

А.Г. Софронов², Д.Е. Зайцев¹,
Н.А. Титов¹, И.Д. Зайцев²

Спектр атипичной роландической эпилепсии и связанных состояний

¹Психоневрологический Центр Д.Е. Зайцева, Санкт-Петербург

²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Резюме. В последнее десятилетие накопился достаточный объем данных, свидетельствующих о неоднозначности утверждения о «доброкачественности» доброкачественной эпилепсии детства с центротемпоральными спайками («роландической»). Все больше исследователей приводят доказательства наличия когнитивных нарушений, связанных с возрастзависимой эпилепсией. Приведен обзор литературы по данной проблеме, рассматриваются основные тенденции и выделяются основные критерии диагностики типичной и атипичной возрастзависимой эпилепсии с центротемпоральными спайками на электроэнцефалограмме. Установлено, что к основным критериям атипичности возрастзависимой эпилепсии относятся такие признаки, как интермиттирующий фокус медленных волн, множественные асинхронные пик-волны, длительные пик-волновые кластеры, генерализованные 3 Гц «абсаноподобные» пробеги, связь интериктальных пароксизмов с негативными или позитивными миоклониями, а также избытие интериктальных находок во время бодрствования и сна. Выделен континуум состояний, ассоциированных с рассматриваемым состоянием, в который включается ряд состояний от относительно благоприятных, до тяжелых и инвалидизирующих. Нами выделен термин «атипичная роландическая эпилепсия», как уже сложившийся в мировой литературе и включающий в себя такие признаки атипичности, как ранний дебют приступов (до 4 лет), наличие дневных приступов, длительность приступов (более 30 мин), со склонностью к формированию статуса, изменения при проведении нейровизуализационных исследований (как морфологических – компьютерная и магнитно-резонансная томография, так и функциональных – позитронно-эмиссионная томография), нарушения когнитивной и/или поведенческой сферы (в том числе синдром дефицита внимания и гиперактивности), нарушения моторного развития а также психоречевого развития, атипичные проявления на электроэнцефалограмме (необычная локализация роландических спайков, их генерализация, наличие «3Гц абсаноподобных» пробегов).

Ключевые слова: возрастзависимая эпилепсия, синдром Ландау – Клеффнера, атипичная роландическая эпилепсия, роландическая эпилепсия, когнитивные нарушения, электроэнцефалограмма, длительный электроэнцефалографический мониторинг, когнитивная дезинтеграция.

Согласно определению Международной лиги по борьбе с эпилепсией (International league against epilepsy, ILAE) [34], детская эпилепсия с центротемпоральными спайками на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) (ранее известная как доброкачественная эпилепсия детства с центротемпоральными спайками на ЭЭГ или «роландическая» эпилепсия) – это самоограниченная (имеющая склонность к самопроизвольному прекращению приступов к определенному возрасту, возрастзависимая) эпилепсия, наблюдаемая у детей в раннем школьном возрасте. Приступы, как правило, короткие, гемифациальные. При возникновении приступа во время ночного сна могут трансформироваться в односторонний или билатеральный тонико-клонический приступ. Дети, страдающие «роландической» эпилепсией, как правило, не имеют неврологического и/или когнитивного дефицита. Нейровизуализационные исследования также не выявляют патологии. Электроэнцефалографически данное состояние характеризуется наличием высокоамплитудных заостренных медленных волн и комплексов «пик-медленная волна» в центротемпоральной области при интактной фоновой записи.

Атипичная эпилепсия детства с центротемпоральными спайками (согласно ILAE [34]), ранее известная как синдром псевдо-Леннокса, атипичная доброкачественная парциальная эпилепсия детства или атоническая доброкачественная эпилепсия детства с центротемпоральными спайками, рассматривается в настоящее время как атипичная эволюция детской эпилепсии с центротемпоральными спайками. Этот синдром также самоограниченный, 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 абсансы). На ЭЭГ регистрируются центротемпоральные заостренные волны и комплексы «пик-медленная волна». Дети, страдающие данной формой, имеют неврологический дефицит и могут иметь задержку моторного/психоречевого или психоэмоционального развития.

В 1983 г. J. Petersen et al. [31] описали 43 пациентов с центротемпоральными спайками с длительным катамнезом. Это исследование выявило благоприятный 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. Ими было высказано предположение о наличии «пограничных» случаев между роландической эпилепсией и другими возрастзависимыми эпилептическими синдромами.

