

## Доброкачественные эпилептиформные паттерны детства и ассоциированные с ними состояния

К.Ю. Мухин

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Св. Луки»; Россия, 108841 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5;  
ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии имени Св. Луки»; Россия, 119579 Москва, ул. Акад. Анохина, 9

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

В статье рассмотрена детальная характеристика особого графоэлемента на электроэнцефалограмме у детей — доброкачественных эпилептиформных паттернов детства (ДЭПД). Подчеркивается, что ДЭПД не являются специфичными для идиопатических (генетических) фокальных эпилепсий и для эпилепсии вообще, а встречаются при целом ряде заболеваний и состояний, а также у неврологически здоровых детей. Впервые представлена детальная классификация ДЭПД-ассоциированных состояний, которые разделены на 3 большие группы: неврологически здоровые дети, дети с различными формами эпилепсии и пациенты с различными неврологическими нарушениями при отсутствии у них эпилепсии. Показано, что в основе возникновения ДЭПД на электроэнцефалограмме лежат 2 основных фактора: генетическая предрасположенность и поражение белого вещества головного мозга, обычно в антенатальном или перинатальном периоде. ДЭПД следует считать не маркером эпилепсии, а проявлением «врожденного нарушения процессов созревания головного мозга». Обсуждаются вопросы необходимости терапии при ДЭПД-ассоциированных состояниях.

**Ключевые слова:** доброкачественные эпилептиформные паттерны детства, идиопатическая (генетическая) фокальная эпилепсия, фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и ДЭПД на электроэнцефалограмме, когнитивная эпилептиформная дезинтеграция, лейкопатия, перивентрикулярная лейкомаляция

**Для цитирования:** Мухин К.Ю. Доброкачественные эпилептиформные паттерны детства и ассоциированные с ними состояния. Русский журнал детской неврологии 2018;13(3):7–24.

DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-3-7-24

### BENIGN EPILEPTIFORM DISCHARGES OF CHILDHOOD AND ASSOCIATED CONDITIONS

K. Yu. Mukhin

Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108841, Russia;  
Svt. Luka's Institute of Child and Adult Neurology; 9 Akad. Anokhina St., 119579 Moscow, Russia

This article provides a detailed description of benign epileptiform discharges of childhood (BEDC) as one of electroencephalography patterns in children. We emphasize that BEDC are not specific for both idiopathic (genetic) focal epilepsy and epilepsy in general. BEDC can be observed in a number of various disorders and also in neurologically healthy children. We developed a detailed classification of BEDC-associated states that are divided into 3 groups: neurologically healthy children, children with various forms of epilepsy, and patients with various neurological disorders without epilepsy. We found that there are 2 main factors responsible for BEDC in electroencephalogram: genetic predisposition and white matter lesions, usually occurring during the antenatal or perinatal period. BEDC should be considered rather a manifestation of congenital abnormalities in brain maturation than a marker of epilepsy. We also discuss the need for therapy in patients with BEDC-associated states.

**Key words:** benign epileptiform discharges of childhood, idiopathic (genetic) focal epilepsy, focal childhood epilepsy with structural brain changes and BEDC in electroencephalogram, cognitive epileptiform disintegration, leukopathy, periventricular leukomalacia

**For citation:** Mukhin K. Yu. Benign epileptiform discharges of childhood and associated conditions. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2018;13(3):7–24.

Доброкачественные эпилептиформные паттерны детства (ДЭПД) — характерные изменения электроэнцефалограммы (ЭЭГ) при различных формах идиопатической (генетической) фокальной эпилепсии (ИФЭ), которые сейчас называют возрастзависимыми или «самокупирующимися» эпилепсиями [48, 50]. ДЭПД не являются прерогативой ИФЭ и могут наблюдаться у детей без эпилепсии, а также при крайне тяжелых формах эпилепсии с выраженными когнитивными нарушениями, такими

как, например, энцефалопатия с электрическим эпилептическим статусом медленного сна, и при ряде структурных эпилепсий, например у пациентов с детским церебральным параличом (ДЦП) [21, 73, 85, 86].

