

Н.А. Ермоленко¹, И.А. Бучнева², Е.И. Захарова²¹ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко»;²ГУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1», Воронеж, Россия

Клинико-нейрофизиологические особенности эпилептических синдромов, ассоциированных с доброкачественными эпилептиформными разрядами детского возраста

Доброкачественные эпилептиформные разряды детского возраста (ДЭРД) — возраст-зависимый паттерн, определяемый на электроэнцефалограммах (ЭЭГ), ассоциированный с идиопатическими доброкачественными фокальными эпилепсиями (ДФЭ). Изучение ДФЭ показало существование симптоматических фенокопий у пациентов со структурными дефектами головного мозга при таких состояниях, как детский церебральный паралич и мальформации. Дискутируется «доброкачественность» ДЭРД, которые могут быть причиной нарушений различных когнитивных функций и поведения, т. е. эпилептической энцефалопатии.

Цель исследования — определение клинико-нейрофизиологических особенностей эпилептических синдромов, ассоциированных с продолженной эпилептиформной активностью во сне у детей и подростков, и подходов к рациональной терапии.

Пациенты и методы. Обследовано 1862 ребенка в возрасте от 2 до 18 лет, поступавших в специализированное психоневрологическое отделение Воронежской областной детской клинической больницы №1 по поводу эпилептических приступов и неэпилептических неврологических заболеваний с 2004 по 2007 г. Проводили оценку неврологического статуса, нейропсихологическое тестирование и видео-ЭЭГ-мониторинг. При регистрации эпилептиформной активности во сне подсчитывали индекс спайк-волновой насыщенности (ИСВ), выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга.

Результаты исследования и их обсуждение. Показано, что при ИСВ паттернов ДЭРД >30% эволюция в эпилептическую энцефалопатию отмечалась у 66% пациентов, в том числе у 49% — в эпилепсию с эпилептическим электрическим статусом во сне и у 17% — в когнитивную эпилептиформную дезинтеграцию. Полученные результаты доказывают обоснованность назначения антиэпилептических препаратов пациентам с ИСВ ≥30% даже без эпилептических приступов. Наиболее эффективными являются комбинации вальпроатов с этосуксимидом или леветирацетамом в дуотерапии. Дальнейшие проспективные исследования детей с ДЭРД позволят расширить наши представления в этой области.

Ключевые слова: дети; эпилепсия; электроэнцефалография; доброкачественные эпилептиформные разряды детского возраста; леветирацетам; вальпроат; этосуксимид.

Контакты: Наталья Александровна Ермоленко; ermola@bk.ru

Для ссылки: Ермоленко НА, Бучнева ИА, Захарова ЕИ. Клинико-нейрофизиологические особенности эпилептических синдромов, ассоциированных с доброкачественными эпилептиформными разрядами детского возраста. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014;(спецвыпуск 1):9–12.

The Clinical and Neurophysiological Features of Epileptic Syndromes Associated with Benign Focal Epileptiform Discharges of Childhood N.A. Ermolaenko¹, I.A. Buchneva², E.I. Zakharova²

¹N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy; ²Voronezh Regional Children Clinical Hospital № 1, Voronezh, Russia

Benign focal epileptiform discharge of childhood (BFEDC) is an age-dependent pattern determined in electroencephalograms (EEGs), which is associated with idiopathic benign focal epilepsy (BFE). Studies of BFE revealed symptomatic phenocopies in patients with cerebral structural abnormalities in such conditions as infantile cerebral palsy and malformations. Some arguments against the «benign» nature of BFEDC are presented, since BFEDC may impair various cognitive functions and behavior (e.g., cause epileptic encephalopathies).

Objective. To determine the clinical and neurophysiological features of epileptic syndromes associated with prolonged epileptiform activity during sleep in children and adolescents, as well as approaches to rational therapy.

Patients and Methods. A total of 1862 children aged 2–18 admitted to the specialized Department of Psychoneurology of the Voronezh Regional Children Clinical Hospital № 1 in 2004–2007, who had epileptic seizures and non-epileptic neurological disorders, were examined. The children underwent assessment of the neurological status, neuropsychological assessment, and video-EEG monitoring. The spike-wave index (SWI) was calculated and magnetic resonance imaging (MRI) of the brain was performed to register the epileptiform activity during sleep.

Results and Discussion. It was demonstrated that when ISW of BFEDC patterns is >30%, evolution into epileptic encephalopathy was observed in 66% of patients (including epilepsy with electrical status epilepticus in sleep in 49% of patients and cognitive epileptiform disintegration in 17% of patients). The results prove the justification of prescribing antiepileptic drugs to patients with SWI ≥30% even if they have no epileptic seizures. Duo-therapy with valproate and ethosuximide or levetiracetam is most the effective therapy. Further prospective studies for children with BFEDC will give new insight into this area.

Keywords: children; epilepsy; electroencephalography; benign focal epileptiform discharges of childhood; levetiracetam; valproate; ethosuximide.

Contacts: Nataliya Ermolaenko; ermola@bk.ru

Reference: Ermolaenko NA, Buchneva IA, Zakharova EI. The Clinical and Neurophysiological Features of Epileptic Syndromes Associated with Benign Focal Epileptiform Discharges of Childhood. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(1S):9–12.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1S-9-12>

В настоящее время выделяют группу эпилепсий детского возраста – доброкачественные фокальные эпилепсии (ДФЭ), – которые связаны между собой генетически детерминированным, обратимым нарушением процесса созревания коры головного мозга с предрасположенностью к эпилептическим разрядам [1]. На электроэнцефалограммах (ЭЭГ) ДФЭ проявляются возраст-зависимыми паттернами, представляющими собой трехфазный электрический диполь с периодом острой волны >70 мс с последующей медленной волной и постоянной активизацией во сне [1]. В литературе они получили название «доброкачественные фокальные эпилептиформные разряды детства» (ДЭРД). Эти разряды обусловлены нарушением функций определенного участка коры без видимых структурных повреждений с возраст-зависимой гипервозбудимостью конкретного кортикального региона, чаще всего сенсомоторного или зрительного [2]. Несмотря на определение «доброкачественный» в названии единичного комплекса, продолженная активность может негативно влиять на когнитивные функции у детей и подростков [3–5], кроме того, паттерн ДЭРД выявлен также у пациентов с разнообразной неврологической патологией, в том числе с симптоматическим фокальными эпилепсиями [2, 6].

Цель настоящего исследования – определение клинико-нейрофизиологических особенностей эпилептических синдромов, ассоциированных с продолженной эпилептиформной активностью во сне у детей и подростков, и подходов к рациональной терапии.

Пациенты и методы. Обследовано 1862 ребенка в возрасте от 2 до 18 лет, поступавших в специализированное психоневрологическое отделение Воронежской областной детской клинической больницы №1 по поводу эпилептических приступов и неэпилептических неврологических заболеваний с 2004 по 2007 г.

Клиническое обследование включало оценку неврологического статуса, нейропсихологическое тестирование с помощью методик А.Р. Лурия, проб Тулуз–Пьерона, Векслера и видео-ЭЭГ-мониторинг для продолжительной непрерывной регистрации ЭЭГ и поведения пациента. Использовали компьютерный комплекс электроэнцефалограф – ана-

лизатор «Энцефалан 9» (Медиком МТД, Таганрог) с 19 каналами по международной системе «10–20» и дополнительным полиграфическим каналом ЭКГ. Продолжительность непрерывной записи колебалась от 4 до 8 ч. При регистрации эпилептиформной активности во сне подсчитывали индекс спайк-волновой насыщенности (ИСВ) [1, 4]. Нейрорадиологическое обследование проводили на магнитно-резонансных томографах Siemens и Philips (1,5 Тл).

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакета программ STATGRAPHICS Plus for Windows [7].

Результаты исследования и их обсуждение. На ЭЭГ, как на фоновой записи, так и во сне, ДЭРД обнаружены у 229 (12,3%) пациентов, в том числе у 190 (22,6%) с верифицированным диагнозом эпилепсии (n=840) и у 39 (3,8%) с неврологической патологией (n=1022), не сопровождавшейся эпилептическими приступами (табл. 1).

У детей с детским церебральным параличом (ДЦП), эпилепсией и мальформациями головного мозга паттерны ДЭРД на ЭЭГ регистрировались в 10,3; 22,6 и 52% случаев соответственно, что в 2–10 раз превышало общепопуляционные значения [1]. У пациентов с ДЦП гемипаретические формы встречались в 46% случаев, что значительно превышает общепопуляционную частоту данной формы – до 13% у больных с ДЦП [8].

У 122 (53%) пациентов отмечалось сочетание эпилептических приступов и/или когнитивных расстройств с продолженной (диффузной или регионарной) эпилептиформной активностью паттернов ДЭРД во время медленного сна, занимающей от 30 до 100% эпохи записи.

На основании данных нейрорадиологического исследования все дети с с продолженной эпилептиформной активностью во время медленного сна (n=122) были распределены на 2 группы: 1-ю группу составили 62 пациента без структурных изменений в головном мозге и очаговой неврологической симптоматики – идиопатический вариант (соотношение девочек и мальчиков – 1,1:1); 2-ю группу – 60 пациентов с очаговыми структурными изменениями в головном мозге и/или очаговой неврологической симптоматикой – симптоматический вариант (соотношение девочек и мальчиков – 1:1,2).

У пациентов 2-й группы в 22% случаев верифицированы различные мальформации головного мозга; в 19% – арахноидальные кисты в области латеральных щелей, которые трудно дифференцируются от полимикрогрии по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [9]; в 53,7% случаев структурные изменения головного мозга носили атрофический характер вследствие инсульта, перивентрикулярной лейкомаляции, внутриутробных инфекций; в 5,6% случаев изменения на МРТ не верифицированы, но сопровождалась выраженным неврологическим дефицитом в сочетании с когнитивными наруше-

Таблица 1. Частота паттерна ДЭРД на ЭЭГ у больных с различными нозологическими формами

Нозологическая форма	Общее число больных	Число пациентов с ДЭРД на ЭЭГ
Головные боли G93	242	3 (1,2)
Нарушения сна F51	100	3 (3)
Тики F95	98	7 (7,1)
Нарушения когнитивных и речевых функций F80–83	432	26 (6,0)
ДЦП G80	252	26 (10,3)
Мальформации головного мозга Q03–04	50	26 (52)
Эпилепсия G40	840	190 (22,6)

Примечание. В скобках – процент больных (здесь и в табл. 2).

ниями. Комиссия ИАЕ по классификации и терминологии (2001) рекомендует трактовать эти случаи как вероятно симптоматические [10]. Преимущественной локализации очаговых изменений по отделам головного мозга не выявлено, однако достоверно чаще ($p < 0,05$) они обнаруживались в левой гемисфере по сравнению с правой (у 18 и 13 детей соответственно).

На основании данных анамнеза, клинического течения и видео-ЭЭГ-мониторинга у пациентов с продолженной эпилептиформной активностью во сне ($n=122$) были верифицированы следующие нозологические формы: ДФЭ детского возраста с центрально-темпоральными спайками (у 23); доброкачественная затылочная эпилепсия детского возраста с ранним дебютом (у 6); симптоматическая фокальная эпилепсия (у 18); эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом медленного сна (у 52), в том числе с идиопатическим (у 18) и симптоматическим (у 34) вариантами; эпилептиформная когнитивная дезинтеграция (у 21); синдром Ландау-Клеффнера (у 2).

Нормальная фоновая биоэлектрическая активность достоверно чаще отмечалась в 1-й группе, чем во 2-й (у 47% детей против 20%, $p < 0,05$). Во время бодрствования у пациентов обеих групп достоверно чаще регистрировалась регионарная продолженная эпилептиформная активность с индексом от 15 до 85% (в 46% случаев) по сравнению с диффузной (в 24%), мультифокальной (в 20%) и унилатеральной (в 10%) активностью. У всех обследованных отмечалось усиление эпилептиформной активности во сне с появлением диффузной продолженной активности у 40% детей и достоверным увеличением индекса эпилептиформной активности $>85\%$ у 41% пациентов и до 30–80% у 59%.

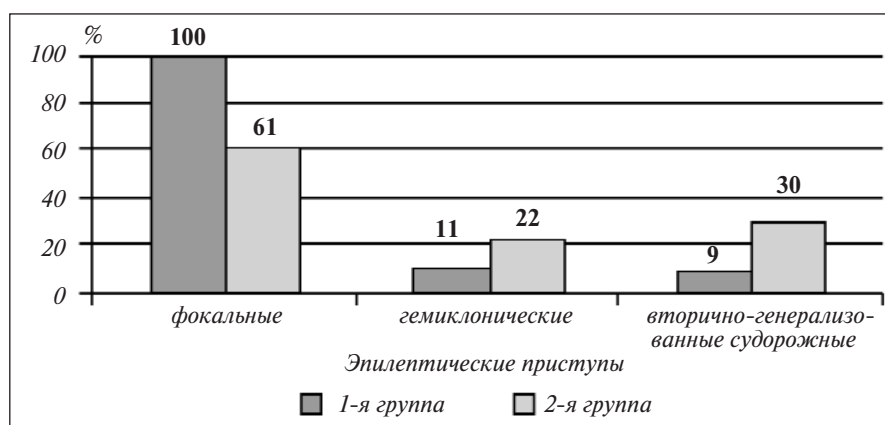
Лобно-центрально-височная регионарная акцентуация ПЭМС регистрировалась достоверно ($p < 0,05$) чаще (77% детей), чем теменно-затылочная и затылочная (14%), лобная (9%), центрально-височная (5%). Отмечено перемещение (шифт) эпилептиформной активности из одной гемисферы в другую при последующих записях ЭЭГ в 5% случаев, без достоверной разницы между 1-й и 2-й группами. Смещение региона в пределах одной гемисферы отмечалось у 6% детей. У 11,6% пациентов зарегистрировано несопадение регионарной продолженной эпилептиформной активности на ЭЭГ со стороной очаговых структурных изменений в головном мозге, выявленных при нейровизуализации.

У 89% пациентов верифицированы когнитивные расстройства различной степени тяжести, у 11% – аутистическое расстройство поведения без достоверной разницы между 1-й и 2-й группами (13 и 8% детей соответственно). У пациентов 2-й группы по сравнению с пациентами 1-й группы достоверно чаще выявлялись более тяжелые когнитивные расстройства с тотальным нарушением развития всех высших психических функций (60% против 24%, $p < 0,05$), а также «преморбидная» задержка их формирования с раннего возраста (50%) с резким нарастанием когнитивного дефицита после появления эпилептических приступов и/или продолженной эпилептиформной активности на ЭЭГ.

Эпилептические приступы не возникали на протяжении всего периода наблюдения у 24,6% ($n=30$) больных. Вы-

явлено преобладание у пациентов 1-й группы фокальных моторных приступов (100% против 61%, $p < 0,05$) и приступов, связанных со сном (78% против 41%, $p < 0,05$). Однако гемиклонические (22% против 11%, $p < 0,05$) и вторично-генерализованные судорожные (30% против 9%, $p < 0,05$) приступы чаще отмечались у пациентов 2-й группы (см. рисунок) и достоверно чаще возникали в период бодрствования по сравнению с больными 1-й группы (35% против 17%, $p < 0,05$). Ингибиторные моторные эпизоды зафиксированы у 23% детей, достоверно чаще в 1-й группе (76%), чем во 2-й (24%, $p < 0,05$). У 12% детей отмечен единственный эпилептический приступ.

Установлено, что отдаленный прогноз заболевания (через 3 года после начала лечения) определяют следующие факторы: продолжительность эпилептиформной активности, возраст дебюта заболевания, степень выраженности когнитивных нарушений до начала лечения и эффектив-



Сравнительный анализ семиологии эпилептических приступов в двух группах больных

ность противоэпилептической терапии в течение 1-го года. Дебют заболевания до 3 лет, продолженная эпилептиформная активность во сне, персистирующая >1 года, преморбидная задержка формирования когнитивных функций, а также отсутствие клинко-электроэнцефалографической ремиссии в течение 1-го года терапии достоверно утяжеляют прогноз заболевания. Не выявлено статистически значимой связи с отдаленным прогнозом заболевания таких параметров, как частота и характер эпилептических приступов, характер и стойкость ингибиторных симптомов, индекс эпилептиформной активности на ЭЭГ во сне, изменения при МРТ.

Анализ эффективности противоэпилептической терапии показал, что наиболее действенными являются комбинации вальпроатов с этосуксимидом и левитирацетамом, при этом клинко-электроэнцефалографическая ремиссия наблюдается в 30–75% случаев (табл. 2).

У пациентов, получавших карбамазепин ($n=25$) в стартовой монотерапии ($n=16$) и дуотерапии ($n=9$), отмечено ухудшение состояния в виде аггравации и атипичной эволюции с последующим формированием резистентности к антиэпилептическим препаратам (АЭП) в 64% ($n=16$) случаев.

Полный фармакоиндуцированный регресс продолженной эпилептиформной активности паттернов ДЭРД отмечался в 29% случаев, в 2 раза чаще у пациентов 1-й группы – 37% по сравнению с пациентами 2-й группы – 20%. Средний возраст исчезновения продолженной эпилептиформной активности паттернов ДЭРД на фоне лечения составил $8,4 \pm 1,2$ года без достоверной разницы между 1-й и 2-й группами ($8,3 \pm 1,6$ и $8,7 \pm 1,7$ года соответственно).

Таблица 2. Дуотерапия у пациентов ($n=52$) с продолженной эпилептиформной активностью паттернов ДЭРД на ЭЭГ во сне

АЭП	Число детей	Клиническая ремиссия	Клинико-электроэнцефалографическая ремиссия	Отсутствие динамики	Ухудшение
Вальпроаты + этосуксимид	31 (57)	13 (42)	9 (29)	8 (26)	1 (3)
Вальпроаты + леветирацетам	4 (7)	1 (25)	3 (75)	—	—
Леветирацетам+ топирамат	1 (2)	1 (100)	—	—	—
Вальпроаты + топирамат	6 (11)	1 (17)	—	5 (83)	—
Карбамазепин + бензодиазепины	1 (2)	1 (100)	—	—	—
Вальпроаты + бензодиазепины	1 (2)	1 (100)	—	—	—
Вальпроаты + карбамазепин	8 (15)	—	—	1 (12,5)	7 (87,5)
Всего	52 (100)	18 (35)	12 (23)	14 (27)	8 (15)

ЭЭГ-паттерн ДЭРД, характерный для больных ДФЭ, выявлен также у пациентов с разнообразной неврологической патологией, в том числе с симптоматическими фокальными эпилепсиями. Структурные изменения в головном мозге в 41% случаев локализовались в эпилептогенных зонах и, таким образом, могли быть самостоятельным источником эпилептогенеза. Частота паттерна ДЭРД на ЭЭГ у детей с ДЦП превышала общепопуляционные значения в 2–10 раз, особенно при гемипаретических формах. В литературе описаны случаи возникновения паттернов ДЭРД на ЭЭГ у больных с полимикрोगирией [2, 5]. Вместе с тем у пациентов со структурным дефектом головного мозга не исключена «двойная патология» [3], в основе которой лежит универсальный механизм фокальной корковой дисфункции [11]. Доказано более доброкачественное течение идиопатических форм эпилептических синдромов с паттерном ДЭРД по сравнению с симптоматическими.

Наблюдение в течение 5 лет пациентов с продолженной эпилептиформной активностью паттернов ДЭРД во сне показало, что при ИСВ >30% эволюция в эпилептическую энцефалопатию отмечалась в 66% случаев, в том числе в эпилепсию с эпилептическим электрическим статусом во сне — в 49% и в когнитивную эпилептиформную дезинтеграцию — в 17%. Таким образом, ИСВ>30% на ЭЭГ сна у детей даже без эпилептических приступов является показанием к назначению АЭП.

Доказано, что стартовая терапия и время ее начала имеют решающее значение для отдаленного прогноза в плане сохранности или восстановления когнитивных функций у детей и подростков. Наиболее эффективными являются комбинации вальпроатов с этосуксимидом или леветирацетамом в дуотерапии. Дальнейшие проспективные исследования детей с ДЭРД позволят расширить наши представления в этой области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Panayiotopoulos CP. Benign childhood focal seizures and related epileptic syndromes. In: Panayiotopoulos CP, editor. The epilepsies: seizures, syndromes and management. Oxfordshire (UK): Bladon Medical Publishing; 2005. P. 223–69.
2. Fejerman N, Caraballo R. Definition of syndromes, seizure types and nosologic spectrum. In: Fejerman N, Caraballo R, editors. Benign focal epilepsies in infancy, childhood and adolescence. London: John Libbey; 2007. P. 266–15.
3. Мухин КЮ, Петрухин АС, Миронов МБ и др. Эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом медленного сна: диагностические критерии, дифференциальный диагноз и подходы к терапии. Москва; 2005. 32 с. [Mukhin KYu, Petrukhin AS, Mironov MB, et al. Epilepsiya s elektricheskim epilepticheskim statusom medlennogo sna: diagnosticheskie kriterii, differentsial'nyi diagnosticheskie kriterii, differentsial'nyi diagnosticheskie kriterii, differentsial'nyi diagnosticheskie kriterii. Moscow; 2005. 32 p.]
4. Patry G, Lyagoubi S, Tassinari CA. Subclinical electrical status epilepticus induced by sleep in children. Arch Neurol. 1971;24(3):242–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.1971.00480330070006>.
5. Tassinari CA, Bureau M, Dravet C, et al. Electrical status epilepticus during sleep in children (ESES). In: Sterman MB, Shouse MM, Passouant P, editors. Sleep and epilepsy. San Diego: Academic Press; 1982. P. 465–79.
6. Ноговицын ВЮ, Нестеровский ЮЕ, Осипова ГН и др. Полиморфизм электроэнцефалографического паттерна доброкачественных эпилептиформных нарушений в детстве. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2004;104(10):48–56. [Nogovitsyn VYu, Nesterovskii YuE, Osipova GN, et al. Polimorfizm elektroentsefalograficheskogo patterna dobrokachestvennykh epileptiformnykh narushenii v detstve. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2004;104(10):48–56.]
7. Дюк В. Обработка данных на ПК в примерах. Санкт-Петербург: Питер; 1997. 240 с. [Dyuk V. Obrabotka dannykh na PK v primerakh. St-Petersburg: Piter; 1997. 240 p.]
8. Ермоленко НА. Варианты психоневрологического развития в норме и патологии у детей первых пяти лет жизни. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Воронеж; 2006. 47 с. [Ermolenko NA. Varianty psikhonevrologicheskogo razvitiya v norme i patologii u detei pervykh pyati let zhizni. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Voronezh; 2006. 47 p.]
9. Петрухина АС, редактор. Эпилептология детского возраста. Глава 7. Москва: Медицина; 2000. С. 407–501. [Petrukhnina AS, editor. Epileptologiya detskogo vozrasta. Glava 7. Moskva: Meditsina; 2000. P. 407–501.]
10. Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. Epilepsia. 2001;42(6):796–803. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.10401.x>.
11. Doose H, Baier WK. Benign partial epilepsy and related conditions multifactorial pathogenesis with hereditary impairment of brain maturation. Eur J Pediatr. 1989;149(3):152–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF01958268>.