В 1989 г. Н. Doose [11] изучил данные 41 ребенка и их 44 сибсов (братьев и сестер) с роландическими спайками на ЭЭГ и клиникой, так называемой, атипичной доброкачественной парциальной эпилепсией (им же впервые предложен термин «синдром псевдо-Леннокса» [10]). Автором было 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.

Два года спустя, в 1991 г., Н. Doose и W.K. Baier [9], учитывая широкое пересечение клинической и биоэлектрической симптоматики роландической эпилепсии, биоэлектрического эпилептического статуса медленноволнового сна, атипичной доброкачественной эпилепсии и множества других электроклинических синдромов, попытались отразить фенотипическую и, как следствие, генотипическую вариабельность данных нарушений. Для этого был проанализирован 51 случай с рассматриваемыми спайками на ЭЭГ у детей и были изучены их кровные родственники. Этот анализ показал широкий спектр эпилептических и неэпилептических состояний в пределах от умеренных селективных нарушений до тяжелой задержки психомоторного развития; и от доброкачественной эпилепсии до тяжелых эпилептических синдромов с биоэлектрическим статусом на ЭЭГ. Как продемонстрировали авторы [9], 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. Однако на данном этапе авторы указали на неизвестность биологической основы генетической фокальной аномалии, и было впервые высказано предположение о лежащей в основе данных нарушений так называемом «врожденном недоразвитии созревания головного мозга».

В 1995 г. E.C. Wirrell et al. [39] провели анализ частоты встречаемости атипичных проявлений при роландической эпилепсии. С этой целью были изучены 42 ребенка, страдающие доброкачественной роландической эпилепсией. Изучению подверглись атипичные клинические проявления, нейровизуализационные данные, количество приступов, начальные проявления, катамнез и история использования антиконвульсантов. Атипичные проявления, выявленные авторами, включали в себя 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, атипичная морфология роландических спайков, патологически измененный фон. В 50% случаев выявлялись атипичные клинические проявления и у 31% выявлялись атипичные ЭЭГ-признаки. Нейровизуализационные исследования не выявляли патологии. На основании этих данных был сделан вывод о том, что «атипичные» формы роландической эпилепсии являются скорее правилом, в отличие от «классической» роландической эпилепсии.

E.C. Wirrell [38] в 1998 г. подробно описал данный синдром как наиболее частую форму 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 слюноотечением и дизартрией. Приступы обычно редки, отмечаются в ночное время, могут быть вторично генерализованными и, как правило, могут не требовать назначения противоэпилептической терапии, однако при назначении лечения легко контролируются. При этом у детей с данным синдромом отсутствовала неврологическая симптоматика. Одновременно с этим автор указывает на большое количество трудно распознаваемых «атипичных» форм, в связи с чем определение роландической эпилепсии становится размытым и требует дальнейшего изучения.

J. Aicardi [2] в 2000 г. попытался выделить в единую линию пять эпилептических синдромов, объединенных сходными нарушениями на ЭЭГ и определенной связью с доброкачественной роландической эпилепсией. К таковым синдромам J. Aicardi отнес атипичную роландическую эпилепсию с центротемпоральными спайками в ЭЭГ и ее варианты, связанные с пороками 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). Кроме того, J. Aicardi [2] подробно рассматривает вариант атипичной роландической эпилепсии ассоциированной с пороками развития головного мозга (gross brain abnormalities) указывая на то, что в большом количестве наблюдений у пациентов с подобной атипичной роландической эпилепсией были выявлены пороки развития головного мозга, особенно часто центральные или полушарные аномалии коркового развития (на это также обращают внимание R. Saraballo et al. [4]).

Клинические и электроэнцефалографические признаки схожи с таковыми при атипичной парциальной доброкачественной эпилепсии, с длительными эпизодами повторяющихся унилатеральных или билатеральных тонических приступов. ЭЭГ демонстрирует центрально-расположенный фокус заостренных волн, во время медленноволнового сна

регистрируется паттерн продолженной активности комплексов «пик-медленная волна». Особенностью этой формы, как отмечает J. Aicardi [2], является относительно хороший прогноз при купировании эпилептических приступов (несмотря на имеющийся порок развития головного мозга). Большинство этих пациентов имели легкий гемипарез и задержку или отставание в психомоторном развитии (трудности в обучении), в том числе после редуцирования приступов или пароксизмальной активности на ЭЭГ.