#### Характеристика ДЭПД

Ранее данный ЭЭГ-паттерн носил название «роландическая эпилептиформная активность». Впервые он был описан ЭЭГ-техником Иветт Гасто (женой

Генри Гасто) в 1952 г. под названием «функциональные спайки». Она озаглавила свою статью «Дезориентирующий элемент ЭЭГ-семиотики — прероландические спайки, не имеющие фокального значения». Иветт Гасто подчеркнула, что этот паттерн далеко не всегда наблюдается при эпилепсии и чаще встречается «случайно» при ЭЭГ-исследовании, а если и возникает при эпилепсии, то «функциональной», т. е. без признаков поражения мозга. Р. Наугас и М. Беуссарт (1958) впервые установили связь «функциональных спайков» с роландической эпилепсией (РЭ), детально описав ее клинику. В англоязычной литературе для обозначения данного ЭЭГ-паттерна принято определение «benign epileptiform discharges of childhood». Впервые в публикациях на русском языке нами были подробно описаны морфология и диагностическое значение этого ЭЭГ-паттерна [15], который мы назвали «доброкачественные эпилептиформные нарушения (паттерны) детского возраста». Речь идет именно о паттернах, т. е. специфических графоэлементах, состоящих из пятиточечного электрического диполя [16, 44, 69]. При этом термин «разряд» (Л.Р. Зенков, 2007) неточно отражает определение ДЭПД, так как разряд — это совокупность паттернов (например, пик-волновой паттерн и диффузный разряд пик-волновой активности) [5].

ДЭПД легко узнаваемы на ЭЭГ благодаря своей уникальной морфологической характеристике: высокоамплитудный пятиточечный электрический диполь (рис. 1). При этом мы подчеркиваем важность именно морфологических характеристик данного ЭЭГ-паттерна, а не локализации. Данные комплексы представляют собой тангенциальный (близкий к горизонтальному) электрический диполь, максимум «негативности» которого при РЭ находится в центрально-средневисочной области, а максимум «позитивности» — в лобной [55]. В исследовании А.М. Веггоуа и соавт. (2005) среди 60 детей, имевших ДЭПД на ЭЭГ, максимум «негативности» диполя был отмечен в отведениях ТЗ—Т4 в 63 % случаях, в отведениях СЗ—С4 — в 30 % и РЗ—Р4 — лишь в 3 % [30].

Начальный компонент обычно состоит из трифазной острой волны с последующей медленной волной (пятиточечный электрический диполь), что создает сходство с зубцами QRST на электрокардиограмме. Начальная острая волна всегда превышает по амплитуде последующую «негативную» медленную волну, составляя по амплитуде в среднем от 100 до 300 мкВ. Общая продолжительность комплекса — около 70–120 мс. В наблюдении Р. Келлауэя (2000) средняя продолжительность ДЭПД составляла 74 мс, а средняя амплитуда — 160 мкВ [64]. Характерно, что наивысшую амплитуду имеют 1, 4 и 5-й компоненты ДЭПД. При локализации в лобных отделах максимально выражен 4-й компонент [44]. Н. Доосе (2003)

подчеркивает, что ДЭПД являются прототипом гиперсинхронной активности, имеющей высокую амплитуду, всегда значительно превышающую амплитуду фоновой записи [44].

ДЭПД имеют тенденцию к возникновению в виде групп с короткими пробегами множественных высокоамплитудных паттернов «острая—медленная волна» в виде дуплетов, триплетов и т. д., которые Н. Доосе (2003) называет «псевдоритмичными» (рис. 2). Представленность их на ЭЭГ обычно высока; они могут встречаться многократно практически на каждой эпохе записи ЭЭГ. ДЭПД могут наблюдаться регионально,

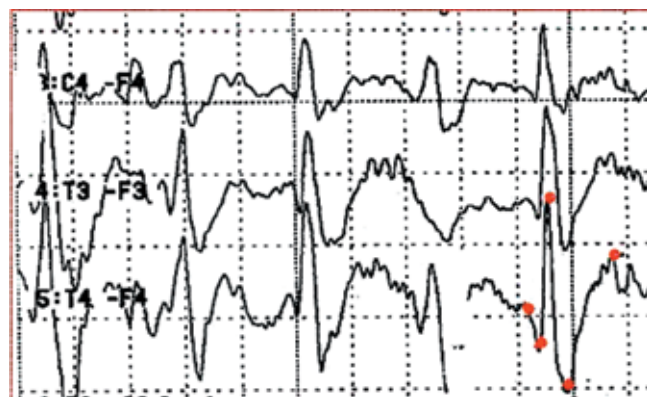


Рис. 1. Фрагмент электроэнцефалограммы. Доброкачественные эпилептиформные паттерны детства — пятиточечный электрический диполь

Fig. 1. Electroencephalogram fragment. Benign epileptiform discharges of childhood — five-point electric dipole

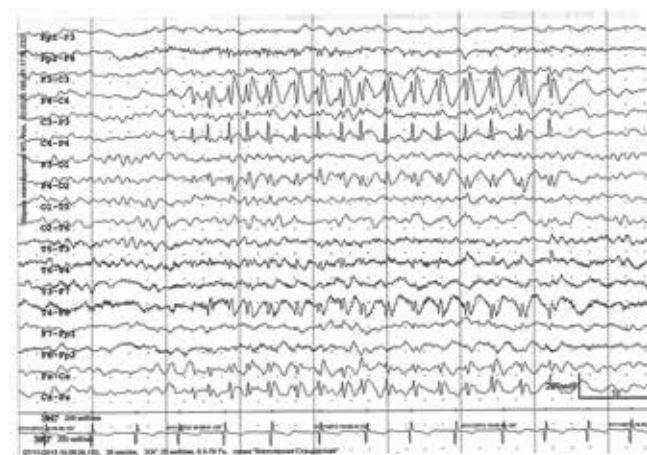


Рис. 2. Пациент А.О., 5 лет. Диагноз: роландическая эпилепсия. Электроэнцефалограмма, бодрствование, фон: сгруппированные («псевдоритмичные») высокоамплитудные доброкачественные эпилептиформные паттерны детства (ДЭПД) по правым центрально-височно-теменно-вертексным отведениям. ДЭПД по CPd напоминают зубцы QRST на электрокардиограмме

Fig. 2. Patient A.O., 5 y. o. Diagnosis: rolandic epilepsy. Electroencephalogram during wakefulness: grouped ("pseudorhythmic") high-amplitude benign epileptiform discharges of childhood (BEDC) in the right centrotemporo-parietal vertex leads (background activity). BEDC resemble the QRST complex on the electrocardiogram

мультирегионально, латерализованно (по одной гемисфере), а также иметь тенденцию к диффузному распространению (характерно для ряда эпилептических энцефалопатий) [15]. Эпилептиформные комплексы, как правило, независимы в обоих полушариях, лишь в редких случаях наблюдается их билатерально-синхронное распространение с амплитудным преобладанием с одной стороны. ДЭПД могут сочетаться с другими формами эпилептиформной активности на ЭЭГ, например с генерализованной пик-волновой активностью 3 Гц или с короткими диффузными полипик-волновыми разрядами [13, 18, 53].

Характерной особенностью ДЭПД является нестойкость паттернов, их вариабельность от одной записи к другой («шифт» — перемещение). ДЭПД могут исчезать, а затем появляться вновь, менять сторону даже при последующих записях ЭЭГ через короткий промежуток времени. Н. Doose (2003) также отмечает возможное многократное изменение локализации и амплитуды ДЭПД в динамике, в процессе созревания мозга ребенка.

В случае центрально-височной локализации ДЭПД их принято называть роландической эпилептиформной активностью или роландическими комплексами, что характерно для РЭ. При синдроме псевдо-Леннокса указанные ЭЭГ-паттерны локализуются обычно в лобно-центральных отведениях с диффузным распространением, а при синдроме Ландау–Клеффнера — в средне-/задневисочных или теменно-височных отведениях [20, 44].

Важнейшая особенность ДЭПД, встречающаяся практически во всех случаях, — нарастание эпилептиформной активности во сне. Примерно у 30 % детей с ДЭПД на ЭЭГ они обнаруживаются только во время сна [50]. При записи во время медленноволнового сна (I–II стадии) характерно нарастание индекса возникновения ДЭПД, а также нередкий переход пик-волновых комплексов из региональных в мультирегиональные и билатеральные (рис. 3). В. Clemens и Е. Majeros (1987) отмечали увеличение индекса ДЭПД в медленном сне на 400–500 % по сравнению с бодрствованием [36]. В дельта-сне ДЭПД не столь выражены, так как «теряются» среди диффузных медленных волн. По образному высказыванию Гасто, «эпилептиформная активность захлебывается в дельта-волнах» [5]. В REM-сне происходит уменьшение и нередко блокирование эпилептиформной активности ДЭПД. Наши исследования показывают, что если при РЭ эпилептиформная активность регистрируется на ЭЭГ в бодрствовании, то она всегда имеется и во сне. С другой стороны, если эпилептиформная активность ДЭПД регистрируется во сне, вовсе не обязательно, что мы увидим ее и в бодрствовании [13].

Таким образом, для ДЭПД на ЭЭГ характерны следующие особенности:



**Рис. 3.** Пациентка К.Е., 6 лет. Диагноз: синдром Ландау–Клеффнера. Электроэнцефалограмма, сон: продолженная диффузная эпилептиформная активность, состоящая из доброкачественных эпилептиформных паттернов детства, более выраженная по левой (доминантной по речи) гемисфере с амплитудным акцентом по лобно-центрально-височным отведениям

**Fig. 3.** Patient K.E., 6 y. o. Diagnosis: Landau–Kleffner syndrome. Electroencephalogram during sleep: continuous diffuse epileptiform activity consisting of benign epileptiform discharges of childhood primarily in the left (dominant for speech) hemisphere with an amplitude accent in the frontocentrotemporal leads

- наличие пятиточечного электрического диполя, состоящего из острой и медленной волн;
- максимум «позитивности» диполя в лобных отведениях, а «негативности» — в центрально-височных, что наиболее характерно для РЭ;
- морфология комплексов напоминает зубцы QRST на электрокардиограмме;
- повторяемость паттернов («кластерный» тип) в виде дуплетов, триплетов и т.д. — «псевдоритмичность» по Н. Doose (2003);
- обычно высокий индекс эпилептиформной активности на ЭЭГ (повторяемость на многих эпохах записи);
- региональный, мультирегиональный, латерализованный или диффузный низкосинхронизированный характер активности;
- нестойкость эпилептиформной активности с возможным перемещением («шифт») при последующих записях ЭЭГ;
- активация в период I–II стадий фазы медленного сна;
- появление на ЭЭГ исключительно в детском возрасте, обычно в интервале от 2 до 15 лет, и спонтанное исчезновение в пубертатном периоде;
- отсутствие четкой корреляции с клиникой эпилепсии и с эпилепсией вообще.

Критерием исключения для эпилептиформной активности ДЭПД служат следующие признаки:

- полиспайковый компонент в составе паттерна;



- возникновение активности в структуре постоянного продолженного замедления (исключение — синдром фокальной эпилепсии детства со структурными изменениями в мозге и ДЭПД на ЭЭГ (ФЭДСИМ-ДЭПД));
- обнаружение ДЭПД в бодрствовании при отсутствии их во сне;
- сохранение эпилептиформной активности после завершения пубертатного периода.

Среди провоцирующих проб во время ЭЭГ-исследования гипервентиляция и ритмическая фотостимуляция не активируют ДЭПД. Фаза медленного сна является мощнейшим активатором ДЭПД. Открывание глаз обычно блокирует или уменьшает выраженность ДЭПД, особенно при их локализации в затылочных отведениях [70]. Блокирование ДЭПД при открывании глаз является одним из дифференциально-диагностических признаков, отличающих ДЭПД от эпилептиформной активности при структурных формах эпилепсии, которая обычно не претерпевает изменений при открывании глаз [77].

Существуют также методики «нейрофизиологического блокирования» ДЭПД на ЭЭГ. Они заключаются в выполнении определенных манипуляций с целью уменьшения выраженности или полного блокирования ДЭПД и их дифференцировки с другими ЭЭГ-паттернами, в частности при структурных формах эпилепсии. Ниже представлены наиболее значимые методики «нейрофизиологического блокирования» ДЭПД [51, 72]:

- любая мануальная активность контралатерально очагу (например, письмо или собирание пазлов);
- интенсивное или многократное сжатие пальцев в кулак контралатерально очагу;
- движение языком вперед-назад;
- открывание глаз.

Согласно исследованиям Н. Matsuoka и соавт. (2005), двигательная активность (особенно мануальная) вызывает блокирование эпилептиформной активности (в частности, ДЭПД) в контралатеральном полушарии, а мыслительная активность (особенно связанная с лингвистическими и пространственными задачами), наоборот, ее активирует.

### Патогенез ДЭПД

Принципиально важно, что эпилептиформная активность ДЭПД не является специфичной не только для какой-либо конкретной формы эпилепсии, но и для эпилепсии вообще. Как будет указано далее, ДЭПД могут встречаться при многих формах эпилепсии (чаще при ИФЭ и эпилептических энцефалопатиях), при различных заболеваниях, не связанных с эпилепсией (например, тики, синдром гиперактивности с дефицитом внимания и др.), а также в популяции

неврологически здоровых детей [20]. Частота встречаемости ДЭПД в общей популяции детей достигает 5 % [44], причем лишь у 8–12 % детей, имеющих ДЭПД на ЭЭГ, развивается эпилепсия [22, 40, 41]. Этот факт не может носить случайный характер. Почему же ДЭПД во много раз чаще встречаются у детей, не имеющих эпилепсии, и что из себя представляют эти дети — полностью ли они здоровы с точки зрения нервно-психического развития? В большинстве случаев ответ отрицательный: мы не можем назвать их полностью здоровыми. С нашей точки зрения, появление ДЭПД на ЭЭГ у детей отражает «врожденное нарушение процессов созревания мозга» [21], а не взаимосвязь с эпилепсией. По мнению Н. Doose (Н. Doose и W.K. Baier, 1989; Н. Doose и соавт., 1996, 2000) [40–43], существует 3 основных диагностических критерия состояния, обозначенного им как «врожденное нарушение созревания мозга»:

- 1) наличие у больных «патологии нервно-психического развития»: глобальное нарушение когнитивных функций, задержка психического развития, дисфазия, дислексия, дискалькулия, синдром гиперактивности с дефицитом внимания, аутистическое поведение и проч.;
- 2) сочетание данных нарушений с интериктальной эпилептиформной активностью, соответствующей по морфологии ДЭПД;
- 3) улучшение течения заболевания и полное исчезновение эпилептиформной активности при достижении пациентами пубертатного периода.

Специфическим маркером незрелости мозга выступает появление на ЭЭГ ДЭПД. В связи с этим нам представляется не совсем правильным говорить о «синдроме восприимчивости к приступам» («seizure susceptibility syndrome» по терминологии С. Panayiotopoulos и соавт., 2012). ДЭПД не являются признаком «предрасположенности к эпилепсии», а характеризуют незрелость мозга.

По мнению Н. Doose и соавт. (2000), в основе патогенеза возникновения ДЭПД лежат 2 основных фактора: генетическая предрасположенность и органическое поражение центральной нервной системы (ЦНС), возникшее в перинатальном периоде. В многочисленных публикациях показана высокая частота появления ДЭПД у сиблингов пробандов с ИФЭ, а также высокая конкордантность близнецовых пар по наличию ДЭПД на ЭЭГ [31, 40, 41, 44, 61]. Предполагается «генетическая детерминированность» паттерна ДЭПД на ЭЭГ с возможным наследованием по аутосомно-доминантному типу с низкой пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью в зависимости от возраста [42, 43]. L.J. Strug и соавт. (2009) при проведении генетического анализа обнаружили четкое сцепление ДЭПД на ЭЭГ с локусом 11p13 (HLOD 4.30). Данный

локус затрагивал удлинитель белкового комплекса 4 (elongator protein complex 4, ELP4). Примечательно, что данный белок вовлечен в процесс транскрипции транспортной РНК и имеет прямое отношение к процессам развития и созревания мозга [83].

В случае появления ДЭПД у детей с ранним органическим поражением ЦНС речь, скорее всего, идет о поражении именно белого вещества головного мозга (проводников), о чем свидетельствует высокая частота выявления ДЭПД у детей с ДЦП без эпилепсии [12, 21, 90, 91], а также при некоторых наследственно-дегенеративных заболеваниях с поражением белого вещества [24, 44, 66]. В литературе имеются данные о том, что у ряда пациентов с наличием структурных изменений в мозге наблюдаются фокальные моторные приступы, напоминающие таковые при ИФЭ, и они имеют благоприятный прогноз по течению эпилепсии с наличием ДЭПД на ЭЭГ [1, 29, 33, 37, 56, 57, 82]. Авторы называли данные случаи «идиопатической копией симптоматических фокальных эпилепсий», подчеркивая тем самым, что это все-таки симптоматические (структурные) формы эпилепсии [26]. «Роландические спайки» были описаны у детей со структурными изменениями в головном мозге: при окклюзионной гидроцефалии (В. Ben-Zeev и соавт., 2004), полимикрии (R. Guerrini и соавт., 1998), перисильвальной дисплазии (R. Kuzniecky и соавт., 1996), перинатальных таламических инфарктах (F. Guzzetta и соавт., 2005), перивентрикулярной лейкомаляции (К. Yu. Mukhin и соавт., 2015), ДЦП (Е.Д. Белоусова, 2004; К.Ю. Мухин и соавт., 2012; М. Wolff и соавт., 1998). В 2010 г. мы представили результаты собственных исследований по ФЭДСИМ-ДЭПД, подчеркнув, что это особая форма эпилепсии, которая не может быть отнесена ни к чисто структурным, ни к идиопатическим (генетическим) [4, 19].

О. Eeg-Olofsson и соавт. (2000) одними из первых показали высокую частоту выявления патологии белого вещества головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) у больных типичной РЭ (у 10 из 18 пациентов). Патология белого вещества проявлялась главным образом задержкой процесса миелинизации, которую авторы расценили как «нарушение созревания мозга». При этом именно у больных РЭ с патологией белого вещества наиболее часто выявлялись легкие когнитивные нарушения [47].

С.Е. Kim и соавт. (2014) сравнивали результаты когнитивных тестов (включая детский вариант теста Векслера) у детей в возрасте 7–16 лет в 2 группах: больных РЭ и неврологически здоровых. Всем детям выполнялось высокоразрешающее МРТ-исследование, включая волюметрический анализ и применение режима DTI (диффузионная тензорная визуализация). В результате исследования был выявлен достоверно

более низкий показатель общего коэффициента интеллекта (IQ) у больных РЭ по сравнению с контрольной группой здоровых детей. Принципиально важно то, что более низкий показатель IQ (и особенно — вербального интеллекта) отмечался в группе больных РЭ, у которых на МРТ выявлялись нарушения структуры белого вещества головного мозга. Сделан вывод о том, что даже небольшие структурные изменения в белом веществе (более значимо — левого полушария) могут приводить к когнитивным нарушениям у больных РЭ [67].

Высокая частота возрастзависимых эпилептиформных паттернов на ЭЭГ (ДЭПД) была выявлена в группе детей с фармакорезистентной эпилепсией, возникшей в результате гипоксически-ишемического поражения головного мозга в перинатальном периоде [86]. Авторы констатировали высокую частоту ДЭПД в группе детей с фармакорезистентной эпилепсией, у которых дополнительно к поражению коры головного мозга (серого вещества, обуславливающего возникновение резистентной эпилепсии) наблюдалась патология белого вещества. В результате исследования был сделан вывод о том, что структурные изменения белого вещества головного мозга могут лежать в основе возникновения ДЭПД на ЭЭГ. В нашем исследовании также продемонстрирована высокая частота ДЭПД в группе недоношенных детей с перивентрикулярной лейкомаляцией, независимо от наличия или отсутствия у них эпилепсии [73].

В некоторых публикациях указывается на роль патологических изменений в таламусе, возникших в результате гипоксически-ишемических нарушений в перинатальном периоде [57]. Структурные нарушения в таламусе могут приводить к гиперсинхронизации нейронов, их «воспламенению» («firing»), способствуя поддержанию «повышенной судорожной готовности» вплоть до наступления пубертатного периода. F. Guzzetta и соавт. (2005) представили описание 32 пациентов с поражением таламуса в перинатальном периоде; при этом у 29 из них наблюдались клинко-электроэнцефалографические признаки эпилепсии с электрическим эпилептическим статусом в фазу медленного сна. Было высказано предположение о том, что вентролатеральные и ретикулярные ядра таламуса, а также дисбаланс медиаторной системы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) ответственны за развитие постоянной продолженной эпилептиформной активности в фазу медленного сна, по морфологии соответствующей ДЭПД [57].

Исследования последних лет показали, что специфический белок синаптофизин играет важную роль в процессах созревания головного мозга [81]. Синаптофизин представляет собой гликопротеид, находящийся в пресинаптических везикулах нейронов. По уровню данного белка в везикулах можно

достаточно точно судить о степени созревания нервной системы. Базовая реактивность синаптофизина повышена у недоношенных детей и отражает незрелость белого вещества головного мозга. Максимальна же она в длинных аксонах, семиовальном центре, мозолистом теле и мозжечке [81]. Интересно, что повышенная реактивность синаптофизина также регистрируется в областях потери аксональных связей, т. е. редукции белого вещества [80]. По мере созревания мозга реактивность данного белка снижается. Таким образом, очевидно, что синаптофизин играет существенную роль в процессах созревания мозга, особенно белого вещества, и может иметь прямое отношение к появлению ДЭПД на ЭЭГ. Исследования Н. В. Sarnat и L. Flores-Sarnat (2008) показали, что в результате поступательного созревания синаптических связей плода неокортекс не в состоянии генерировать эпилептиформную активность до 26-й недели гестации.

По мере созревания нервной системы наблюдаются постепенное исчезновение паттернов ДЭПД и самокупирование возрастзависимых (идиопатических фокальных) форм эпилепсии к наступлению пубертатного периода [33]. Важным звеном патогенеза ДЭПД является созревание половой системы. Известно, что ГАМК является основным «тормозным» медиатором в эпилептогенезе, в связи с чем весьма вероятно, что именно синтез половых гормонов в пубертате способствует блокированию эпилептиформной активности ДЭПД, стимулируя рецепторы ГАМК [46]. Половые гормоны играют важную роль в регулировании ГАМКергической системы [10, 11]. Так, тестостерон стимулирует ГАМКергическую активность в гипоталамусе и черной субстанции, а также повышает чувствительность рецепторов к некоторым антиэпилептическим препаратам (АЭП) [60].

Степень выраженности обоих факторов неодинакова в различных случаях: генетический фактор максимален при обнаружении ДЭПД у неврологически здоровых детей и при ИФЭ, а раннее органическое поражение головного мозга — при синдроме ФЭДСИМ-ДЭПД, а также при наличии ДЭПД у больных ДЦП при отсутствии эпилепсии. Наша гипотеза заключается в том, что при патологии именно белого вещества (проводников), а не коры головного мозга возможно полное исчезновение приступов по мере созревания нервной системы. Не исключено, что в процессе созревания нервной системы, который протекает в тесном взаимодействии с половым созреванием, наблюдается постепенное нарастание миелинизации и достигается «дозревание» проводящих путей у детей с патологией белого вещества головного мозга, которое в сочетании с усилением «ГАМКергической защиты» в пубертате приводит к купированию приступов.

### Классификация ДЭПД-ассоциированных состояний

Как указывалось выше, ДЭПД встречаются на ЭЭГ не только при ИФЭ (как предполагалось в ранних публикациях — Р. Наугас и М. Беауссарт (1958)), но при целом ряде других форм эпилепсии, а также при заболеваниях и состояниях, абсолютно не связанных с эпилепсией [20]. В 2007 г. на III конференции Центра детской неврологии и эпилепсии нами была представлена классификация ДЭПД-ассоциированных состояний. Это именно состояния, а не синдромы, ассоциированные с паттерном ДЭПД на ЭЭГ, так как в некоторых случаях речь идет о клинически здоровых индивидуумах. Данная категория как раз включает детей с врожденным нарушением процессов созревания мозга. За последние годы мы уточнили и значительно дополнили данную классификацию, представив ее впервые на XXVIII конференции Института детской неврологии и эпилепсии им. Св. Луки в 2015 г. Согласно этой классификации ДЭПД-ассоциированные состояния разделяются на 3 группы:

- 1) неврологически здоровые дети;
- 2) пациенты с эпилептическими приступами:
  - А — при различных формах ИФЭ (включая ИФЭ с псевдогенерализованными приступами);
  - В — при некоторых эпилептических энцефалопатиях (синдромы псевдо-Леннокса, Ландау—Клеффнера, энцефалопатия с электрическим эпилептическим статусом в фазу медленного сна);
  - С — при синдроме ФЭДСИМ-ДЭПД;
  - D — при некоторых других формах эпилепсии (детская абсансная эпилепсия, синдром Живонса, юношеская миоклоническая эпилепсия, структурная фокальная эпилепсия при полимикрогирии и др.);
- 3) пациенты с неврологическими нарушениями, но с возможным отсутствием эпилептических приступов:
  - А — при когнитивной эпилептиформной дезинтеграции (КЭД);
  - В — при неврологических заболеваниях у детей, связанных с «патологией созревания мозга» (тики, энурез, заикание, задержка речевого развития, синдром гиперактивности с дефицитом внимания);
  - С — при поражении белого вещества головного мозга в перинатальном и раннем детском возрасте (ДЦП без эпилепсии, окклюзионная гидроцефалия, ушиб головного мозга);
  - D — при некоторых пороках развития головного мозга и кортикальных дисплазиях, захватывающих перироландическую

Частота встречаемости «функциональных спайков» (ДЭПД) на электроэнцефалограмме у неврологически здоровых детей (% , среднее значение и диапазон) (по С. Panayiotopoulos и соавт., 2012)

Frequency of “functional spikes” (BEDC) on electroencephalogram of neurologically healthy children (% , mean and range) (according to C. Panayiotopoulos et al., 2012)

Возраст, лет Age, years	Локализация ДЭПД Location of BEDC			
	Центрально-височные Centrotemporal	Затылочные Occipital	Лобные Frontal	Диффузные Diffuse
1–5	0,40 (0,3–0,4)	0,90 (0,8–1,0)	0,05 (0–0,1)	0,20 (0,1–0,3)
6–12	2,25 (0,7–3,5)	0,15 (0–0,4)	0,10 (0,1–0,6)	1,00 (0,1–1,1)

**Примечание.** ДЭПД – доброкачественные эпилептиформные паттерны детства.

Note. BEDC – benign epileptiform discharges of childhood.

область (полимикрогирия, перисильвиарный синдром);

- Е – при аутистическом варианте нарушения развития и поведения;
- F – при некоторых наследственно-дегенеративных заболеваниях ЦНС и хромосомных синдромах, обычно протекающих с «патологией созревания мозга» или с поражением белого вещества мозга (синдромы трисомии X, ломкой X-хромосомы, синдром Ретта, нейрональный цероидный липофусциноз, лейкодистрофии и др.).

**ДЭПД у неврологически здоровых детей.** Согласно обобщенным данным, среди популяции детей частота выявления феномена ДЭПД на ЭЭГ составляет от 1,4 до 5 % [22, 31, 40, 44]. Преобладающей является центрально-темпоральная локализация ДЭПД (см. таблицу) [77].

В огромной популяционной работе G.B. Cavazzuti и соавт. (1980) изучили результаты ЭЭГ-исследования у неврологически здоровых детей. Среди 3726 детей у 3,74 % была обнаружена эпилептиформная активность, соответствующая по характеристикам ДЭПД. При наблюдении за данной группой никаких эпилептических приступов у детей обнаружено не было как на момент исследования, так и в анамнезе и катанезе [34].

В исследовании В.Ю. Ноговицына и соавт. (2004) ДЭПД на ЭЭГ были выявлены у 1,63 % из 2320 здоровых (без эпилепсии) детей в возрасте от 2 до 16 лет. При катанестическом наблюдении лишь в 8 % случаев у детей с ДЭПД на ЭЭГ развивались эпилептические приступы. В исследовании F.P. Brau и W.C. Wiser (1964) лишь у 12 % детей с обнаруженными ДЭПД на ЭЭГ в дальнейшем развивались эпилептические приступы, остальные были клинически здоровы.

Во многих публикациях указывается на высокую частоту обнаружения ДЭПД на ЭЭГ здоровых

(без эпилепсии) детей, у ближайших родственников которых диагностировались различные формы ИФЭ. Согласно обобщенным данным литературы, частота обнаружения ДЭПД у sibсов пробандов, больных РЭ, очень высока и составляет 25–36 % [44]. Однако лишь у малой части из них при наблюдении в катанезе развиваются эпилептические приступы; остальные дети клинически здоровы или имеют минимальные неврологические нарушения [44]. J. Heijbel и соавт. (1975) провели клинко-электроэнцефалографическое исследование 19 пробандов, страдающих РЭ, 34 sibсов и 36 родителей пробандов. Эпилептиформная активность типа роландической была отмечена у 34 % sibсов пробандов, однако эпилептические приступы – лишь у 15 % из них. Среди родителей пробандов, наоборот, эпилептические приступы в детстве констатировались в 11 % случаев, а эпилептиформная активность присутствовала лишь у 3 %. Среди обследованных пробандов 13 (68 %) пациентов имели дальних родственников, у которых в детстве отмечались редкие эпилептические приступы. На основании проведенного исследования авторы предположили, что «...аутосомно-доминантный ген с возрастзависимой пенетрантностью ответствен за появление данного типа нарушений ЭЭГ». H. Doose и W.K. