 пациента) и нарушения, приводящие к дефектам метаболизма ($n=23$).

Среди обменных нарушений выделены гены, приводящие прямо или опосредовано к нарушению миелинизации проводящих путей. К генам ассоциированных с нарушением миелинизации нервных путей отнесены нарушения в генах TCTN1, MECR2.

Патология в генах, связанных с нарушением физиологической миелинизации нервных путей выявлена у 6 пациентов (17.14%). Статистически значимых различий по данному критерию между сравниваемыми группами выявлено не было ($p>0.05$) (данные представлены в таблице 47).

Таблица 47 – Патология в генах, связанных с нарушением миелинизации нервных путей

Нарушение миелинизации	Группа I	Группа II	Группа III	всего
количество	1 (33,3%)	2 (13,3%)	3 (17,6%)	6 (17,1%)

Выявлено, что чаще патология в генах, нарушение работы которых может приводить к нарушению миелинизации, выявлялась у пациентов с типичной РЭ (33,3%), хотя различия между группами были статистически незначимыми.

Среди обменных нарушений выделялись нарушения в функционировании пероксисом ($n=2$) (семейство генов PEX 6-10, ответственных за развитие спектра синдрома Цельвегера, характеризуемым нарушением миграции нейронов, лицевыми дизморфизмами, эпилептическими приступами и нарушением развития). Несмотря на отсутствие указаний в научной литературе о связи мутаций в семействе генов PEX с развитием эпилептических синдромов,

нарушение миграции нейронов, характерное для мутаций в этих генах, позволяет выдвинуть предположение об ассоциации с наследственным нарушением развития созревания головного мозга (таблица 48).

Таблица 48 - Патология в генах, ответственных за нарушение метаболизма пероксисом

Нарушение метаболизма пероксисом	Группа I	Группа II	Группа III	Всего
количество	0	2 (12,5%)	0	2 (5,6%)

Мутации в генах семейства PEX регистрировались в представленном исследовании у двух детей в группе с тяжелым органическим поражением ЦНС, однако различия между группами не были статистически значимыми ($p>0.05$).

Дисметаболические нарушения, ассоциированные с пероксисомными заболеваниями - спектр синдрома Цельвегера составили достаточно небольшую группу ($n=2$, 5,6% от общего числа пациентов, с проведенным генетическим анализом). Синдром Цельвегера (спектр синдрома Цельвегера) представляет собой генетически обусловленное нарушение строения пероксисом, характеризуемый дефектом миграции нейронов в процессе эмбриогенеза, челюстно-лицевыми аномалиями и эпилептическими приступами. Таким образом, этот синдром также можно включить в число пациентов с врожденным нарушением созревания головного мозга, хотя он не является самостоятельной патологией, а только лишь одним из симптомов сопутствующей генетической патологии.

Различия между обследуемыми группами пациентов по данному спектру генетических нарушений также оказались статистически незначимыми ($p>0.05$).

Отдельную категорию среди детей с роландической эпилепсией составляют пациенты с патологией такой категории белков как «цинковые пальцы», представляющие собой особую структуру третичной упаковки белков ($n=5$, гены ZEB2 (3 пациента) и ген HIVEP2 (2 пациента)). Распределение пациентов с этой патологией представлено в таблице 49.

Таблица 49 – Результаты выявленных нарушений работы цинковых пальцев

Нарушение работы цинковых пальцев	Группа I	Группа II	Группа III	всего
количество	1 (33,3%)	2 (13,3%)	3 (17,6%)	6 (17,1%)

Несмотря на более высокую встречаемость патологии цинковых пальцев в группе детей с типичной РЭ (33,3%), различия между группами оказались статистически незначимыми ($p>0.05$).

Нарушения в генах, ассоциированных с метаболизмом холекальциферола (витамина D) выявлялись у 3 пациентов (гены CYP24A1 – 2 пациента и ген DHCR7 – 1 пациент).

Различия между группами по встречаемости этих генов также были статистически незначимыми.

Определенную долю среди выявленных генетических нарушений занимали мутации гена РАН, кодирующего фенилаланингидроксилазу. Дефект функционирования данного гена отвечает за развитие фенилкетонурии и, в более легких случаях, гиперфенилаланинемии. Пациенты, включенные в исследование, не имели клинических и лабораторных признаков фенилкетонурии согласно анализам крови на фенилаланин при рождении и непосредственно на момент включения в исследование. Патология данного гена была выявлена у трех

пациентов. Согласно базе данных GeneCards, паралогом данного гена (геном, имеющим общего эволюционного предшественника) является ген TPH2, регулирующий синтез и активность нейротрансмиттеров (в частности серотонина), что опосредовано может говорить о его участии в созревании нервной ткани.

У подавляющего большинства пациентов (33 ребенка, 80.4%) выявлены генетические изменения, которые могут приводить к нарушению созревания головного мозга, что соответствует концепции H. Doose [64] о наследственном нарушении созревания головного мозга, что в свою очередь, может приводить к развитию РЭ/АРЭ. К таковым нарушениям в представленной выборке отнесены гены, ответственные за внутриклеточную передачу сигнала (DOCK7), регулирующие метаболизм гаммааминомасляной кислоты (ГАМК) – GABBR2, GABRA2, гены глутаматных рецепторов (GRIN1), ген кодирующий клеточную смерть (CIDEc), миграцию нейронов (OXR1, RELN), гены отвечающие за митотический цикл (CLN3, CLN5), ген STXBP1 (в числе прочего отвечающий за синаптическую передачу и синтез нейротрансмиттеров), HUWE1 (регулирующий созревание головного мозга в процессе эмбриогенеза).

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

Несколько меньшую представленность имели различные каналопатии (25% от общего числа пациентов с проведенным генетическим исследованием, n=9).

Распределение пациентов с выявленными по результатам генетического исследования каналопатиями представлено в таблице 50.

Таблица 50 – Распределение пациентов с каналопатиями

Показатель	Группа I	Группа II	Группа III	Всего (% от общей выборки)
Каналопатии	1 (11.1%)	5 (55.6%)	3 (33.3%)	9 (25%)
Na ⁺	1 (33,3%)	2 (12,5%)	2 (11,8%)	5 (13,9%)
K ⁺	0	3 (18,8%)	2 (11,8%)	5 (13,9%)

Среди каналопатий равной представленностью обладает патология функционирования Na⁺ и K⁺ каналов (n=5, по 13,9% от общего числа пациентов). Статистически значимых различий между группами обследуемых пациентов не выявлено ($p>0.05$ по критерию Крускала-Уоллиса).

В обследованной выборке пациентов встречались пациенты с патологией в генах, ответственных за функционирование митохондрий клетки (n=3, 8.3% от больных с проведенным генетическим исследованием). Все пациенты с патологией в генах, ответственных за функционирование митохондрий, относились к группе детей с негрубыми нарушениями моторной функции и нарушением развития речи (группа III), таблица 51.

Таблица 51 – Генетические нарушения, ассоциированные с нарушением функционирования митохондрий

Функция	Группа I	Группа II	Группа III	Всего (% от общей выборки)
Нарушение работы митохондрий	0	0	3 (17,6%)	3 (8,3%)

При этом различия между группами не были статистически значимыми ($p>0.05$).

Таким образом, согласно полученным данным, максимальную представленность среди групп наследственных нарушений, приводящих к РЭ/АРЭ, занимают каналопатии (25%), на втором месте по встречаемости среди пациентов с РЭ/АРЭ выявлены нарушения в функционировании генов, связанных с патологией «цинковых пальцев» и с нарушением миелинизации - по 17,1%. Наименьший вес в нашей выборке занимает патология генов, ассоциированных с нарушением биогенеза пероксидом - 5,6%.

Результаты проведенного исследования указывают на отсутствие отчетливой моногенной наследственной отягощенности заболеваний спектра роландической эпилепсии (учитывая равномерное распределение в данном исследовании пациентов с моногенной и полигенной наследственной отягощенностью).

Полученные данные позволяют поставить под сомнение наличие такой самостоятельной нозологической единицы как атипичная роландическая эпилепсия, учитывая большое количество генетической патологии, приводящей к развитию симптоматики АРЭ.

Вероятнее всего АРЭ является в большей степени вторичным состоянием, сопутствующим различным заболеваниям, преимущественно дисметаболического характера.

Необходимо дальнейшее изучения связи РЭ/АРЭ с конкретными генетическими нарушениями и увеличения использования в клинической практике полноэкзомных/полногеномных генетических исследований, с какой целью создана компьютеризованная база данных генетических нарушений, ассоциированных с РЭ.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Изучение роландической эпилепсии на эмпирическом уровне начато в середине XVI века [114, 132, 133], а на научном уровне продолжено с середины XX века [84]. Несмотря на длительную историю изучения рассматриваемого заболевания, полноценного понимания особенностей течения РЭ и закономерностей ее формирования, в том числе атипичного течения РЭ у различных групп пациентов до сих пор нет.

Несмотря на изначальное понимание роландической эпилепсии как абсолютно доброкачественной формы эпилепсии у детей [6, 9, 12, 13, 14, 15], эволюция представлений о РЭ претерпела кардинальные изменения от доброкачественности, отсутствие значимости для развития ребенка [84] к возможности развития агрессивных форм, сопровождающихся глобальным нарушением развития моторных и психических функций [17, 20, 24, 26, 31, 35, 38, 40, 50].

Оценка преморбидного статуса у пациентов с типичной РЭ, как правило, не имеет указаний на наследственную отягощенность, что подтверждается при анализе выборки пациентов, принимавших участие в данном исследовании (статистически значимых различий, согласно критерию Крускала-Уоллиса выявлено не было, $p=0.358$), при том, что неблагоприятно протекавшая беременность статистически чаще отмечается у пациентов с атипичной РЭ ($p=0.001$). Эти данные соответствуют некоторым литературным источникам мировой литературы [14, 16, 17, 18, 19, 23, 27, 29, 53, 81]. В противоположность этому тезису, имеются указания на возможность наличия специфических электроэнцефалографических нарушений у сибсов детей с РЭ [56, 57], что не нашло подтверждения в изученной нами группе детей, независимо от клинико-электроэнцефалографической формы РЭ. При этом необходимо отметить тот факт, что даже при наличии сибсов, электроэнцефалографическое исследование

им зачастую не проводилось в связи с отсутствием жалоб у родителей на какие-либо отклонения.

Пациенты с АРЭ и выраженными нарушениями моторики имели в проведенном исследовании достоверно меньший вес при рождении ($Мe=2685,38$ грамм, 95% ДИ 2391,93; 2978,84, 2685 ± 935 грамм) относительно пациентов с типичной РЭ ($p=0.002$), что позволяет использовать этот критерий в прогнозировании вероятности развития атипичного течения РЭ с моторными нарушениями. В изученной нами литературе данный критерий не использовался для оценки развития РЭ/АРЭ.

При анализе данных выборки пациентов, включенных в проведенное исследование, нейровизуализационные методы исследования (КТ, МРТ) не выявляли патологии у пациентов с типичным течением РЭ, что коррелирует с литературными данными [3, 12, 13, 16, 17, 41], и позволяет использовать эти данные в качестве критериев при формировании диагноза атипичной роландической эпилепсии.

Согласно литературным данным продолжительность приступа при РЭ составляет 3-5 минут (Aicardi, 1986, Мухин, 2015), а по исследованию Deonna [60, 61] продолжительность может значительно превышать обозначенные 5 минут и составлять до 20 минут, что коррелирует с полученными нами данными. Схожие результаты получены в работах белорусских исследователей [8]. Однако большая продолжительность описываемых приступов была связана с атипичным течением РЭ, тогда как по нашим данным наибольшая длительность отмечена у детей с типичным течением РЭ, что коррелирует с отсутствием выявленной взаимосвязи между тяжестью приступа и его продолжительностью, полученной в нашем исследовании.

Согласно данным, полученным при статистической обработке исследования, длительность приступа РЭ была значительно более высокой и составляла от 5 минут у детей с различными формами атипичной роландической

эпилепсией до 14 минут у детей с типичной РЭ (медианная продолжительность приступа). При этом также выявлена различная средняя продолжительность приступов в дебюте заболевания у пациентов с различными типами клинико-электроэнцефалографического течения РЭ. Наибольшая средняя продолжительность эпилептического приступа отмечена у пациентов с грубыми моторными нарушениями и отягощенным перинатальным анамнезом, что может быть обусловлено значительной степенью поражения вегетативной нервной системы. На втором месте по продолжительности эпилептического приступа в дебюте заболевания находились дети с типично протекающей роландической эпилепсией. На третьем месте по продолжительности дебютных приступов была группа пациентов с роландической эпилепсией, сопровождавшейся негрубым моторным дефицитом при преимущественном поражении речевой функции, выражавшейся в задержке приобретения и формирования речевых навыков. Такие различия в продолжительности приступов, относительно данных литературы, могли быть обусловлены обобщением в литературных источниках пациентов с роландическими приступами в одну разнородную группу без разделения на типичные и атипичные варианты.

При изучении выборки пациентов, принимавших участие в проведенном исследовании выявлено, что чем раньше отмечался первый в жизни приступ, тем больше была его продолжительность (корреляция по критерию Спирмена статистически значимая, $p=0.014$). В изученных нами литературных источниках не встречалось указание на анализ корреляционной зависимости между возрастом дебюта приступов и их продолжительностью. Данные проведенного исследования выявили отчетливую взаимосвязь между этими показателями. Подобная взаимосвязь может быть обусловлена физиологической незрелостью вегетативной нервной системы.

По критериям возраста приобретения ключевых моторных навыков группы детей с типичной и атипичной РЭ в проведенном исследовании также

различались между собой. Появление навыков переворота со спины на живот статистически раньше отмечался в группе детей с типично протекающей РЭ.

Появление навыка самостоятельной ходьбы раньше всего также отмечалось в группе детей с РЭ, затем в группе детей с АРЭ и незначительными нарушениями моторного развития, и позже всего в группе детей с грубым нарушением моторного развития, что свидетельствует о вероятности более тяжелого прогноза в группе детей с грубыми моторными нарушениями в том числе по течению эпилептических приступов роландического характера.

Возраст появления фразовой речи по нашим наблюдениям статистически не различался в группах детей с различными клинико-электроэнцефалографическими формами РЭ, несмотря на то, что позже начинали говорить дети группы II, затем дети группы III. Дети, с типичной РЭ не имели нарушений речевого развития. В изученных литературных источниках слабо освещался вопрос о темпах развития речи у детей с атипично протекающей роландической эпилепсией, а темпы развития речи и моторики у детей с типичной роландической эпилепсией по результатам проведенного исследования коррелировали с литературными данными [16, 79, 80].

По нашим данным получены статистически значимые различия в типе обучения детей с различными формами РЭ/АРЭ, соответствовавшие степени моторных и речевых нарушений. Дети в трех обследуемых группах посещали соответствующие типу нарушений детские дошкольно-школьные образовательные учреждения.

Большинство детей с типично протекающей РЭ в 94,44% случаев посещали массовое детское дошкольное учреждение, что соответствует современным представлениям о течении типичной РЭ [4, 7, 13, 15, 33, 41].

Согласно современным представлениям о семиологии роландического приступа, это фокальный моторный приступ, без утраты сознания, сопровождаемый выраженным вегетативным компонентом.

Вегетативные нарушения, сопровождающие роландический приступ, как правило, включают гиперемию или цианоз кожных покровов губ, носогубного треугольника, лица, тошноты, позывов на рвоту и/или рвоты, уринации и, в некоторых случаях, дефекации.

Многие авторы указывают на возраст дебюта роландических припадков без разделения на типы течения роландической эпилепсии. Согласно данным, полученным в проведенном исследовании, не наблюдается статистически значимых различий в наличии или отсутствии тех или иных симптомов приступа в группах детей с различными клинико-электроэнцефалографическими формами РЭ ($p>0.05$), что свидетельствует об однотипности семиологических особенностей роландического приступа в различных группах пациентов с РЭ/АРЭ, и не должно приводить к различной терапевтической тактике.

Однако установлено, что имеется отчетливая корреляция между возрастом возникновения первого приступа и наличием в семиологии определенных симптомов роландического приступа у детей с РЭ.

К таковым симптомам относятся цианоз губ (средний возраст дебюта для появления симптома 50,4 месяца, $p=0.004$); асимметрия лица ($p=0.005$, средний возраст дебюта для появления симптома 45,81 месяца) и цианоз носогубного треугольника ($p=0.02$, средний возраст дебюта для появления симптома 49,9 месяцев).

При анализе корреляционной зависимости возраста дебюта приступов с отдельными симптомами выявлено, что в группе детей с типичной роландической эпилепсией связь с возрастом дебюта имеет только симптом позывов на рвоту (корреляция заметная, $p=0.023$).

В группе детей с грубым органическим поражением головного мозга, несмотря на обилие вегетативного сопровождения приступа, отчетливой корреляционной зависимости между возрастом дебюта приступов и клиническими проявлениями роландического приступа не выявлено.

В проведенном исследовании особое место уделено локализационным характеристикам специфических электроэнцефалографических нарушений в виде роландических спайков, а также показателям сгруппированности и распространенности соответствующих нарушений.

Показано, что в группе пациентов с выраженными нарушениями моторики (группа II) динамика показателя сгруппированности специфических эпилептиформных разрядов статистически отличается от динамики этого показателя в группе детей с типичной роландической эпилепсией и группе детей с атипичной роландической эпилепсией с нарушением развития речи. Несмотря на уменьшение сгруппированности комплексов ДЭПД во всех трех группах от первого исследования к третьему, статистически значима была динамика исключительно во второй группе, что может свидетельствовать о наилучшем ответе на проводимую противоэпилептическую терапию в этой группе. Такие данные свидетельствуют о лучшем ответе на проводимые терапевтические мероприятия пациентов, у которых возникновение роландических спайков в большей степени было обусловлено морфологическим дефектом головного мозга, нежели предрасполагающими наследственными факторами развития эпилептического процесса.

При обработке полученных данных, установлено, что РС лобно-височной («классической») локализации обнаруживались у 91,2% детей; теменной локализации у 42,9% детей; а затылочной локализации у 27,5% детей. У большинства детей роландический спайки регистрировались более чем в одной области, хотя индекс распространности был наименьшим в группе I, более выраженным в группе III, и максимальным в группе II, что коррелирует со степенью дезадаптации и объемом поражения нервной системы.

Локализационные характеристики роландических спайков имели статистически значимые различия только при регистрации РС в теменных отведениях, что было наиболее характерно также для детей с грубыми моторными нарушениями (56.1%, $p<0.05$). В динамике, от первого исследования к третьему,

статистически значимой также оказалась только динамика в группе II, несмотря на то, что представленность теменной локализации комплексов снижалась во всех группах. Этот факт говорит о лучшем восстановлении процессов нарушенного созревания головного мозга у пациентов данной группы.

При сравнении амплитудных характеристик комплексов РС выявлена максимальная амплитуда у пациентов с атипичной роландической эпилепсией и незначительными моторными нарушениями, при максимальной выявляемой амплитуде в группе детей с грубыми моторными нарушениями, что объясняет выраженную когнитивных нарушений детей в этой группе. При этом средняя амплитуда комплексов на момент включения в исследование превышала максимальные значения, описанные в изученной литературе (в нашем исследовании средняя амплитуда, регистрируемая в группе детей с атипичной роландической эпилепсией и незначительными моторными нарушениями при выраженному нарушении речи составляла 433.4 мкВ, тогда как в литературных источниках представленная средняя амплитуда составляет 300 мкВ) [86].

Амплитуда комплексов динамически снижалась во всех трех группах, однако статистически значимой оказалась динамика между первым (контрольным) и вторым этапом проведения ЭЭГ мониторинга ночного сна, то есть в первые 6 месяцев наблюдения.

При попытке выявить взаимосвязь между формированием определенной формы РЭ и генетическими нарушениями предпринята попытка объединить большое количество выявляемой патологии в различных генах в группы по преимущественно нарушенной функции: процессы миелинизации нервных путей, функционирование пероксисомной системы клетки, работа белков группы «цинковых пальцев». Статистически значимой корреляции между различными группами нарушений и формирования определенной формы РЭ/АРЭ выявлено не было, несмотря на наиболее часто встречаемую патологию в генах, отвечающих за формирование различных каналопатий. Более того, генетические нарушения, рассматриваемые в качестве этиологической основы РЭ [45, 39, 71, 83, 89, 92, 93,

95, 96, 113, 128, 132, 137, 144], такие как мутации в генах семейства GRIN, SCN1A, KCN2A и других встречались в проведенном исследовании достаточно редко. Однако такие результаты вероятно в большей степени обусловлены малым количеством проведенных глубоких генетических исследований (полногеномного или полноэкзомного уровня) и не в полной мере отражают истинную картину генетической основы роландической эпилепсии. В последующем необходимо увеличение количества проводимых геномных/экзомных исследований с одновременным ведением базы данных связи РЭ/АРЭ с конкретными мутациями или группами генетически обусловленных нарушений.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что наиболее отягощенный преморбидный статус характерен для пациентов с атипичной роландической эпилепсией и выраженными двигательными нарушениями. К показателям отягощенного преморбидного статуса относятся неудовлетворительное течение беременности ($p=0.001$), проведение реанимационных мероприятий в родильном зале ($p=0.002$), преждевременные роды ($p=0.0002$), низкая масса тела при рождении ($p=0.002$).
2. Выявлена двусторонняя корреляция между возрастом дебюта роландической эпилепсии и длительностью дебютных приступов, $p=0.014$. Таким образом, доказано, что чем раньше регистрируется первый в жизни роландический приступ, тем он более продолжительный по времени.
3. Для типичной роландической эпилепсии наиболее отчетлива корреляция между ранним возрастом дебюта приступов и позывами на рвоту в приступе ($p=0.023$), тогда как для атипичной роландической эпилепсии с преимущественным нарушением психоречевого развития при сохранным моторном, таковыми симптомами являются асимметрия лица ($p=0.038$), цианоз губ ($p=0.012$) и цианоз носогубного треугольника ($p=0.039$), при этом продолжительность приступа не имеет отчетливого влияния на симптоматику самого приступа.
4. Выявлено, что для детей с тяжелыми моторными нарушениями (2-5 класс по GMFCS) характерно уменьшение в динамике сгруппированности комплексов роландических спайков. Для этой же группы характерна локализация комплексов «роландических спайков» в теменной области ($p=0.023$), а также уменьшение представленности РС в динамике.
5. Не выявлено значимых различий в особенностях генетических нарушений у детей с типично протекающей и атипичной роландической эпилепсией.

6. Установлено, что дети с различными клинико-электроэнцефалографическими формами роландической эпилепсии в катамнезе обучаются по соответствующей типу нарушений программе детского дошкольно/школьного образования.
7. Разработанный алгоритм динамического наблюдения и обследования пациентов с РЭ/АРЭ, включающий оценку количественных (амплитуда, распространенность) и локализационных характеристик роландических спайков позволяет провести дифференциальную диагностику между формами РЭ/АРЭ и отнести тип течения роландической эпилепсии к одной из ее клинико-электроэнцефалографических разновидностей, что позволяет оценить вероятность неблагоприятного прогноза течения по развитию моторных и психических нарушений.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример 1.

М.З., девочка, 6 лет, возрастзависимая эпилепсия детства с центротемпоральными спайками (типичная роландическая эпилепсия, SeLECTS).

Возраст на момент обращения 5 лет. Жалобы при обращении на задержку темпов речевого развития, нарушение речи в виде выраженной дизартрии, редкие приступы.

Первый приступ в возрасте 4,5 лет, при засыпании, в виде асимметрии мимической мускулатуры, поворота головы вправо, обильного слюнотечения, остановки речи при сохраненном сознании, уринации большим объемом. Длительность первого приступа (со слов свидетелей) до 8 минут. Второй приступ произошел через неделю, также во время сна, длительностью до 18 минут. Третий приступ – до 15 минут. Во время третьего приступа помимо описанной выше симптоматики отмечались выраженные рвотные позывы. Из анамнеза известно, что ребенок от первой, физиологически протекавшей беременности, первых родов на сроке 39 недель. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов, вес при рождении 3120 грамм, рост 49 см.

Удерживает голову с 3 месяцев, поворот со спины на живот в возрасте 5 месяцев, стала самостоятельно садиться в возрасте 9 месяцев, первые шаги с возраста 15 месяцев. Первые односложные слова появились в возрасте 13 месяцев, фразовая речь с 20 месяцев.

Фармакологический анамнез: впервые противоэпилептическая терапия назначена после первого в жизни приступа (в возрасте 4 лет 6 месяцев) – вальпроевая кислота в дозировке 34 мг/кг/сутки (в течение 12 месяцев) с выраженным ухудшением в виде учащения и увеличения продолжительности приступов. Переведена на леветирацетам (дозировка неизвестна) – ухудшение

психического состояния в виде нарушения ночного сна, повышенной плаксивости. Ранее проведено генетическое исследование (полноэкзонное секвенирование) – выявлена гетерозиготная мутация в гене TFE3 (X: g.49038417 G>A; ENST00000315869/8: c560C>T), отвечающим за развитие нарушения интеллектуального развития, X-сцепленного, с пигментным мозаицизмом и грубыми чертами лица (OMIM). Данная мутация по результатам секвенирования по Сэнгеру признана спонтанной.

Выполнена МРТ головного мозга, которая не выявила структурных или объемных изменений головного мозга. За время наблюдения неоднократно проводился ЭЭГ мониторинг ночного сна.

ЭЭГМ в возрасте 5 лет 6 месяцев (декабрь 2022 года): Запись ЭЭГ в состоянии активного бодрствования представлена умеренными диффузными изменениями биоэлектрической активности коры больших полушарий головного мозга дизрегуляторного характера. Сон сформирован правильно. Смена стадий сна физиологичная. Физиологические паттерны сна сформированы согласно возрастной динамике электрогенеза, частично деформированы. На протяжении всей записи сна персистирует низкоамплитудная (до 106 мкВ) эпилептиформная активность в лобно-заднелобных отведениях с регулярным быстрым распространением по полушариям, выраженным увеличением представленности во сне (рисунок 32).

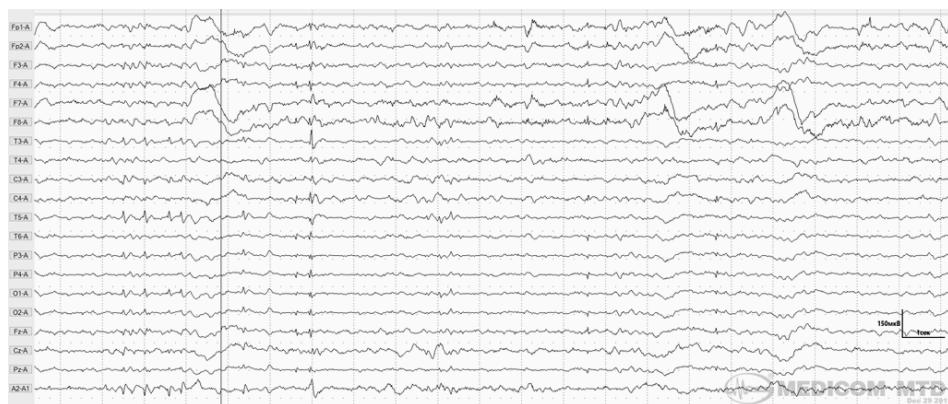


Рисунок 32 – ЭЭГ пациента с типичной РЭ в возрасте 5 лет 6 месяцев (ЭЭГМ_1)

ЭЭГМ в возрасте 6 лет (июнь 2023): Запись ЭЭГ в состоянии активного бодрствования представлена умеренными диффузными изменениями биоэлектрической активности коры больших полушарий головного мозга дисрегуляторного характера. Сон сформирован правильно. Смена стадий сна физиологичная. Физиологические паттерны сна сформированы согласно возрастной динамике электрогенеза, частично деформированы. На протяжении всей записи персистирует низко- и умеренноамплитудная (до 290 мкВ) эпилептиформная активность в правой центрально-височной области с распространением на лобные отведения билатерально и по унилатеральной гемисфере с выраженным увеличением амплитуды и представленности во сне (рисунок 33).



Рисунок 33 – ЭЭГМ пациента с типичной РЭ в возрасте 6 лет 7 месяцев (декабрь 2023 года)

Запись ЭЭГ в состоянии активного бодрствования представлена умеренными диффузными изменениями биоэлектрической активности коры больших полушарий головного мозга дисрегуляторного характера. Сон сформирован правильно. Смена стадий сна физиологична. Физиологические паттерны сна сформированы согласно возрастной динамике электрогенеза, представлены в полном объеме. На протяжении всей записи персистирует низкоамплитудная эпилептиформная активность в лобно-височных отведениях без распространения и группирования (рисунок 34).

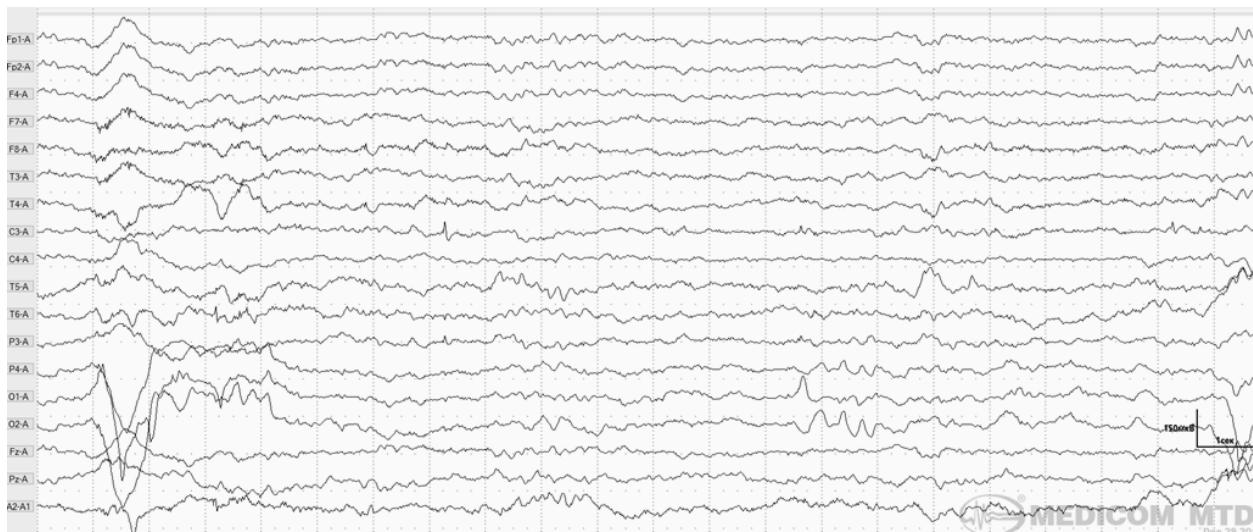


Рисунок 34 – ЭЭГМ пациента с типичной РЭ в возрасте 6 лет 7 месяцев (февраль 2024 года).

После получения результатов первой ЭЭГ сна переведена с препаратов леветирацетама на препараты с основным механизмом ингибирования карбоангидразы (Зонизамид) 25 мг однократно с выраженным положительным эффектом в виде отсутствия приступов (к моменту окончания исследования – в течение 2 лет), выраженного увеличения словарного запаса. Девочка посещает ДДУ по массовой программе, готовится поступать в первый класс.

Клинический пример 2.

Ребенок С.Н., диагноз: органическое поражение головного мозга перинатального генеза. Синдромокомплекс ДЦП, спастическая диплегия; задержка психоречевого и моторного развития. Атипичная роландическая эпилепсия (Developmental epileptic encephalopathy with spike-waves activisation in sleep, DEE-SWAS).

Возраст на момент начала наблюдений 2 года 2 месяца.

Из анамнеза известно, что ребенок от первой беременности, роды срочные. Оценка по шкале Апгар 5/6 баллов. С первых дней жизни состояние тяжелое, ИВЛ в течение 5 суток.

С первых дней жизни отмечались «вздрагивания», которые были расценены как эпилептические, ребенку был назначена натриевая соль валпроевой кислоты в дозировке 30 мг/кг/сутки.

Объективно при осмотре в возрасте 2 лет 2 месяцев: ребенок в сознании. Черепные нервы: глазные щели D=S, зрачки симметричные, фотопреакция сохранена. Легкое сходящееся альтернирующее косоглазие OU. Мышечный тонус повышен по пирамидному типу, больше в ногах, глубокие рефлексы оживлены, выше в ногах, D=S. Речевой продукция нет.

ЭЭГ (2 года 2 месяца) – в записи ЭЭГ бодрствования с ОГ и ЗГ определяются диффузные изменения биоэлектрической активности коры больших полушарий головного мозга регуляторного характера с признаками легкой задержки электрогенеза в форме сглаженности региональных различий. Типичной эпилептиформной активности не определяется (рисунок 35).

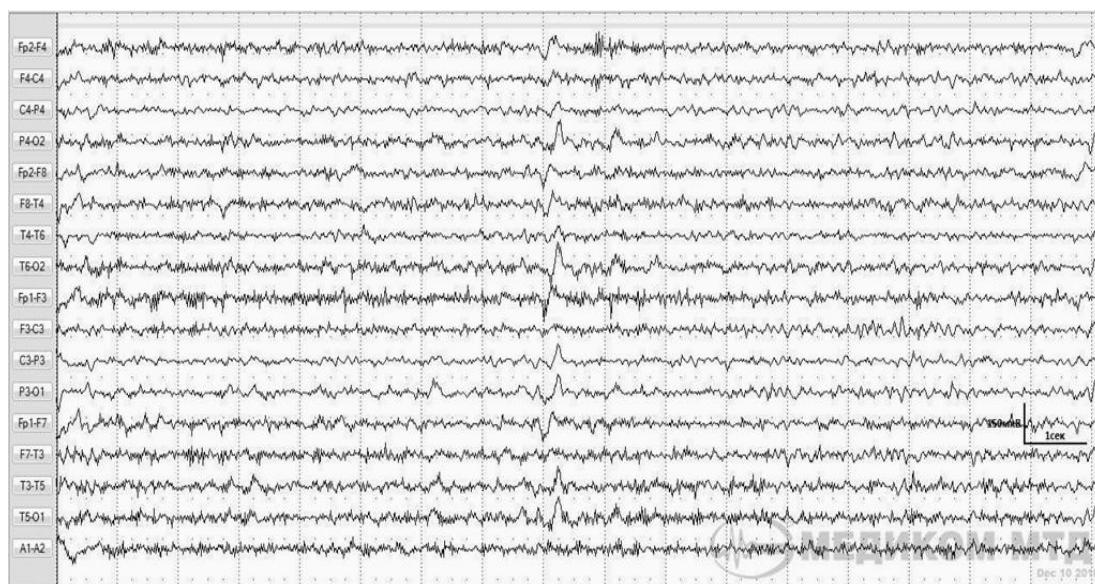


Рисунок 35 – ЭЭГМ ребенка с АРЭ в возрасте 2 года 2 месяца

Контрольная ЭЭГ в возрасте 2 лет 6 месяцев (рисунок 26) – в фоновой записи ЭЭГ в состоянии активного бодрствования определяются диффузные дисрегуляторные изменения биоэлектрической активности головного мозга в рамках возрастной динамики электрогенеза с изменениями по типу РС в центральной области билатерально, асинхронно.

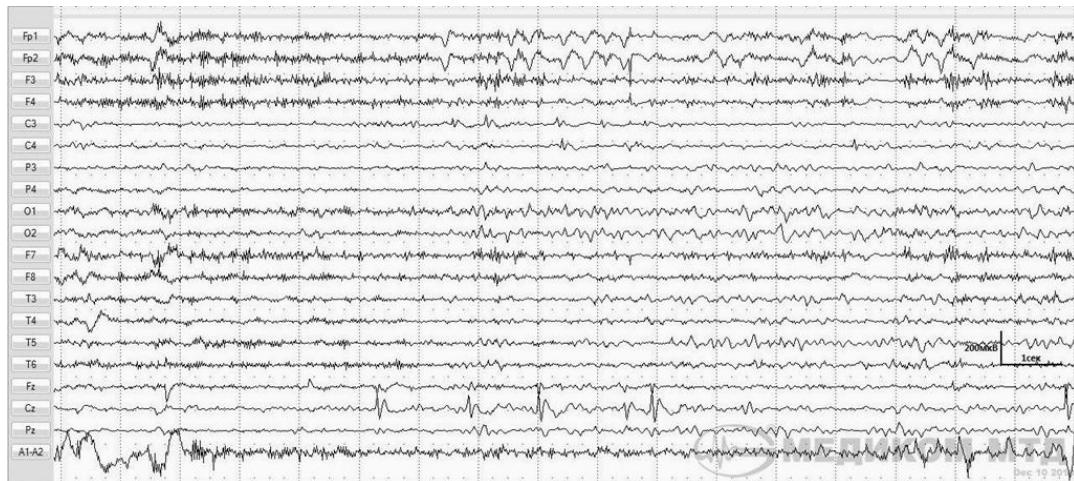


Рисунок 36 – ЭЭГМ ребенка с АРЭ в возрасте 2 лет 6 месяцев

Объективно в возрасте 2 лет 6 месяцев: Обращенную речь понимает, контактен, эмоционален. Команды выполняет. Речь слоговая, фразовой речи нет. Неврологический статус: сохраняются проявления спастической диплегии.

Противоэпилептическая терапия: валпроат натрия заменен на препарат для лечения роландической эпилепсии – сультиам – в дозировке 6,25 мг/кг/сутки.

Контроль ЭЭГ в возрасте 2 лет 8 месяцев (рисунок 37) – в фоновой записи ЭЭГ в состоянии активного бодрствования определяются диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга в рамках возрастной динамики электрогенеза. Типичной пароксизмальной и/или эпилептиформной активности не определяется.

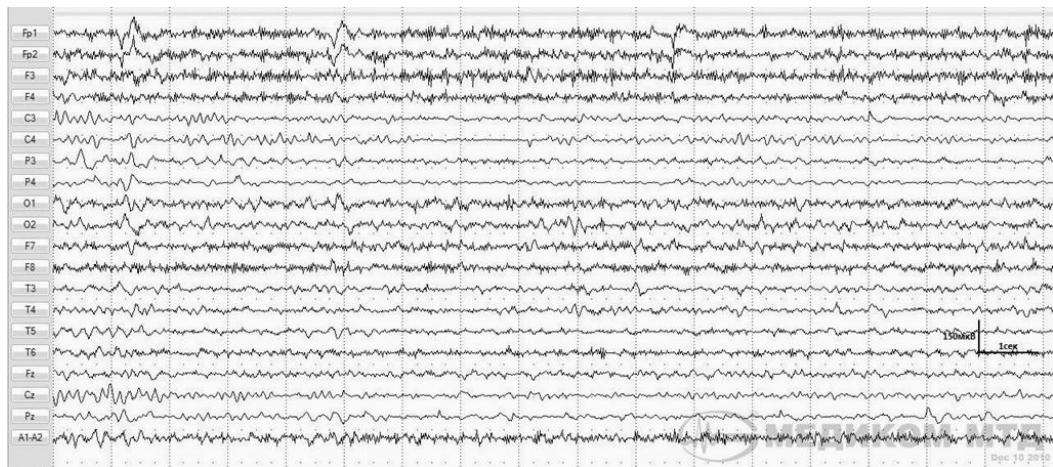


Рисунок 37 – ЭЭГМ ребенка с АРЭ и грубыми моторными нарушениями в возрасте 2 лет 8 месяцев

Объективно – сохраняется положительная динамика в виде улучшения когнитивных функций (ребенок более активен, интересуется окружающим, пытается вступить в контакт с врачом).

Клинический пример 3

Ребенок Д.А., мальчик, диагноз: Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция Атипичная возрастзависимая эпилепсия (DEE-SWAS).

Возраст на момент начала наблюдения 4 года.

Из анамнеза известно, что ребенок от 4 беременности, протекавшей на фоне хронического пиелонефрита, 2 срочных родов, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Выписан из роддома с диагнозом здоров.

Объективно в возрасте 4 лет: ребенок в сознании, на контакт идет неохотно. Речь лепетная, выполняет простые команды. К игрушкам безразличен, в зрительный контакт не вступает.

Неврологический статус – без очаговой неврологической симптоматики. Моторно неловок.

ЭЭГ в возрасте 4 лет (рисунок 38): легкое нарушение биоэлектрической активности коры больших полушарий головного мозга в виде снижения уровня функциональной активности и устойчивости коры, ирритация срединных структур. Задержка электрогенеза. Типичной пароксизмальной и/или эпилептиформной активности не определяется.

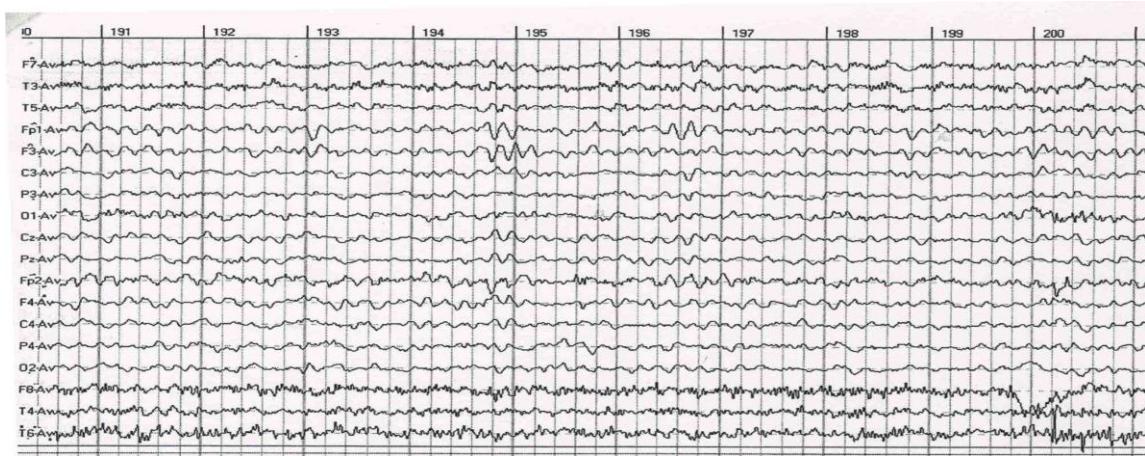


Рисунок 38 – ЭЭГМ ребенка с АРЭ и нарушением развития речи в возрасте 4 лет

В возрасте 4 лет 3 месяцев отмечается выраженная положительная динамика – ребенок стал более усидчив, реагирует на интонацию взрослого. Стал более сосредоточенным, смотрит в лицо.

ЭЭГ В возрасте 4 лет 3 месяцев (рисунок 39) – в ЭЭГ бодрствования и сна определяются диффузные изменения биоэлектрической активности коры больших полушарий головного мозга регуляторного характера, указывающие на функциональную незрелость корково-подкорковых и межполушарных связей с признаками продолженной интермиттирующей эпилептиформной активности типа ДЭПД (амплитудой до 140 мкВ) в левых центральных отведениях с тенденцией к вовлечению теменных областей коры больших полушарий головного мозга слева.



Рисунок 39 – ЭЭГМ ребенка с АРЭ и грубыми моторными нарушениями в возрасте 4 лет 3 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая встречаемость роландической эпилепсии и ее клинико-электроэнцефалографических вариантов у детей, затруднения в диагностике форм, имеющих различный прогноз, а также частота труднораспознаваемых форм РЭ с одной стороны позволяет заподозрить большое количество возможных ошибок в диагностике формы эпилептического процесса у детей. Увеличивающаяся доступность таких современных методов нейрофизиологического обследования как продолженный (в том числе амбулаторный) мониторинг электроэнцефалограммы с другой стороны объясняет повышенный интерес к данной патологии и позволяет решить эту проблему.

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

Полученные в проведенном исследовании результаты позволяют уточнить динамику электроэнцефалографического течения и прогноз заболевания, что в последующем позволит оптимизировать тактику лечения.

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

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

Все указанные формы объединяют схожие электроэнцефалографические нарушения по типу роландических спайков (различной локализации) и

семиологически схожие эпилептические приступы с выраженным вегетативным компонентом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выявлении у пациента детского возраста жалоб на специфические эпилептические приступы, ассоциированные со снижением уровня бодрствования, сопровождающиеся выраженным вегетативным компонентом, целесообразно расширение обследования в виде проведения продолженного электроэнцефалографического мониторинга ночного сна
2. Для уточнения типа течения роландической эпилепсии необходимо последовательное проведение нескольких продолженных электроэнцефалографических мониторингов с фиксацией в медицинской документации таких параметров как амплитуда комплекса РС от пика до пика в мкВ, при измерении в усредненном монополярном монтаже, сгруппированность комплексов РС, их локализация для возможности сравнения этих характеристик в динамике.
3. Несмотря на выраженные различия в преморбидном и в неврологическом статусе пациентов с типичной РЭ и с АРЭ, нельзя исключать наличие РЭ у пациентов с тяжелыми формами церебрального поражения, включая детский церебральный паралич со степенью нарушения больших моторных функций выше 2 класса GMFCS, что требует углубленного обследования.
4. Не выявлено необходимости выполнения углубленного генетического обследования (в виде проведения полноэкзомных/полногеномных исследований) пациентов с точки зрения коррекции терапии или смены тактики ведения описываемой группы больных, учитывая отсутствие статистически значимых различий между группами пациентов с типичной РЭ и АРЭ в патологии различных генов.

На основании изученной научной литературы, и анализа полученных результатов проведенного исследования, уточнены критерии дифференциальной диагностики типичной и атипичной роландической эпилепсии (представлены в таблице 52).

Таблица 52 – Дифференциально-диагностические критерии типичной и атипичной роландической эпилепсии

Критерий	Типичная РЭ	Атипичная РЭ с моторными нарушениями	Атипичная РЭ с преимущественно речевыми нарушениями
Течение беременности	удовлетворительное	неудовлетворительное	удовлетворительное
Срок гестации	37-42 недели	<37	37-42 недели
Масса тела при рождении	3362 ± 480 г	2685 ± 935 г	3164 ± 850 г
Реанимационные мероприятия в род. зале	-	+	-
Моторное развитие на первом году жизни	Без особенностей	С задержкой свыше 6 месяцев	С задержкой от 3 до 6 месяцев
Нейровизуализация	Без патологии	Атрофия коры БПГМ	Атрофия коры БПГМ
Возраст дебюта приступов	$57,38 \pm 31,44$ мес.	$40,86 \pm 27,5$ мес.	$35,63 \pm 29,0$ мес.

Продолжение таблицы 52

Критерий	Типичная РЭ	Атипичная РЭ с моторными нарушениями	Атипичная РЭ с преимущественно речевыми нарушениями
Длительность приступов в дебюте	$22,51 \pm 42,97$ мин.	$33,04 \pm 76,13$ мин.	$15,12 \pm 28,78$ мин
Основные симптомы приступов в дебюте	Асимметрия лица, позывы на рвоту	Связь с уровнем бодрствования	Связь с уровнем бодрствования
Симптом, коррелирующий с возрастом	Позывы на рвоту	---	Асимметрия лица, Цианоз губ, цианоз носогубного треугольника
Сгруппированность РС (в динамике)	Без изменений	Уменьшалась	Без изменений
Динамика ЭЭГМ (амплитуда РС)	↓ ↑ ↓	↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓
Индекс распространенности РС	1,83	2,73	2,69
Тип обучения в катамнезе	Массовая программа	Программа для детей с ЗПР	Программа для детей с нарушением речевого развития

На основании проведенного исследования динамических характеристик ЭЭГ и сопоставления их с клинико-электроэнцефалографической группой РЭ разработан диагностический алгоритм определения прогноза типа течения РЭ (представлен на рисунке 31). Данный алгоритм может применяться с целью совершенствования диагностики и определения прогноза типа течения РЭ/АРЭ у детей.

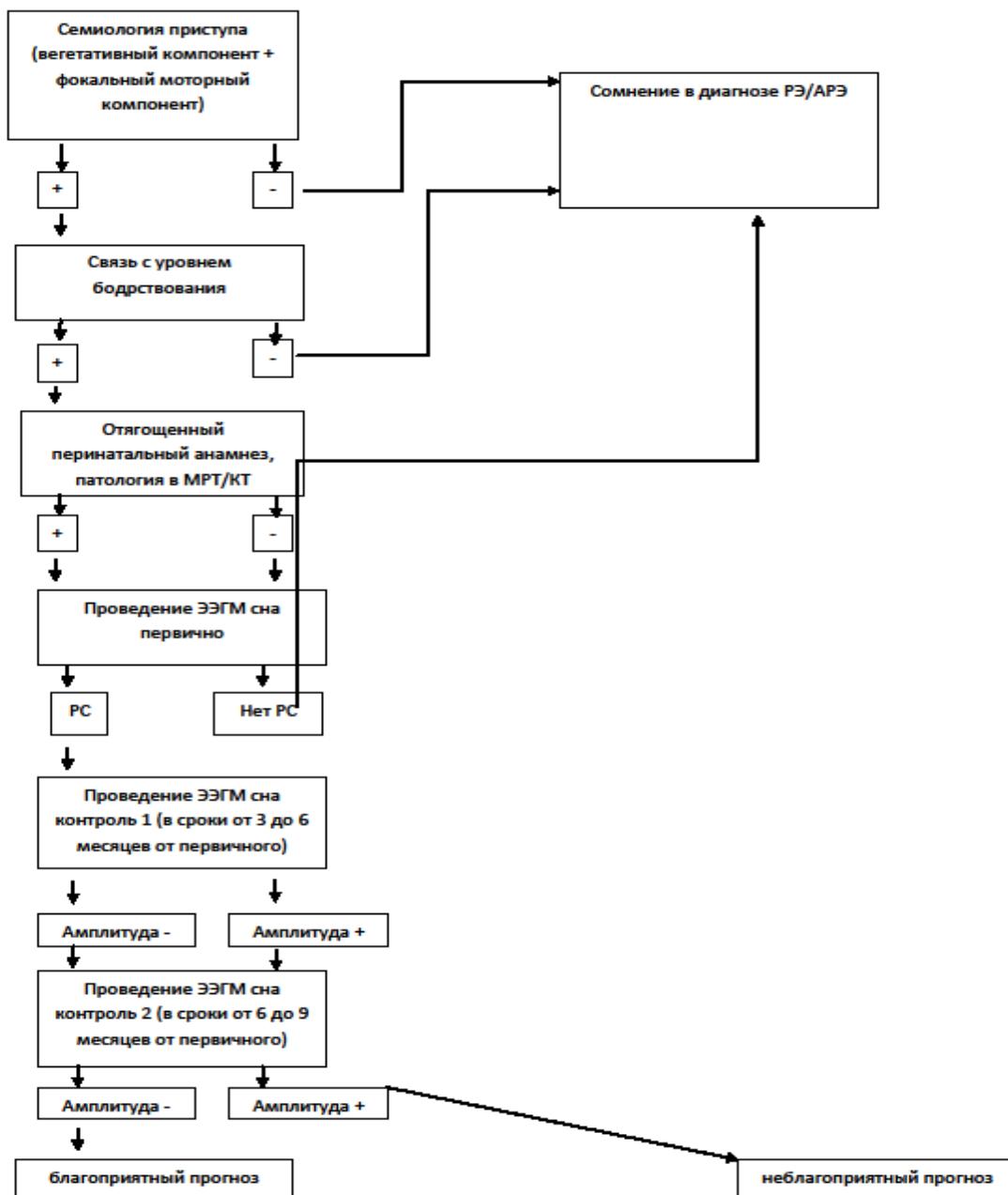


Рисунок 31 – Алгоритм определения прогноза течения РЭ/АРЭ

Первый этап данного алгоритма заключается в определении семиологии приступа в дебюте заболевания. Обильное вегетативное сопровождение приступа и отчетливая связь его с уровнем бодрствования позволяет заподозрить ту или иную форму РЭ.

На втором этапе проводится сбор анамнеза, уточнение отягощающих факторов, в том числе перинатальных, а также проводится контрольная ЭЭГ ночного сна. При выявлении в ЭЭГМ ночного сна специфических для РЭ/АРЭ нарушений в виде РС, определяется их амплитуда в усредненном монополярном монтаже. Проведение нейровизуализации (МРТ или КТ) является облигатным при подозрении на любую форму эпилепсии, однако выявление патологии в МРТ/КТ у пациента с роландической эпилепсией, позволяет предположить атипичную форму РЭ.

Выявление в ЭЭГМ специфических для РЭ комплексов в виде роландических спайков, независимо от их локализации, подтверждает диагноз РЭ/АРЭ.

На третьем этапе диагностики проводится ряд последовательных ЭЭГ мониторингов ночного сна с интервалом от 3 до 6 месяцев, где увеличение амплитуды роландических спайков в первом контролльном исследовании, при дальнейшем ее снижении, ассоциировано с благоприятным прогнозом течения РЭ.

Последовательное постоянное снижение или отсутствие изменений амплитуды в динамике ассоциировано с неблагоприятным прогнозом течения РЭ, в том числе у пациентов с отсутствием нарушений в моторном статусе и отсутствии нарушений развития речи.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ ТЕМЫ

Анализ публикаций показал, что в настоящее время не существует единой концепции в части различного подхода к диагностике, и терапии типичной и атипичной роландической эпилепсии. Также, согласно данным литературы, нет понимания, являются ли атипичные формы роландической эпилепсии самостоятельными формами заболевания, или они являются вариантами течения или эволюции типичной роландической эпилепсии.

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

Определение клинико-электроэнцефалографического комплекса РЭ в дальнейшем позволит специалисту, в том числе первичного звена здравоохранения, определить дальнейшую тактику и возможный прогноз развития заболевания.

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

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ABPE – atypical benign partial epilepsy, атипичная доброкачественная парциальная эпилепсия

CSWS – continuous slow-wake spikes, продолженные пик-волновые комплексы

DEE – developmental epileptic encephalopathy, эпилептическая энцефалопатия с нарушением развития

EAF – epilepsy-aphasia spectrum, спектр афазии-эпилепсии

EE – epileptic encephalopathy, эпилептическая энцефалопатия

ESES – electrical status epilepticus during sleep, электрический эпилептический статус во время сна

GMFCS – gross motor function classification system, система классификации больших моторных навыков.

ILAE – international league against epilepsy, международная лига по борьбе с эпилепсией

MACS – manual ability classification system, система классификации мануальных навыков

NMDA – N-Methyl-D-aspartate, N-метил-D-аспартат

REM – rapid eye movement, быстрые движения глаз

SeLECTS – self limited epilepsy with centrotemporal spikes, самоограниченная эпилепсия с центротемпоральными спайками

SWAS – spike waves with activisation in sleep, пик-волновые комплексы, активируемые во сне

АПП – абсансоподобные прогрессии

АРЭ – атипичная роландическая эпилепсия

АЭП – антиэpileптические препараты

АЭР – аутистический эпилептиформный регресс

ВНСГМ – врожденное нарушение созревания головного мозга

ГЭФСплюс – Генерализованная эпилепсия с фебрильными судорогами «плюс»

ДЗЭ – доброкачественная затылочная эпилепсия

ДИ – доверительный интервал

ДРЭ – доброкачественная роландическая эпилепсия

ДФЭД – доброкачественная фокальная эпилепсия детства

ДЦП – детский церебральный паралич

ДЭПД – доброкачественные эпилептиформные паттерны детства

КТ – компьютерная томография

КЭД – когнитивная эпилептиформная дезинтеграция

Ме - медиана

МРТ – магнитно-резонансная томография

НРС – нарушения ритма сердца

НРС – нарушения роландического спектра

НС – негативный спайк

ПКИ – плацебо-контролируемое исследование

ПРС – протонно-резонансная спектрография

ПЭС – полноэкзомное секвенирование

ПЭТ – противоэпилептическая терапия

ПЭТ – протонно-эмиссионная томография

РАС – расстройство аутистического спектра

РП – роландический паттерн

РС – роландический спайк

РЭ – роландическая эпилепсия

СД – синдром Драве

СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности

СЛК – синдром Ландау-Клеффнера

ФЭДСИМ-ДЭПД – фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и доброкачественными паттернами детства

ЭС – эпилептический статус

ЭЭГ – электроэнцефалография

ЭЭГМ – электроэнцефалографический мониторинг

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранцевич, Е.Р. Опыт использования леветирацетама при дезинтегративных психических расстройствах у детей с эпилептиформными изменениями в ЭЭГ сна / Е.Р. Баранцевич, Д.Е. Зайцев, Д.В. Лютин [и др.]. // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2011. – Т. 18, № 3. – С. 23 – 28.
2. Гузева, В.И. Федеральное руководство по детской неврологии / В.И. Гузева. – М.: МК, 2016. – 640 с.
3. Диагностика и лечение роландической эпилепсии. / С.П. Хомякова, К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин, А.А. Алиханов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1999. – №99(3). – С. 16–21.
4. Ермоленко, Н.А. Нужно ли лечить пациентов с доброкачественными эпилептиформными разрядами детского возраста без эпилептических приступов? / Н.А. Ермоленко, И.С. Бахтин, И.А. Бучнева // Русский журнал детской неврологии. 2019. – Т. 14 №1. С. 7 – 13.
5. Заваденко, Н. Н. Нарушения развития речи при неврологических заболеваниях у детей / Н. Н. Заваденко // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2019. – № 1. – С. 101 – 107.
6. Зайцев, Д. Е. Некоторые особенности психического функционирования детей при формировании доброкачественных эпилептиформных паттернов детства / Д. Е. Зайцев, Н. А. Титов, Е. С. Миронова // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2011. – Т. 3, № 4. – С. 28 – 34.
7. Карлов, В. А. Эпилепсия / В. А. Карлов. – М.: Медицина, 1990. – 336 с.
8. Кот, Д. А. Атипичная эволюция доброкачественной эпилепсии детского возраста с центрально-височными спайками как проявление эпилептической энцефалопатии / Д.А. Кот, Л.В. Шалькевич // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014. №2. С. 45 – 51.

9. Кравцов, Ю. И. Редкие варианты роландической эпилепсии / Ю. И. Кравцов, А. Г. Малов // Неврологический вестник. – 2007. – Т. 39, № 3. – С. 103-107.
10. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Преждевременные роды», URL: cr.menzdrav.gov.ru/schema/331_1?ysclid=1pp8t2epk3111162358
11. Мухин, К. Ю. Эпилепсия при церебральных параличах у детей: электроклинические особенности и прогноз / К. Ю. Мухин, Г. В. Кузьмич, М. Б. Миронов // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2011. – № 5. – С. 37 – 41.
12. Мухин, К.Ю. Доброкачественные эпилептиформные паттерны детства и ассоциированные с ними состояния / К.Ю. Мухин // Русский журнал детской неврологии. 2018. - №3. – С. 7-24.
13. Мухин, К.Ю. Клинико-электроэнцефалографические характеристики идиопатической фокальной эпилепсии детского возраста с центрально-височными пиками / К. Ю. Мухин // Русский журнал детской неврологии. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 7-14.
14. Мухин, К.Ю. Эпилепсия: атлас электро-клинической диагностики / К. Ю. Мухин – М.: Альварес Паблишинг, 2004 (ОАО Тип. Новости). – 439 с.
15. Мухин, К.Ю., Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. Под ред. К.Ю. Мухина, А.С. Петрухина. М.: Арт-БизнесЦентр, 2000. – 319 с.
16. Ноговицын, В. Ю. Клинико-электроэнцефалографический полиморфизм доброкачественных эпилептиформных нарушений детства: специальность 14.00.13: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ноговицын Василий Юрьевич. – Москва, 2006. – 114 с.
17. Особенности клиники, диагностики и лечения роландической эпилепсии у детей / Г.Б. Кадражанова, А.Р. Смагулова, А.Ш. Избасарова [и др.]. // Вестник КазНМУ. – 2017. – №3. – С. 132 – 134.
18. Петрухин, А.С. Эпилептология детского возраста: Руководство для врачей / Под ред. А. С. Петрухина. – М. Медицина, 2000. – 622 с.

19. Полиморфизм клинико-неврологических проявлений у детей при регистрации Роландических комплексов на ЭЭГ / В. И. Михнович, Т. Е. Старовойтова, Н. В. Королева [и др.]. // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2005. – № 5(43). – С. 169-172.
20. Семенова, Е.В. Реабилитация детей с ДЦП: обзор современных подходов в помощь реабилитационным центрам / Е.В. Семенова – М. Лепта Книга, 2018. – 584 с.
21. Сидорова, И.С. Развитие головного мозга плода и влияние пренатальных повреждающих факторов на основные этапы нейрогенеза. / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина, А.Л. Унанян, М.Б. Агеев // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2022. – 22(1). – С. 35-44.
22. Софронов, А.Г. Лечение синдрома Жиля де ля Туретта у детей противоэпилептическими препаратами / А. Г. Софронов, Д. Е. Зайцев, И. Д. Зайцев, Н. А. Титов // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2019. – № 4(68). – С. 66-71.
23. Софронов, А.Г. Синдром Жиля Де Ля Туретта. Клинико-диагностические и терапевтические аспекты / А. Г. Софронов, Д. Е. Зайцев, И. Д. Зайцев, Н. А. Титов // Неврологический вестник. – 2019. – Т. 51, № 4. – С. 66-72.
24. Софронов, А.Г. Спектр атипичной роландической эпилепсии и связанных состояний / А. Г. Софронов, Д. Е. Зайцев, Н. А. Титов, И. Д. Зайцев // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2020. – № 1(69). – С. 201-209.
25. Шалькевич, Л. В. Детский церебральный паралич: использование современных классификационных систем / Л. В. Шалькевич // Медицинские новости. – 2021. – № 1(316). – С. 19-23.

26. Aicardi, J. Atypical semiology of rolandic epilepsy in some related syndromes / J. Aicardi // Epileptic Disord. – 2000. – 2 Suppl. 1. – P. 5–9.
27. Aicardi, J. Epilepsy in children. - second edition изд. - New York: Raven Press, 1986. - 413 c.
28. Ambrosetto, G. Antiepileptic drug treatment of benign childhood epilepsy with rolandic spikes: is it necessary? / G. Ambrosetto, C.A. Tassinari // Epilepsia. – 1990. – Vol.31(6) – P.802-805.
29. Ambrosetto, G. Predictive factors of seizure frequency and duration of antiepileptic treatment in rolandic epilepsy: a retrospective study. / G. Ambrosetto, R.P. Giovanardi, CA. Tassinari // Brain Dev. – 1987. – Vol.9. – P. 300–304.
30. Arts, W.F. Landau-Kleffner syndrome and CSWS syndrome: treatment with intravenous immunoglobulins / W.F. Arts, F.K. Aarsen, M. Scheltens-de Boer, C.E. Catsman-Berrevoets // Epilepsia. - 2009. - №50 Suppl 7. - C. 55-58.
31. Atkins, M.D. Cognitive deficits are underestimated in children with benign epilepsy with centro-temporal spikes. / M.D. Atkins, K. Juul // Ugeskr Laeger. – 2016. – Vol.7. C. 178(45)
32. Atypical evolution of Panayiotopoulos syndrome: a case report / C.D. Ferrie, M. Koutroumanidis, S. Rowlinson [et al.]. // Epileptic Disord. – 2002. – Vol. 4 (1). – P. 35–42.
33. Beaumanoir, A. Benign epilepsy of childhood with Rolandic spikes. A clinical, electroencephalographic, and telencephalographic study. / A Beaumanoir, T Ballis, G Varfis, K Ansari // Epilepsia. – 1974. – Vol.5(3) – P. 301-315.
34. Beaussart, M. Evolution of epilepsy with rolandic paroxysmal foci: a study of 324 cases. / M. Beaussart, R. Faou // Epilepsia. – 1978. Vol.19(4) – P. 337 – 342.
35. Beaussart, M. Benign epilepsy of children with rolandic (centrotemporal) paroxysmal foci: a clinical entity. Study of 221 cases. / M. Beaussart // Epilepsia. – 1972. Vol.13. – P. 795 – 811.
36. Benifla, M. Neurosurgical management of intractable rolandic epilepsy in children: role of resection in eloquent cortex. / M. Benifla // Clinical article. J Neurosurg Pediatr. – 2009. Vol. 4(3). – P. 199 – 216.

37. Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. / C.P. Panayiotopoulos, M. Michael, S. Sanders [et al.]. // Brain. – 2008. – Vol. 131(Pt 9). – P. 2264 – 2286.
38. Benign Rolandic Epilepsy: Atypical Features Are Very Common. / E.C. Wirell, P.R. Camfield, K.E. Gordon [et al.]. // Journal of Child Neurology. – 1995. – Vol. 10(6). – P. 455 – 458.
39. Biallelic ADGRV1 variants are associated with Rolandic epilepsy. / Z. Liu, X. Ye, J. Zhang [et al.]. // Neurol Sci. – 2021. – Vol. 23. – P. 1365 – 1374.
40. Blom, S. Benign epilepsy of children with centro-temporal EEG foci. Discharge rate during sleep. / S. Blom, J. Heijbel // Epilepsia. – 1975. Vol. 16(1). – P. 133-140.
41. Blom, S. Benign epilepsy of children with centrot temporal EEG foci: a follow-up study in adulthood of patients initially studied as children. / S. Blom, J. Heijbel // Epilepsia. – 1982. – Vol. 23(6). – P. 629 – 632.
42. Bouma, P.A. The course of benign partial epilepsy of childhood with centrot temporal spikes: a meta-analysis. / P.A. Bouma, A.C. Bovenkerk, R.G. Westendorp, O.F. Brouwer. // Neurology. – 1997. Vol. 48(2). – P. 430 – 437.
43. Bourgeois, B.F. Drug treatment of benign focal epilepsies of childhood. / B.F. Bourgeois. // Epilepsia. 2000. – Vol. 41. – P. 1057 – 1058.
44. Bulgheroni, S. Verbal dichotic listening performance and its relationship with EEG features in benign childhood epilepsy with centrot temporal spikes. / S. Bulgheroni // Epilepsy Research. – 2008. – Vol. 79 (1). – P. 31–38.
45. Caraballo, R. A Particular Type of Epilepsy in Children with Congenital Hemiparesis Associated with Unilateral Polymicrogyria. / R. Caraballo, R. Cersósimo, N. Fejerman // Epilepsia. – 1999. – Vol. 40 (7). – P. 865–871.
46. Caraballo, R. Use of sulthiame as add-on therapy in children with non-self-limited focal epilepsies of childhood. / R. Caraballo // Epilepsy Behav. – 2023. – Vol. 143. – P. 109220.

47. Cavazutti, G. B. Epidemiology of different types of epilepsy in schoolage children of Modena, Italy / G. B. Cavazutti // Epilepsia. – 1980. – Vol. 21. – P. 43 – 55.
48. Childhood-onset epilepsy in patients with dyskinetic cerebral palsy caused by basal ganglia and thalamic lesions. / S. Nishimoto, Y. Kitai, S. Hirai [et al.]. // Eur J Paediatr Neurol. – 2023. – Vol.47. – P. 41 – 46.
49. Clinical genetic study of the epilepsy–aphasia spectrum. / M–H. Tsai, D.F. Vears, S.J. Turner [et al.]. // Epilepsia. – 2013. – Vol. 54 (2). – P. 280 – 287.
50. Cognitive and behavioral effects of nocturnal epileptiform discharges in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. / J. Nicolai, A.P. Aldenkamp, J. Arends [et al.]. // Epilepsy & Behavior. – 2006. – Vol. 8. (1). – P. 56–70.
51. Cognitive consequences of Rolandic Epilepsy. / A.D. Saint – Martin, C. Seegmuller, R. Carcangiu [et al.]. // Epileptic Disord. – 2001. – Spec No 2. – P.I59– 165.
52. Cognitive impairment and cortical reorganization in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes. / A. Datta, N. Oser, F. Bauder [et al.]. // Epilepsia. – 2013. – Vol. 54 (3). – P. 487–494.
53. Comparing cortical auditory processing in children with typical and atypical benign epilepsy with centrotemporal spikes: electrophysiologic evidence of the role of non–rapid eye movement sleep abnormalities / M. Filippini, A. Boni, M. Giannotta [et al.]. // Epilepsia. – 2015. – Vol 25., 56(5). – P. 726–734.
54. Could Rolandic spikes be a prognostic factor of the neurocognitive outcome of children with BECTS? / I. Tristano, F. Nicita, G. Garone [et al.]. // Epilepsy Behav. – 2018. – Vol.86. – P. 157 – 162.
55. Datta, A. Benign Epilepsy of Childhood With Rolandic Spikes: Typical and Atypical Variants. / A. Datta, D.B. Sinclair // Pediatric Neurology. – 2007. – Vol. 36(3). – P. 141–145.
56. Degen, R. Benign localized and generalized epilepsies of early childhood. – Amsterdam: Elsevier, 1992. - 248 c.

57. Deletions in 16p13 including GRIN2A in patients with intellectual disability, various dysmorphic features, and seizure disorders of the rolandic region. / C. Reutlinger, I. Helbig, B. Gawelczyk [et al.]. // Epilepsia. – 2010. – Vol. 51 (9). – P. 1870–1873.
58. Deonna, T. Combined myoclonic-astatic and "benign" focal epilepsy of childhood ("atypical benign partial epilepsy of childhood"). A separate syndrome? / T. Deonna, A.L. Ziegler, P.A. Despland // Neuropediatrics. – 1986. – Vol.17(3). – P. 144 – 151.
59. Deonna, T. Early-onset acquired epileptic aphasia (Landau-Kleffner syndrome, LKS) and regressive autistic disorders with epileptic EEG abnormalities: The continuing debate. / T. Deonna, E. Roulet-Perez // Brain and Development. – 2010. – Vol. 32 (9). – P. 74 –752.
60. Deonna, T. Partial epilepsy in neurologically normal children: clinical syndromes and prognosis. / T. Deonna // Epilepsia. – 1986. – Vol.27(3). – P. 241 – 247.
61. Deonna, T.W. Speech and oromotor deficits of epileptic origin in benign partial epilepsy of childhood with Rolandic spikes. Relationship to the acquired aphasia epilepsy syndrome. / T.W. Deonna, E. Roulet, D. Fontan, J.P. Marcoz // Neuropediatrics. – 1993. – Vol. 24(2). – P. 83 – 87.
62. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. / R. Palisano, P. Rosenbaum, S. Walter [et al.]. // Dev Med Child Neurol. 1997 – Vol. 39(4). - P. 214 – 223.
63. Diagnostic criteria of atypical benign partial epilepsy syndrome in childhood / K.IU. Mukhin, L.Iu. Glukhova, A.S. Petrukhin [et al.]. // Zh. Nevrol. Psichiatr. Im. S. S. Korsakova. – 2001. – Vol. 101. (1). – P. 13 – 21.
64. Doose, H. A genetically determined basic mechanism in benign partial epilepsies and related non-convulsive conditions / H. Doose, W.K. Baier // Epilepsy Res. Suppl. – 1991. – Vol. 4 – P. 113–118.

65. Doose, H. Atypical “Benign” Partial Epilepsy of Childhood or Pseudo–Lennox Syndrome. Part II: Family Study / H. Doose // Neuropediatrics. – 2001. – Vol. 31 – 32 (01). – C. 9–13.
66. Doose, H. Benign partial epilepsy treatment with sulthiame. / H. Doose // Dev Med Child Neurol. – 1988. – Vol.30(5). – P. 683 – 684.
67. Doose, H. EEG in childhood epilepsy. / H. Doose. – Hamburg. : John Libbey. – 2003. – 414 c.
68. Doose, H. Symptomatology in children with focal sharp waves of genetic origin / H. Doose // European Journal of Pediatrics. – 1989. – Vol. 149 (3). –P. 210–215.
69. Drury, I. Benign partial epilepsy of childhood with monomorphic sharp waves in centrot temporal and other locations /I. Drury, A. Beydoun // Epilepsia. – 1991. – Vol. 32. – P. 662 – 667.
70. Early prediction of encephalopathic transformation in children with benign epilepsy with centro-temporal spikes. / A. Porat Rein, U. Kramer, M. Hausman Kedem [et al.]. // Brain Dev. – 2021. – Vol.43(2). – P. 268 – 279.
71. EEG Characteristics Related to Educational Impairments in Children with Benign Childhood Epilepsy with Centrot temporal Spikes. / J. Nicolai, I. van der Linden, J.B. Arends, [et al.]. // Epilepsia. – 2007. – Vol. 48 (11). – P. 2093 – 2100.
72. EEG criteria predictive of complicated evolution in idiopathic rolandic epilepsy / R. Massa, A. de Saint-Martin, R. Carcangiu [et al.]. // Neurology. – 2001. – Vol. 25. (6). – P. 1071 – 1079.
73. Effects of sulthiame on seizure frequency and EEG in children with electrical status epilepticus during slow sleep. / Y. Topçu, B. Kılıç, H.G. Tekin [et al.]. // Epilepsy Behav. – 2021. Vol. 116. – P. 107793.
74. Epilepsy syndromes in cerebral palsy: varied, evolving and mostly self-limited. / M.S. Cooper, M.T. Mackay, C. Dagua, [et al.]. // Brain. – 2023.Vol. 146(2). – P. 587 – 599.

75. Evaluation of candidate genes in a Chinese cohort of atypical Rolandic epilepsy. / X. Hu, J. Tang, Y. Hua [et al.]. // *Epileptic Disord.* – 2021. Vol. 23(4). – P. 623 – 632.
76. Exome sequencing in 57 patients with self-limited focal epilepsies of childhood with typical or atypical presentations suggests novel candidate genes. / G. Rudolf, J. de Bellescize, A. de Saint Martin [et al.]. // *Eur J Paediatr Neurol.* – 2020. Vol. 27. – P. 104 – 110.
77. Exome-wide analysis of mutational burden in patients with typical and atypical Rolandic epilepsy. / D.R. Bobbili, D. Lal, P. May [et al.]. // *Eur J Hum Genet.* – 2018. Vol. 26(2). – P. 258 – 264.
78. Fejerman, N. Atypical Evolutions of Benign Localization–Related Epilepsies in Children: Are They Predictable? / N. Fejerman, R. Caraballo, S.N. Tenembaum / *Epilepsia.* – 2000. –Vol. 41 (4). – P. 380 – 390.
79. Fejerman, N. Atypical rolandic epilepsy / N. Fejerman // *Epilepsia.* – 2009. – Vol. 50 – P. 9–12.
80. Fejerman, N. Status epilepticus of benign partial epilepsies in children: report of two cases. / N. Fejerman, A.M. Di Blasi // *Epilepsia.* – 1987. – Vol. 28(4). – P. 351 – 355.
81. Frankenburg, W. K. The Denver developmental screening test. / W.K. Frankenburg, J.B. Dodds // *J Pediatr.* – 1967. – Vol. 71(2). – P. 181 – 191.
82. G327E mutation in SCN9A gene causes idiopathic focal epilepsy with Rolandic spikes: a case report of twin sisters. / Z. Liu, X. Ye, P. Qiao [et al.]. // *Neurol Sci.* – 2019. – Vol. 40(7). – P. 1457 – 1460.
83. Galanopoulou, A.S. The spectrum of neuropsychiatric abnormalities associated with electrical status epilepticus in sleep / A.S. Galanopoulou, A. Bojko, F. Lado, S.L. Moshé // *Brain and Development.* – 2000. –Vol. 22 (5). – P. 279–295.
84. Gastaut, Y. Un élément déroutant de la semiologie électroencéphalographique: les points prerolandique sans signification focale / Y. Gastaut // *Rev Neurol (Paris).* – 1952. Vol. 87. – P. 488 – 490.

85. Genotype and phenotype of children with KCNA2 gene related developmental and epileptic encephalopathy / P. Gong, J. Xue, X.R. Jiao [et al.]. // Zhonghua Er Ke Za Zhi. – 2020. Vol. 58(1). – P. 35 – 40. Chinese.
86. Gobbi, G. The Spectrum of Idiopathic Rolandic Epilepsy Syndromes and Idiopathic Occipital Epilepsies: From the Benign to the Disabling / G. Gobbi, A. Boni, M. Filippini // Epilepsia. – 2006. – Vol. 47. – s.2. – P. 62–66.
87. Gogou, M. Sleep Disturbances in Children with Rolandic Epilepsy. / M. Gogou, K. Haidopoulou, M. Eboriadou, E. Pavlou // Neuropediatrics. – 2017. – Vol. 48(1). – P. 30-35.
88. Graf, M. Benign Rolandic epilepsy in children. Topographic EEG analysis / M. Graf // Wien. Klin. Wschr. – 1990. – Vol. 102, N 2. – P. 206–210.
89. Gregory, D.L., Clinical relevance of a dipole field in rolandic spikes. / D.L. Gregory, P.K. Wong // Epilepsia. – 1992. – Vol. 33(1). – P. 36 – 44.
90. Gregory, D.L., Topographical analysis of the centrotemporal discharges in benign rolandic epilepsy of childhood. / D.L. Gregory, P.K. Wong. // Epilepsia. – 1984. – Vol. 25(6). – P. 705 – 711.
91. GRIN2A mutations cause epilepsy–aphasia spectrum disorders. / G.L. Carvill, B.M. Regan, S.C. Yendle [et al.]. // Nature Genetics. – Springer Nature. – 2013. – Vol. 45 (9). – P. 1073–1076.
92. GRIN2A mutations in acquired epileptic aphasia and related childhood focal epilepsies and encephalopathies with speech and language dysfunction / G Lesca, G. Rudolf, N. Bruneau [et al.]. // Nature Genetics. – 2013. – Vol.45 (9). – P. 1061 – 1066.
93. Gross-Selbeck, G. Treatment of “benign” partial epilepsies of childhood, including atypical forms. / G. Gross-Selbeck // Neuropediatrics. – 1995. – Vol.26. – P. 45 – 50.
94. Hadjipanayis, A. Epilepsy in patients with cerebral palsy / A. Hadjipanayis, C. Hadjichristodoulou, S. Youroukos // Dev Med Child Neurol. – 1997. – Vol. 39(10). – P. 659 – 663.

95. Hahn, A. Atypical benign partial epilepsy/pseudo–Lennox syndrome / A. Hahn // Epileptic Disord. – 2000. – Vol. 2. – Suppl. 1. – P. 11–17.
96. Hirsch, E. New insights into the clinical management of partial epilepsies. / E. Hirsch, A. de Saint-Martin, A. Arzimanoglou // Epilepsia. – 2000. – Vol. 41 Suppl 5. – P. 13 – 17.
97. Holmes, G. L. Benign Focal Epilepsies of Childhood / G. L. Holmes // Epilepsia. – 1993. – Vol. 34. - P. 49–61.
98. Holmes, G.L. Clinical Spectrum of Benign Focal Epilepsies of Childhood / G.L. Holmes // Epilepsia. – 2000. – Vol. 41(8). P.1051 – 1052.
99. Idiopathic focal epilepsies: the "lost tribe" / D.K. Pal, C. Ferrie, L. Addis [et al.]. // Epileptic Disord. – 2016. – Vol.18(3). – P. 252 – 288.
100. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. / I.E. Scheffer, Berkovic S, Capovilla G [et al.]. // Epilepsia. – 2017. – Vol. 58. - P. 512 – 521.
101. Kajitani, T. Genetic predisposition to febrile convulsion from the electroencephalographic point of viewpoint / T. Kajitani // Brain Dev. – 1993. – Vol. 15. – P. 390.
102. Kellaway, P. The electroencephalographic features of benign centrotemporal (rolandic) epilepsy of childhood. / P. Kellaway // Epilepsia. – 2000. – Vol. 41(8) – P. 1053 – 1056.
103. Kramer, U. Atypical Presentations of Benign Childhood Epilepsy With Centrotemporal Spikes: A Review / U. Kramer // Journal of Child Neurology. – 2008. – Vol. 23 (7). – P.785 – 790.
104. Landau-Kleffner syndrome: a pharmacologic study of five cases. / C Marescaux, Hirsch E, Finck S [et al.]. // Epilepsia. – 1990. – Vol. 31. – P. 768 – 777.
105. Language deficits and altered hemispheric lateralization in young people in remission from BECTS / C. Monjauze, H. Broadbent, S.G. Boyd [et al.]. // Epilepsia. – 2011. – Vol. 52(8). – P. 79 – 83.

106. Lee, E.H. Factors associated with electroencephalographic and clinical remission of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. / E.H. Lee, S.J. You // Brain Dev. – 2019. – Vol. 41(2). – P. 158 – 162.
107. Lerman, P. Benign focal epilepsy of childhood. A follow-up study of 100 recovered patients. / P. Lerman, S. Kivity // Arch Neurol. – 1975. – Vol. 32(4). – P. 261 – 264.
108. Lerman, P. Seizures induced or aggravated by anticonvulsants / P. Lerman // Epilepsia. — 1986. — Vol. 27. — P. 706-710.
109. Liu, W.T. Oxcarbazepine monotherapy in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes improves quality of life. / W.T. Liu, X.X. Yan, D.Z. Cheng // Chin Med J (Engl). – 2020. – Vol. 133(14). – P. 1649 – 1654.
110. Loiseau, P. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes / P. Loiseau, B. Duche // Cleveland Clin. J. Med. – 1989. – Vol. 56 suppl. I - P. 17 – 22.
111. Loiseau, P. The seizures of benign childhood epilepsy with Rolandic paroxysmal discharges. / P. Loiseau, M. Beaussart // Epilepsia. – 1973. – Vol. 14(4). – P. 381 – 389.
112. Luders, H.-O., Noachtar, S. Atlas and classification of electroencephalography. Philadelphia. : WB Saunders, 2000. 208 c.
113. Lundberg, S. Rolandic epilepsy: a challenge in terminology and classification / S. Lundberg, O. Eeg-Olofsson // European Journal of Paediatric Neurology. – 2003. – Vol. 7(5). – P. 239 – 241.
114. Manni, E. Luigi Rolando, 1773-1831. / E. Manni // Exp Neurol. – 1973. – Vol. 38. – P. 1–5.
115. Metz-Lutz, M-N. Neuropsychological Findings in Rolandic Epilepsy and Landau-Kleffner Syndrome / M-N. Metz-Lutz, M. Filippini // Epilepsia. – 2006. – Vol. 47. – suppl. 2. – P. 71 – 75.
116. Micó, S.I. Rolandic epilepsy clinical variants and their influence on the prognosis / S.I. Mico // Neurología. – 2012. – Vol. 27. (4). – P. 212 – 215.

117. Milburn-McNulty, P. Sulthiame monotherapy for epilepsy. / P. Milburn-McNulty, M. Panebianco, A.G. Marson // Cochrane Database Syst Rev. – 2021. – Vol. 23;9(9). - CD010062.
118. Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes / J.R. Lemke, D. Lal, E.M. Reithaler [et al.]. // Nat. Genet. – 2013. – Vol. 45(9). – P. 1067 – 1072.
119. Nass, R. Autism and autistic epileptiform regression with occipital spikes. / R. Nass, A. Gross, O. Devinsky // Dev. Med. Child Neurol. – 1998. – Vol. 40(7). – P. 453 – 458.
120. Nayrac, P. Les pointe-ondes prerolandiques expression EEG tres partieliere. Etude electroclinique de 21 cas. / P. Nayrac, M. Beaussart // Nevrol. Neurol. – 1958. – Vol. 99. – P. 201 – 206.
121. Novel variant in CHRNA4 with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes and contribution to precise medicine. / X. Neng, M. Xiao, C. Yuanlu [et al.] // Mol. Genet. Genomic. Med. – 2020. – Vol.8(7): e1264.
122. Outcome analysis of children with rolandic discharges on EEG: A real-world study / W. Gu, J. Chen, W. Tian [et al.]. // Seizure. – 2020. – Vol. 82. – P. 105 – 108.
123. Palisano, R.J. Content validity of the expanded and revised Gross Motor Function Classification System. / R.J. Palisano, P. Rosenbaum, D. Bartlett, M.H. Livingston // Developmental Medicine & Child Neurology. 2008. – Vol. 50. – P. 744 – 750.
124. Panayiotopoulos, C.P. Benign childhood partial epilepsies: benign childhood seizure susceptibility syndromes. / C.P. Panayiotopoulos // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 1993. – Vol. 56(1). – P. 2 – 5.
125. Petersen, J. Atypical EEG abnormalities in children with benign partial (Rolandic) epilepsy. / J. Petersen, C.J. Nielsen, N.C. Gulmann // Acta Neurol. Scand. Suppl. – 1983. – Vol. 94. – P. 57 – 62.

126. Prognosis of benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes: a follow-up study of 168 patients. / P. Loiseau, B. Duche, S. Cordova [et al.]. // Epilepsia. - 1988. – Vol. 29(3). – P. 229 – 235.
127. Psychosocial and behavioral functioning and their relationship to seizure timing in children with benign epilepsy with centrot temporal spikes. / G. Bektaş, U. Tekin, E.P. Yıldız [et al.]. // Brain Dev. – 2017. Vol. 39(6). – P.515 – 520.
128. Rating, D. Sulthiame as monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrot temporal spikes: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled study. Sulthiame Study Group. / D. Rating, C. Wolf, T. Bast // Epilepsia. – 2000. – Vol.41(10). – P. 1284 – 1288.
129. Rating, D. Treatment in typical and atypical rolandic epilepsy. / D. Rating // Epileptic Disord. - 2000. – Vol. 2 Suppl 1. – S. 69 – 72.
130. Resor, S. The medical treatment of epilepsy: New York: Dekker, 1992. – 735 c.
131. Roger, J. Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence. - fourth edition – London: John Libbey Eurotext, 2005. – 609 c.
132. Rolando, L. Della strutura degli Emisferi Cerebrali. / L. Rolando // Memorie della Regia Accademia delle Scienze di Torino. – 1829. – Vol.35. – P. 103 – 145.
133. Rulandus M. Curationem empiricarum et historicarum in certis Locis & notis Hominibus optime riteque probatorum & expertarum, Centuria nona. Basel: S Henricpetri, 1597. – 172 c.
134. Samanta, D. GRIN2A-related epilepsy and speech disorders: A comprehensive overview with a focus on the role of precision therapeutics. / D. Samanta // Epilepsy Res. – 2023. – Vol.189. – P. 107065.
135. Shields, W.D. Benign epilepsy with centrot temporal spikes. / W.D. Shields, O.C. Snead 3rd // Epilepsia. – 2009. – Vol. 50. Suppl 8. – P. 10 – 15.
136. Specchio, N. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the

- ILAE Task Force on Nosology and Definitions. / N. Specchio, E.C. Wirrell, I.E. Scheffer // Epilepsia. – 2022. – Vol. 63(6). – P. 1398 – 1442.
137. Surgery for Epilepsy Involving Rolandic and Perirolandic Cortex: A Case Series Assessing Complications and Efficacy. / S. Jiang, L. Lang, B. Sun [et al.] // Oper Neurosurg (Hagerstown). 2022. – Vol. 23(4). – P. 287 – 297.
138. Tekgul, H. Spike wave characteristics and temporal spike evolution on serial EEG in childhood epilepsy with centrot temporal spikes. / H. Tekgul, S. Kanmaz, H.M. Serin, S. Yilmaz // Seizure. – 2021. – Vol. 87. – P. 75 – 80.
139. The natural history of seizures and neuropsychiatric symptoms in childhood epilepsy with centrot temporal spikes (CECTS). / E.E. Ross, S.M. Stoyell, M.A. Kramer [et al.]. // Epilepsy Behav. – 2020. – Vol. 103(Pt A). – P. 106437.
140. The Prevalence and Risk Factors of Electrical Status Epilepticus During Slow-Wave Sleep in Self-Limited Epilepsy With Centrot temporal Spikes. / G. Lu, Y. Cheng, Y. Wang [et al.]. // Clin. EEG Neurosci. – 2024. – Vol. 55(2). – P. 265 - 271.
141. The prevalence of atypical presentations and comorbidities of benign childhood epilepsy with centrot temporal spikes. / E. Tovia, H. Goldberg-Stern, B. Ben Zeev [et al.]. // Epilepsia. – 2011. – Vol. 21. – 52 (8). – P. 1483 – 1488.
142. Typical and atypical rolandic epilepsy in childhood: a follow-up study. / A Verrotti, Latini G, Trotta D [et al.]. // Pediatric Neurology – 2002. – Vol. 26 (1). – P. 26 – 29.
143. Update on the genetics of the epilepsy-aphasia spectrum and role of GRIN2A mutations. / G. Lesca, R.S. Møller, G. Rudolf, E. Hirsch [et al.]. // Epileptic Disord. – 2019. – Vol. 21(S1). P. 41 – 47.
144. van Huffelen, A.C. A tribute to Martinus Rulandus. A 16th-century description of benign focal epilepsy of childhood. / A.C. van Huffelen // Arch Neurol. – 1989. – Vol. 46(4). – P. 445 – 447.
145. Whole-Exome Sequencing Revealing De Novo Heterozygous Variant OF KCNT1 in a Twin Discordant for Benign Epilepsy with Centrot temporal Spikes. / X.

- Shi, Chen J., Lu Q., [et al.]// *J Paediatr Child Health.* – 2018. – Vol. 54(6). – P.709 – 710.
146. Wickens, S. Cognitive functioning in children with self-limited epilepsy with centrotemporal spikes: A systematic review and meta-analysis. / S. Wickens, S.C. Bowden, W. D'Souza // *Epilepsia.* – 2017. – Vol.58(10). – P. 1673 – 1685.
147. Wirrell, E.C. Benign Epilepsy of Childhood With Centrotemporal Spikes. / E.C. Wirell // *Epilepsia.* – 1998. – Vol. 39 (s4). – P. 32 – 41.
148. Wolf, P. Epileptic seizures and syndromes / P. Wolf. – London: John Libbey, 1994. – 678 c.
149. Yoshinaga, H. Dipole tracing in childhood epilepsy with special reference to rolandic epilepsy / H. Yoshinaga, R. Amano, E. Oka, S. Ohtahara // *Brain Topogr.* – 1992. – Vol. 4, N 2. – P. 193 – 199.
150. Zhao, X. Atypical features of benign rolandic epilepsy in Chinese children: Retrospective study. / X. Zhao // *Pediatr. Int.* – 2017. – Vol.59(7). – P. 793 – 797.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А. Денверский скрининг тест оценки развития ребенка

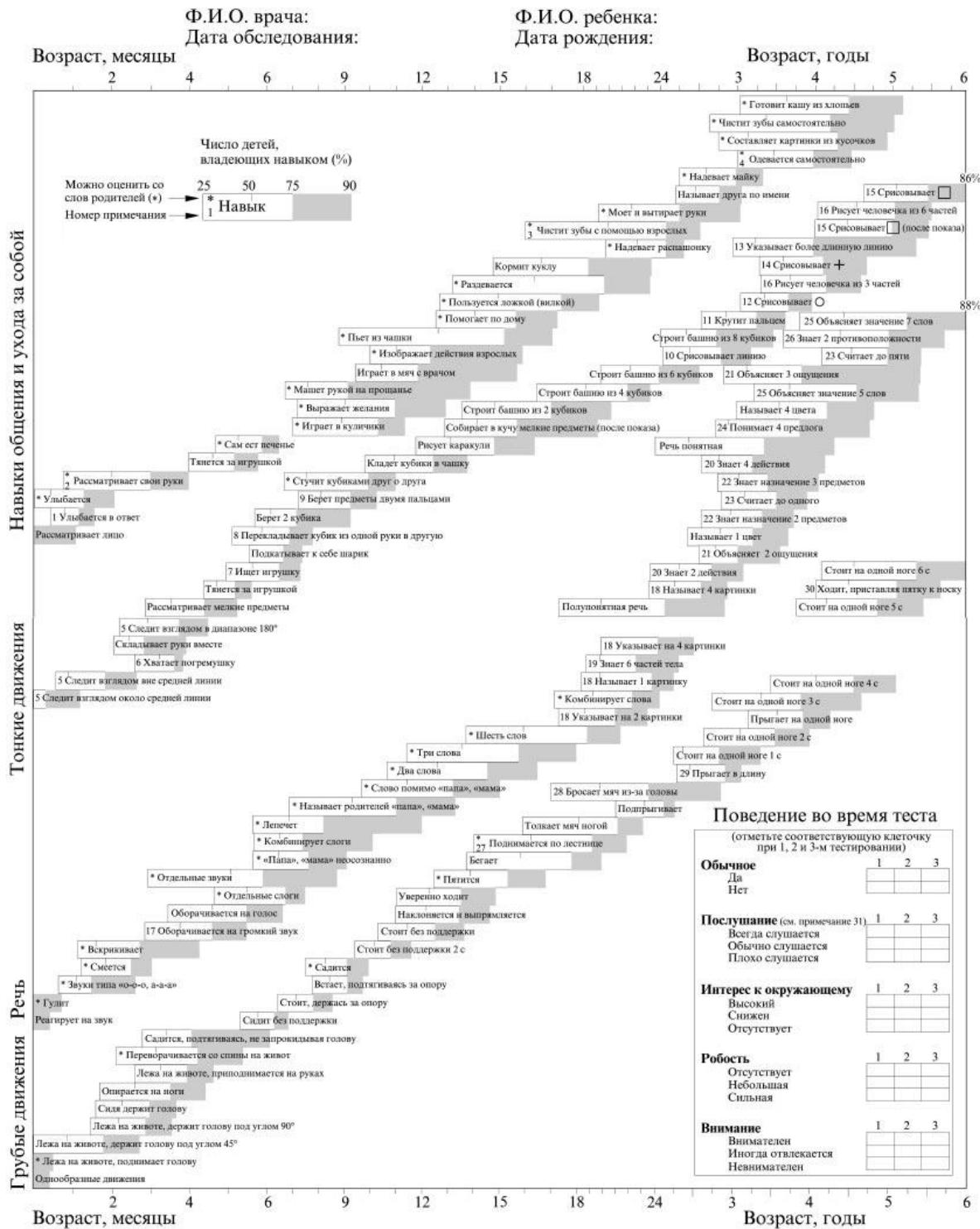


Рисунок 40 – Денверский скрининг тест развития ребенка до 6 лет.

Приложение Б. Система классификации GMFCS, Gross Motor Classification System

Система классификации больших моторных функций включает в себя 5 уровней (от 1, с минимальными нарушениями моторики, до 5 – с выраженным нарушениями моторных функций и поддержания постурального тонуса) [123]. Данная классификация дифференцирована по возрасту обследуемого ребенка в следующих градациях: дети до 2х лет, дети от 2х до 4х лет, дети от 4х до 6 лет, дети от 6 до 12 лет и дети (подростки) от 12 до 18 лет.

1. Дети до 2 лет

УРОВЕНЬ I: Младенцы могут передвигаться сидя и на полу, освобождая обе руки для манипулирования предметами. Младенцы ползают на четвереньках, подтягиваются, чтобы встать, и делают шаги, держась за мебель. Младенцы в возрасте от 18 месяцев до 2 лет могут ходить без каких-либо вспомогательных приспособлений для передвижения.

УРОВЕНЬ II: Младенцы могут сидеть на полу, но им может потребоваться опираться на руки для поддержания равновесия. Младенцы ползают на животе или на четвереньках. Младенцы могут вставать и делать шаги, держась за мебель.

УРОВЕНЬ III: Младенцы могут сидеть на полу, с фиксированным тазовым поясом. Младенцы переворачиваются и могут ползти вперед на животе.

УРОВЕНЬ IV: Младенцы могут управлять головой, но для сидения на полу требуется фиксация туловища. Младенцы могут перекатываться на спину и на живот.

УРОВЕНЬ V: Физические нарушения ограничивают произвольный контроль движений. Младенцы не могут удерживать положение головы и туловища, сопротивляясь силе тяжести, лежа на животе и сидя. Младенцам требуется помочь взрослых, чтобы переворачиваться.

2. Дети от 2х до 4х лет

УРОВЕНЬ I: Дети сидят на полу, у них свободны обе руки для манипулирования предметами. Движения в положении сидя и стоя на полу выполняются без помощи взрослых. Дети предпочитают передвигаться пешком, не прибегая к каким-либо вспомогательным средствам передвижения.

УРОВЕНЬ II: Дети сидят на полу, но могут испытывать трудности с удержанием равновесия, когда обе руки свободны для манипулирования предметами. Движения в положении сидя и из положения стоя выполняются без помощи взрослых. Дети подтягиваются, чтобы встать на устойчивую поверхность. Дети ползают на четвереньках в качестве предпочтительных способов передвижения, поочередно придерживаясь за окружающие предметы и ходят, используя вспомогательные приспособления для передвижения.

УРОВЕНЬ III: Дети часто сидят на полу "W-образным" образом (в позе «треножника»), и им может потребоваться помочь взрослых, чтобы принять сидячее положение. Дети ползают на животе или на четвереньках (часто без взаимных движений ногами), что является их основным способом передвижения. Дети могут подтягиваться, чтобы встать на устойчивую поверхность, и преодолевать короткие расстояния. Дети могут проходить небольшие расстояния в помещении, используя ручное устройство для передвижения (ходунки) и с помощью взрослых для манипулирования туловищем и поворота.

УРОВЕНЬ IV: Дети сидят на полу, когда их укладывают, но не могут сохранять равновесие без помощи рук. Детям часто требуется приспособление для сидения и стояния. Самостоятельное передвижение на короткие расстояния (в пределах помещения) достигается за счет перекатывания, ползания на животе или на четвереньках без движения ногами в обратном направлении.

УРОВЕНЬ V: Физические нарушения ограничивают произвольный контроль движений и способность сохранять положение головы и туловища в условиях силы тяжести. Все двигательные функции ограничены. Функциональные

ограничения при сидении и стоянии не могут быть полностью компенсированы с помощью адаптивного оборудования и вспомогательных технологий. На уровне V дети не имеют возможности самостоятельно передвигаться, и их перевозят. Некоторые дети могут передвигаться самостоятельно, используя инвалидную коляску с электроприводом.

3. Дети от 4х до 6 лет

УРОВЕНЬ I: Дети садятся на стул, встают с него самостоятельно, не опираясь на руки. Дети передвигаются с пола и со стула, сидя на стуле, стоя, не прибегая к помощи предметов для поддержки. Дети гуляют в помещении и на улице, а также поднимаются по лестнице. Появляется способность бегать и прыгать.

УРОВЕНЬ II: Дети сидят на стуле, у них свободны обе руки, чтобы манипулировать предметами. Дети передвигаются с пола и со стула в положение стоя но им часто требуется устойчивая поверхность, чтобы отталкиваться или подтягиваться руками. Дети ходят без помощи вспомогательного оборудования или устройства для передвижения в помещении и на короткие расстояния по ровным поверхностям на открытом воздухе. Дети поднимаются по лестнице, держась за перила, но не могут бегать или прыгать.

УРОВЕНЬ III: Дети сидят на обычном стуле, но им может потребоваться поддержка таза или туловища для обеспечения максимальной функциональности рук. Дети садятся на стул и встают с него, используя устойчивую поверхность для отталкивания или подтягивания руками. Дети передвигаются по ровным поверхностям с помощью ручного устройства для передвижения (ходунки) и поднимаются по лестнице с помощью взрослого. Детей часто перевозят при поездках на большие расстояния или на открытом воздухе по неровной местности.

УРОВЕНЬ IV: Дети сидят на стуле, но им требуется специализированное сиденье для управления туловищем и максимальной работы рук. Дети садятся на стул и встают со стула сидя с помощью взрослого или с помощью устойчивой поверхности, на которую можно опереться руками. В лучшем случае дети могут проходить небольшие расстояния с помощью ходунков и под присмотром взрослых, но им трудно поворачиваться и сохранять равновесие на неровных поверхностях. Детей перевозят по месту проживания. Дети могут самостоятельно передвигаться с помощью моторизованной инвалидной коляски.

УРОВЕНЬ V: Физические нарушения ограничивают произвольный контроль движений и способность сохранять положение головы и туловища в условиях силы тяжести. Все двигательные функции ограничены. Функциональные ограничения при сидении и стоянии не могут быть полностью компенсированы с помощью адаптивного оборудования и вспомогательных технологий. На уровне V дети не имеют возможности самостоятельно передвигаться, и их перевозят. Некоторые дети могут передвигаться самостоятельно, используя инвалидную коляску с электроприводом и широкими возможностями адаптации.

4. Дети с 6 до 12 лет

УРОВЕНЬ I: Дети гуляют дома, в школе, на улице и в общественных местах. Дети могут подниматься и спускаться по бордюрам без физической помощи и по лестницам без использования перил. Дети развиваются основные двигательные навыки, такие как бег и прыжки, но скорость, равновесие и координация ограничены. Дети могут заниматься физическими упражнениями и спортом в зависимости от личного выбора и факторов окружающей среды.

УРОВЕНЬ II: Дети ходят в большинстве случаев пешком. Детям может быть трудно проходить большие расстояния и балансировать на неровной местности, наклонах, в местах скопления людей, замкнутых пространствах или при переноске предметов. Дети поднимаются и спускаются по лестнице, держась за

перила или с физической помощью, если перил нет. На улице и в обществе дети могут передвигаться с физической помощью, с помощью переносного устройства или на колесах при передвижении на большие расстояния. Дети в лучшем случае обладают лишь минимальными возможностями для развития основных двигательных навыков, таких как бег и прыжки. Ограничения в развитии основных двигательных навыков могут потребовать адаптации для обеспечения возможности участия в физической активности и спорте.

УРОВЕНЬ III: Дети передвигаются с помощью ручного устройства для передвижения в большинстве помещений. В сидячем положении детям может потребоваться ремень безопасности для выравнивания положения таза и поддержания равновесия. Для перемещения из положения сидя в положение стоя и с пола в положение стоя требуется помочь постороннего или опорная поверхность. При передвижении на большие расстояния дети используют те или иные средства передвижения на колесах. Дети могут подниматься и спускаться по лестнице, держась за перила, под присмотром или с физической помощью. Ограничения при ходьбе могут потребовать адаптации для участия в физических упражнениях.

УРОВЕНЬ IV: Дети используют методы передвижения, требующие физической помощи, или передвижение с электроприводом в большинстве случаев. Детям требуется специализированное сиденье для контроля туловища и таза и физическая помощь при большинстве перемещений. Дома дети передвигаются по полу (перекатываются, ползут на четвереньках), преодолевают небольшие расстояния с физической помощью или передвигаются с помощью мотора. В определенном положении дети могут использовать опору для тела. Используются поддерживающие ходунки дома или в школе. В школе, на улице и в обществе дети передвигаются в инвалидных колясках с ручным управлением или на механизированном транспорте. Ограничения в подвижности требуют адаптации для участия в физической активности и спорте, включая физическую помощь и/или передвижение на механизированном транспорте.

УРОВЕНЬ V: Дети перевозятся в инвалидных колясках с ручным управлением в любых условиях. Дети ограничены в своей способности принимать положение головы и туловища, сопротивляясь силе тяжести, и контролировать движения рук и ног. Вспомогательные технологии используются для улучшения положения головы, сидения, положения стоя но эти ограничения не компенсируются оборудованием в полной мере. Для перемещения требуется полная физическая помощь взрослого. Дома дети могут передвигаться на небольшие расстояния по полу или на руках у взрослого. Дети могут научиться передвигаться самостоятельно, используя электромобиль с широким набором приспособлений для сидения и доступа к пульту управления. Ограничения в подвижности требуют приспособлений для участия в физической активности и спорте, включая физическую помощь и использование электромобиля.

5. Дети с 12 до 18 лет

УРОВЕНЬ I: Прогулки дома, в школе, на улице и в общественных местах. Ребенок может подниматься и спускаться с бордюра без физической помощи и по лестницам без использования перил. Подростки развивают основные двигательные навыки, такие как бег и прыжки, но скорость, равновесие и координация ограничены. Ребенок может заниматься физическими упражнениями и спортом в зависимости от личного выбора и факторов окружающей среды.

УРОВЕНЬ II: Дети в большинстве случаев ходят пешком. Факторы окружающей среды (такие как неровный рельеф, склоны, большие расстояния, затраты времени, погода), а также личные предпочтения влияют на выбор способа передвижения. В школе или на работе молодежь может передвигаться пешком, используя портативное мобильное устройство для обеспечения безопасности. На улице и в обществе молодежь может передвигаться на колесах при поездках на большие расстояния. Молодые люди поднимаются и спускаются по лестнице, держась за перила или с физической помощью, если перил нет. Ограничения в

развитии основных двигательных навыков могут потребовать адаптации для участия в физической активности и спорте.

УРОВЕНЬ III: Молодые люди способны передвигаться с помощью переносного устройства. По сравнению с лицами, обучающимися на других уровнях, молодые люди на уровне III демонстрируют большую вариативность методов передвижения в зависимости от физических возможностей, а также факторов окружающей среды и личных качеств. В сидячем положении детям может потребоваться пристегивание ремнем безопасности для выравнивания положения таза и поддержания равновесия. Для перемещения из положения сидя в положение стоя и с пола в положение стоя требуется физическая помощь человека или опора. В школе дети могут самостоятельно передвигаться на инвалидной коляске с ручным приводом или пользоваться механизированным передвижением. На улице и в обществе молодежь передвигается в инвалидных колясках или с помощью электромобилей. Молодежь может подниматься и спускаться по лестнице, держась за перила, под присмотром или с физической помощью. При ограничениях в ходьбе может потребоваться адаптация для участия в физической активности и спорте, включая передвижение на инвалидной коляске с ручным приводом или передвижение с электроприводом.

УРОВЕНЬ IV: Молодежь в большинстве случаев передвигается с помощью инвалидной коляски. Молодежи требуется адаптивное сидение для контроля таза и туловища. Физически для перемещения требуется помочь 1 или 2 человек. Дети могут переносить вес тела, опираясь на ноги, чтобы легче было передвигаться стоя. В помещении дети могут проходить небольшие расстояния с физической помощью, передвигаться на колесах или, при необходимости, использовать ходунки для поддержки тела. Молодежь физически способна передвигаться на инвалидной коляске с электроприводом. Когда инвалидная коляска с электроприводом невозможна или недоступна, молодежь перевозят на инвалидной коляске с ручным управлением. Ограничения в подвижности требуют помощи для участия в физических упражнениях.

УРОВЕНЬ V: Молодые люди передвигаются в инвалидных колясках с ручным управлением в любых условиях. Молодые люди ограничены в своей способности принимать антигравитационное положение головы и туловища и контролировать движения рук и ног. Вспомогательные технологии используются для улучшения положения головы, сидения, стояния и подвижности, но оборудование не в полной мере компенсирует эти ограничения. Необходима физическая помощь 1 или 2 человек или механический подъемник. Молодежь может самостоятельно передвигаться, используя мобильные устройства с электроприводом и широкими возможностями адаптации для сидения. Ограничения в мобильности требуют адаптации для участия в физической активности и спорте, включая физическую помощь и использование мобильных устройств с электроприводом.