J. Aicardi [2], R. Caraballo et al. [4] отмечают, что рассматриваемые синдромы включают в себя некоторые, хотя и не все, основные характеристики доброкачественной роландической эпилепсии. Наиболее часто – это ночные парциальные приступы с вовлечением лицевых и/или орофарингеальных мышц. 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 доброкачественной роландической эпилепсии более выраженной интенсивностью и распространением пароксизмальной активности, особенно во время сна (вплоть до развития электроэнцефалографического статуса медленноволнового сна). Они также отличались характеристикой приступов, которые часто становились билатеральными. Также приступы (количество которых могло быть очень малым, вплоть до полного отсутствия), в клинической картине перекрывались выраженным когнитивным и поведенческим дефицитом, который мог не исчезать при нормализации ЭЭГ. J. Aicardi [2] также высказал предположение о взаимосвязи между интенсивностью и распространенностью разрядов на ЭЭГ, что может обуславливать неизвестным образом нарушение функции вовлеченных в патологический процесс областей мозга. Таким образом, интенсивный фокальный разряд может нарушать локализованные церебральные функции, а распространение активности не позволяет соседним областям головного мозга принять на себя пораженную функцию. Кроме того, автором высказано предположение о первоочередной роли эпилептических разрядов в формировании моторного и интеллектуального дефицита по сравнению с пороком развития головного мозга.

N. Fejerman et al. [12] сделали попытку оценить возможность рисков взаимного перехода описанных H. Doose [11] атипичных форм «доброкачественной» эпилепсии. Для этого был проанализирован катамнез 26 пациентов с дебютом заболевания в виде ЭЭГ-признаков доброкачественной эпилепсии детства с центротемпоральными 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 была 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 центротемпоральными спайками эволюционировала в атипичную фокальную эпилепсию детства в исходе могли посещать обычную школу, однако пять из них испытывали трудности в обучении. Два из трех пациентов с синдромом Ландау – Клеффнера восстановились от афазии, 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 «доброкачественной эпилепсии детства с центротемпоральными спайками на ЭЭГ», а также возможности построения прогноза развития заболевания на основании клинических и ЭЭГ-маркеров.

В журнале *Brain Development* в 2000 г. A.S. Galanopoulou et al. [16] опубликовали статью, в которой попытались дать определение феномену ESES как электрографическому паттерну, состоящему из продолженных разрядов «пик-волна» в медленных фазах сна. 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 в себя «синдром продолженных пик-волн во время сна – ESES», синдром Ландау – Клеффнера, а также начальные проявления данного континуума в виде доброкачественной эпилепсии детства с центротемпоральными спайками на ЭЭГ. Авторы отмечают 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 фазу медленного сна – ESES. Авторы отмечают чрезвычайную важность нетипичной симптоматики, недостаточного ответа на медикаментозную терапию, особенностей неврологического статуса перед дебютом заболевания, и особенно длительных ЭЭГ-записей ночного сна, как совокупности измерений, необходимых для постановки правильного диагноза.

G.L. Holmes [19] указывает на то, что большинство, если не все, формы доброкачественной фокальной эпилепсии имеют генетическую основу. Лучшее понимание патофизиологической основы эпилепсий должно привести, по мнению авторов, к разработке

новых терапевтических методик. В то время как клинические рамки доброкачественной фокальной эпилепсии продолжают эволюционировать, диагностические критерии доброкачественности (по мнению G.L. Holmes) включают: а) отсутствие отклонений в неврологическом статусе; б) нормальный интеллект; в) отсутствие патологии при проведении нейровизуализации; г) семейный анамнез (особенно наличие доброкачественных судорог); д) недлительные стереотипные приступы, е) преимущественно ночной характер приступов; ж) легкий контроль приступов противоэпилептическими препаратами; з) ремиссия приступов по достижении подросткового возраста. Главные электроэнцефалографические признаки включают в себя нормальную 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), без грубого угнетения сознания. При возникновении приступов во время ночного сна они обычно становятся вторично генерализованными. Изменения 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, страдающих роландической эпилепсией, по утверждению G.L. Holmes, не испытывают трудностей в обучении, однако при более детальном изучении речевой функции у этих детей значимый процент пациентов имеет отклонения. Автор 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 данный континуум G.L. Holmes включает доброкачественную затылочную эпилепсию, мигренеподобные головные боли. Подобные расстройства гораздо более редки нежели роландическая эпилепсия и зачастую гораздо труднее поддаются терапии.

К.Ю. Мухин et al. [28] проанализировали 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). 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 углу-

бления сна. Также была отмечена резистентность к проводимой антиконвульсивной терапии. Авторы продемонстрировали, по их мнению, 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.

A.D. Saint-Martin et al. [33] поставили под сомнение тезис об абсолютной доброкачественности «роландической» эпилепсии. Авторы отметили, что несмотря на множественные указания в литературе о нормальном глобальном интеллекте и хорошем прогнозе детей с роландической эпилепсией, большой процент детей страдает от нейропсихологического дефицита, дефицита внимания и трудностей 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.

A. Hahn [18] сделал попытку описать полный спектр атипичной доброкачественной парциальной эпилепсии, проанализировав истории 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 был записан электрический статус во время медленноволнового сна. Был сделан вывод о том, что атипичная доброкачественная эпилепсия детства или синдром псевдо-Леннокса имеет широкие перекресты 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.

R. Massa et al. [24] снова ставят под сомнение тезис о доброкачественности эпилепсии детства с центротемпоральными спайками на ЭЭГ на основании того факта, что, несмотря на прерывание приступов у детей, сохраняются поведенческие нарушения и когнитивная дисфункция. Для обоснования этого тезиса авторы обследовали 35 детей, страдающих роландической эпилепсией, которые подвергались повторным неврологическим, нейропсихологическим и электроэнцефалографическим обследованиям каждые 6–12 месяцев на протяжении всего периода наблюдения. У 25 (72%) детей поведенческий и когнитивный статус не изменился, в то время как у 10 (28%) детей 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 «доброкачественной» 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 «абсаноподобные» пробеги, связь интериктальных пароксизмов с негативными или позитивными миоклониями. Также был выявлен один количественный показатель – избытие 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 нейropsychологического дефицита.

A. Verotti et al. [37] проанализировали 85 детей, страдающих роландической эпилепсией. Согласно клиническим проявлениям, все дети были разделены на две группы. 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 то, что, несмотря на одинаковую терапию и одинаково хороший ответ на лечение по частоте приступов, в группе «Б» был 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.

C.D. Ferrie et al. [14] отметили тесную связь между доброкачественной затылочной эпилепсией – синдромом Панайотопулоса и роландической эпилепсией, показывая возможную связь этих синдромов между собой через механизм созревания коры больших полушарий головного мозга, на что в свое время указывал H. Doose [9].

S. Lundberg and O. Eeg-Olofson [23] 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 T2 взвешенным изображениям (от подкорковых образований). Область гиппокампов была обследована путем проведения протонно-резонансной спектроскопии, по результатам которой у пациентов, страдающих роландической эпилепсией, отмечалось значимое нарушение функции гиппокампов по сравнению с контрольной группой. Данное

исследование в очередной раз подтвердило большое количество аномалий у детей, страдающих 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.

В 2006 г. Gobbi et al. [17] дополнили ряд сомневаемых в доброкачественности характеристик роландической эпилепсии, отмечая, что в большинстве случаев имеется стабильный или преходящий 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, что совпадает с воззрениями H. Doose [9].

M.N. Metz-Lutz and M. Filippini [25] сделали попытку связать нейropsychологический дефицит у детей, страдающих роландической эпилепсией, и синдромом Ландау – Клеффнера с фокальной эпилептиформной активностью при доброкачественной фокальной эпилепсии детства. Ими был проведен обзор обширной когорты детей, страдающих доброкачественной эпилепсией детства, с центротемпоральными спайками на ЭЭГ и нескольких случаев синдрома продолженных пик-волновых комплексов во время медленноволнового сна. Впервые отделены преходящие нейropsychологические нарушения, часто наблюдаемые при роландической эпилепсии, от более стойких и более специфичных нейropsychологических нарушений при синдроме ESES. Был выявлен ряд специфичных нарушений поглощения глюкозы (согласно позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с радиоактивно меченой глюкозой) в виде увеличения поглощения глюкозы в зонах коры, ассоциированных с эпилептическим фокусом пик-волновых разрядов.

J. Nikolai et al. [29] в 2006 г. провели анализ воздействия субклинических разрядов во время сна у детей, страдающих роландической эпилепсией, на поведенческую и когнитивную сферы. Было показано, что атипичное течение приступов связано с нарушением поведения, задержкой развития речи и трудностью в обучаемости. Был сделан вывод о необходимости терапии ночных разрядов на ЭЭГ для

улучшения когнитивной и поведенческой сферы независимо от наличия или отсутствия эпилептических приступов.

A. Datta et al. [6] оценили развитие клинической картины и исхода 126 детей с типичными и атипичными признаками роландической эпилепсии. Исходя из клинических проявлений 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 были 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 катamnестическом наблюдении в обеих группах.

J. Nicolai et al. [30] провели анализ клинической картины и ЭЭГ 28 детей. Каждому ребенку был проведен 24-часовой ЭЭГ мониторинг для анализа частоты спайков, наличия критериев атипичности, и наличия «недипольных спайков». Анализ ЭЭГ проводился отдельно 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 данного исследования был сделан вывод о достоверной корреляции вышеописанных ЭЭГ-нарушений и нарушения обучаемости.

S. Vulgheroni et al. [3] в 2004 г., проанализировав группу, состоящую из 24 детей 7–12 лет страдающих роландической эпилепсией в сравнении со здоровыми детьми того же возраста, пола и типа обучения, сделали вывод о том, что интериктальная фокальная пик-волновая активность может индуцировать реорганизацию центра речи (переход его в интактную гемисферу), одновременно с тем фактом, что мультифокальные разряды влияют на нарушение речи более выраженным образом за счет широко распространенного перевозбуждения коры головного мозга.

U. Kramer [20] впервые сделал предположение об объединении атипичных форм роландической эпилепсии в некий континуум с общим генетическим механизмом патогенеза. В него автор включил собственно доброкачественную эпилепсию детства с центротемпоральными спайками, электрический эпилептический статус в фазу медленноволнового сна (ESES), синдром Ландау – Клеффнера, атипичные формы роландической эпилепсии. Автор разделил нозологические формы на основании когнитивного статуса на доброкачественные и злокачественные формы.

В обширном обзоре 2009 г. N. Fejerman [13] помимо подтверждения тезиса о несостоятельности утверждения о «доброкачественности» роландической эпилепсии (основанном на большом количестве публикаций, в которых описывается нейрофизиологический дефицит пациентов, страдающих роландической эпилепсией) описывает признаки, отличающие атипичную роландическую эпилепсию. Такими 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. Также в данном обзоре автор делает попытку 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 фазу медленноволнового сна (ESES). При этом отдельно отмечается, что все эти синдромы, по-видимому, имеют общую генетическую природу.

В 2010 г. коллектив авторов во главе с С. Reutlinger [32] выделили возможный ген, ответственный за развитие расстройств роландического спектра – GRIN2A. Данный ген кодирует альфа-2 субъединицу нейронного NMDA-рецептора.

T. Deonna and E. Roulet-Perez [8] указали на возможность развития аутистиподобных расстройств у детей, страдающих синдромом Ландау – Клеффнера. Расстройство 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 сферы, нежели разряды вне перисильвиарной области.

C. Monjauze et al. [27] в 2011 г. продемонстрировали значимые нарушения речевых навыков у 13 детей, имевших в анамнезе роландическую эпилепсию по сравнению с 13 здоровыми детьми того же возраста. Больные показали значимо более высокий уровень нейропсихологических нарушений (согласно объективному осмотру и исследованию событийно-зависимых вызванных потенциалов). На основании этих данных авторами был сделан вывод о том, что роландическая эпилепсия имеет долгосрочные и стойкие последствия, влияющие на созревание головного мозга и развитие речи.

E. Tovia et al. [35] на основании анализа 196 пациентов, страдающих доброкачественной эпилепсией детства, с центротемпоральными спайками сделали

вывод о том, что атипичные формы роландической эпилепсии (включая синдром ESES (2%), синдром Ландау – Клеффнера 1,5%) достаточной редки, однако коморбидные состояния (синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и специфический когнитивный дефицит) встречаются очень часто (31% при СДВГ и 43% когнитивные нарушения).

В 2012 г. S. Ibanez Mico et al. [26] провели катамнестический анамнез 60 пациентов, страдающих 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, страдающих атипичной роландической эпилепсией.

MH Tsai et al. [36] на основании анализа 31 пробанда страдающих различными нозологическими формами роландического спектра (ESES, синдром Ландау – Клеффнера, атипичная доброкачественная эпилепсия детства с центротемпоральными спайками) и членов их семей подтверждает ранее выдвинутую гипотезу о генетическом характере проблемы, а также достоверном генетическом родстве данных форм (доброкачественной эпилепсии детства и спектра афазии-эпилепсии).

A.N. Datta et al. [7] на основании анализа 27 детей с центротемпоральными спайками на ЭЭГ, по сравнению с 19 здоровыми детьми, провели корреляцию между латерализацией речевого центра (праворукость, леворукость, дети с амбидекстрией) и степенью речевого дефицита. Был сделан вывод о лучшем прогнозе у детей с праворукостью или амбидекстрией по сравнению с леворукостью, по-видимому, за счет лучшей реорганизации речевых нейронных сетей.

В 2013 г. в журнале *Nature Genetics* был опубликован ряд статей, описывающий связь рассматриваемых нарушений с мутациями в гене GRIN2A. Так, J.R. Lemke et al. [21] 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 общими нарушениями в определенном гене (GRIN2A, кодирующим альфа2 субъединицу NMDA рецептора).

G.L. Carvill et al. [5], проанализировав 519 пробандов с мутацией в данном гене, выявили достоверно более высокую частоту встречаемости элементов спектра афазии-эпилепсии и отделили данный спектр от других эпилептических энцефалопатий, и предложили включить определение мутаций в гене GRIN2A в стандарт обследования при диагностике нарушений роландического спектра. К такому же выводу пришел Lesca с соавторами [22].

В 2015 г. M. Fillipini et al. [15] показали, что наличие паттерна продолженной пик-волновой активности в фазу медленного сна имеют менее выраженные последствия на когнитивную и поведенческую сферы по сравнению с нарушениями в REM-фазу сна (видимо вследствие значимого нарушения процессов пластичности процессов реорганизации мозга), на основании чего был 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.

Таким образом, тезис о благоприятном течении доброкачественной эпилепсии детства с центротемпоральными спайками на ЭЭГ (роландической) в настоящее время поставлен под сомнение, учитывая тот факт, что большинство публикаций указывают на нейрофизиологический дефицит у таких пациентов.

Мы выделяем термин «атипичная роландическая эпилепсия», как уже сложившийся в мировой литературе и включающий в себя такие признаки атипичности, как ранний дебют приступов (до 4 лет), наличие дневных приступов, длительность приступов (более 30 мин), со склонностью к формированию статуса, изменения при проведении нейровизуализационных исследований (как морфологических – КТ, МРТ – так и функциональных – ПЭТ), нарушение когнитивной и/или поведенческой сферы (в том числе СДВГ), нарушения моторного развития, а также психоречевого развития, атипичные проявления на ЭЭГ (необычная локализация роландических спайков, их генерализация, наличие «ЗГГ абсансоподобных пробегов»).

Также можно выделить спектр нарушений объединенных общей генетической основой (мутации в гене GRIN2A, кодирующем альфа2 субъединицу NMDA-рецептора нейронов) и включающий в себя собственно доброкачественную эпилепсию детства с центротемпоральными спайками (роландическую), атипичную роландическую эпилепсию (атипичную доброкачественную фокальную эпилепсию детства), приобретенную эпилептическую афазию (синдром Ландау – Клеффнера), эпилептическую энцефалопатию с формированием эпилептического статуса в фазу медленноволнового сна (ESES).

Мы также предлагаем термин «атипичный роландический синдром» для описания рассматриваемых состояний как наиболее полно отражающий данную проблему, учитывая наличие в рассматриваемом комплексе синдромов как пароксизмальных, так и непароксизмальных нарушений.

Также предлагаем диагностировать «атипичный роландический синдром» при сочетании хотя бы одного из вышеописанных признаков (ранний дебют, дневные приступы, нарушение развития речи и/или моторных навыков, нарушение когнитивной или психической сферы, атипичных изменений ЭЭГ («абсансоподобные паттерны») и роландических спайков на ЭЭГ.

Дискутабельным остается вопрос первичности органического поражения головного мозга, врожденного нарушения созревания коры головного мозга и формирования роландических спайков. Для решения этого вопроса, в том числе, необходимо вносить наблюдаемых пациентов, страдающих атипичной роландической эпилепсией, в специализированную базу данных [1].

Литература

- Ханкевич, Ю.Р. Предпосылки создания автоматизированной информационной системы «паспорт здоровья спортсмена» с поддержкой базы данных / Ю.Р. Ханкевич [и др.] // Акт. пробл. физ. и спец. под-ки силовых структур. – 2016. – № 1. – С. 144–149.
- Aicardi, J. Atypical semiology of rolandic epilepsy in some related syndromes / J. Aicardi // *Epileptic Disord.* – 2000. – 2 Suppl. 1. – P. 5–9.
- Bulgheroni, S. Verbal dichotic listening performance and its relationship with EEG features in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes / S. Bulgheroni // *Epilepsy Research.* – 2008. – Vol. 79 (1). – P. 31–38.
- Caraballo, R.A. Particular Type of Epilepsy in Children with Congenital Hemiparesis Associated with Unilateral Polymicrogyria / R.A. Caraballo [et al.] // *Epilepsia.* – 1999. – Vol. 40 (7). – P. 865–871.
- Carvill, G.L. GRIN2A mutations cause epilepsy–aphasia spectrum disorders / G.L. Carvill [et al.] // *Nature Genetics – Springer Nature.* – 2013. – Vol. 45 (9). – P. 1073–1076.
- Datta, A. Benign Epilepsy of Childhood With Rolandic Spikes: Typical and Atypical Variants / A. Datta [et al.] // *Pediatric Neurology.* – 2007. – Vol. 36 (3). – P. 141–145.
- Datta, A. Cognitive impairment and cortical reorganization in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes / A. Datta [et al.] // *Epilepsia.* 2013. – Vol. 54 (3). – P. 487–494.
- 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.
- 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.
- Doose, H. Atypical «Benign» Partial Epilepsy of Childhood or Pseudo-Lennox Syndrome. Part II: Family Study / H. Doose // *Neuropediatrics.* – 2001. – Vol. 31 – 32 (1). – P. 9–13.
- 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.
- Fejerman, N. Atypical Evolutions of Benign Localization–Related Epilepsies in Children: Are They Predictable? / N. Fejerman [et al.] // *Epilepsia.* – 2000. – Vol. 41 (4). – P. 380–P390.
- Fejerman, N. Atypical rolandic epilepsy / N. Fejerman // *Epilepsia.* – 2009. – Vol. 50 – P. 9–12.
- Ferrie, C.D. Atypical evolution of Panayiotopoulos syndrome: a case report / C.D. Ferrie [et al.] // *Epileptic Disord.* – 2002. – Vol. 4 (1). – P. 35–42.
- Filippini, M. Comparing cortical auditory processing in children with typical and atypical benign epilepsy with centrotemporal spikes: electrophysiological evidence of the role of non-rapid eye movement sleep abnormalities / M. Filippini [et al.] // *Epilepsia.* – 2015. – Vol 25, 56 (5). – P. 726–734.
- Galanopoulou, A.S. The spectrum of neuropsychiatric abnormalities associated with electrical status epilepticus in sleep / A.S. Galanopoulou [et al.] // *Brain and Development.* – 2000. – Vol. 22 (5). – P. 279–295.
- Gobbi, G. The Spectrum of Idiopathic Rolandic Epilepsy Syndromes and Idiopathic Occipital Epilepsies: From the Benign to the Disabling / G. Gobbi [et al.] // *Epilepsia.* – 2006. – Vol. 47, s. 2. – P. 62–66.
- Hahn, A. Atypical benign partial epilepsy/pseudo-Lennox syndrome / A. Hahn // *Epileptic Disord.* – 2000. – Vol. 2, s. 1. – P. 11–17.
- Holmes, G.L. Clinical Spectrum of Benign Focal Epilepsies of Childhood / G.L. Holmes // *Epilepsia.* – 2000. – Vol. 41 (8). – P. 1051–1052.
- 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.
- Lemke, J.R. Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes / J.R. Lemke [et al.] // *Nat Genet.* – 2013. – Vol. 45 (9). – P. 1067–1072.
- Lesca, G. GRIN2A mutations in acquired epileptic aphasia and related childhood focal epilepsies and encephalopathies with speech and language dysfunction / G. Lesca [et al.] // *Nature Genetics.* – 2013. – Vol. 11, 45 (9). – P. 1061–1066.
- 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.
- Massa, R. EEG criteria predictive of complicated evolution in idiopathic rolandic epilepsy / R. Massa [et al.] // *Neurology.* – 2001. – Vol. 25. (6). – P. 1071–1079.
- Metz-Lutz, M-N. Neuropsychological Findings in Rolandic Epilepsy and Landau – Kleffner Syndrome / M-N. Metz-Lutz and M. Filippini // *Epilepsia.* – 2006. – Vol. 47, – s. 2. – P. 71–75.
- Micó, S.I. Rolandic epilepsy clinical variants and their influence on the prognosis / S.I. Mico [et al.] // *Neurolog a.* – 2012. – Vol. 27 (4). – P. 212–215.
- Monjauze, C. Language deficits and altered hemispheric lateralization in young people in remission from BECTS / C. Monjauze [et al.] // *Epilepsia.* – 2011. – Vol. 52 (8). – P. 79–83.
- Mukhin, K.Iu. Diagnostic criteria of atypical benign partial epilepsy syndrome in childhood / K.Iu. Mukhin [et al.] // *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova.* – 2001. – Vol. 101 (1). – P. 13–21.
- Nicolai, J. Cognitive and behavioral effects of nocturnal epileptiform discharges in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. / J. Nicolai [et al.] // *Epilepsy & Behavior.* – 2006. – Vol. 8 (1). – P. 56–70.
- Nicolai, J. EEG Characteristics Related to Educational Impairments in Children with Benign Childhood Epilepsy with Centrotemporal Spikes / J. Nicolai [et al.] // *Epilepsia.* – 2007. – Vol. 48 (11). – P. 2093–2100.
- Petersen, J. Atypical EEG abnormalities in children with benign partial (Rolandic) epilepsy / J. Petersen [et al.] // *Acta Neurol. Scand. Suppl.* – 1983. – Vol. 94. – P. 57–62.
- Reutlinger, C. Deletions in 16p13 including GRIN2A in patients with intellectual disability, various dysmorphic features, and seizure disorders of the rolandic region / C. Reutlinger [et al.] // *Epilepsia.* – 2010. – Vol. 51 (9). – P. 1870–1873.
- Saint-Martin, A.D. Cognitive consequences of Rolandic Epilepsy / AD Saint-Martin [et al.] // *Epileptic Disord.* – 2001. – Spec № 2. – P. 159–165.
- Scheffer, I.E. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology / I.E. Scheffer [et al.] // *Epilepsia.* – 2017. – Vol. 58. – P. 512–521.
- Tovia, E. The prevalence of atypical presentations and comorbidities of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes / E. Tovia [et al.] // *Epilepsia.* – 2011. – Vol. 21. – 52 (8). – P. 1483–1488.
- Tsai, M-H. Clinical genetic study of the epilepsy-aphasia spectrum / M-H Tsai [et al.] // *Epilepsia.* – 2013. – Vol. 54 (2). – P. 280–287.

37. Verrotti, A. Typical and atypical rolandic epilepsy in childhood: a follow-up study. / A Verrotti [et al.] // Pediatric Neurology – 2002. – Vol. 26 (1). – P. 26–29.
38. Wirrell, E.C. Benign Epilepsy of Childhood With Centrotemporal Spikes / EC Wirell // Epilepsia. – 1998. – Vol. 39, s4. – P. 32–41.
39. Wirrell, E.C. Benign Rolandic Epilepsy: Atypical Features Are Very Common / E.C. Wirell [et al.] // Journal of Child Neurology. – 1995. – Vol. 10 (6). – P. 455–458.
-

A.G. Sofronov, D.E. Zaytsev, N.A. Titov, I.D. Zaytsev

Atypical rolandic epilepsy spectrum and related conditions

Abstract. *In the last decade, a sufficient amount of data has accumulated that testifies to the ambiguity of the assertion about the «benignity» of benign childhood epilepsy with centro-temporal commissures («Rolandic»). More and more researchers are providing evidence of cognitive impairment associated with age-dependent epilepsy. A literature review is given on this problem, the main trends and main criteria the diagnosis of typical and atypical age-dependent epilepsy with centro-temporal commissures on the electroencephalogram are considered. It has been established that the main criteria for the atypical nature of age-dependent epilepsy include such signs as the intermittent focus of slow waves, multiple asynchronous peak waves, long peak wave clusters, generalized 3 Hz «absence-like» runs, the relationship of interictal paroxysms with negative or positive myoclonus, and abundance interictal finds during wakefulness and sleep. A continuum of conditions associated with the condition under consideration is highlighted, which includes a number of conditions from relatively favorable to severe and disabling. We have singled out the term «atypical rolandic epilepsy», which has already taken shape in the world literature and includes such signs of atypicality as: early debut of seizures (up to 4 years), the presence of daytime seizures, duration of seizures (more than 30 minutes), with a tendency to form status, changes in neuroimaging studies (both morphological – computed and magnetic resonance imaging – and functional – positron emission tomography), impaired cognitive and / or behavioral sphere (including Indra attention deficit hyperactivity disorder), disorders of motor development as well as the mental and speech development, atypical manifestations in the electroencephalogram (unusual localization rolandic spikes, their generalization, the presence of «3Hz absansopodobnyh runs»).*

Key words: *age-dependent epilepsy, Landau – Kleffner syndrome, atypical rolandic epilepsy, rolandic epilepsy, cognitive impairment, electroencephalogram, long-term electroencephalographic monitoring, cognitive disintegration.*

Контактный телефон: +7-952-381-57-81, e-mail: titov_na@mail.ru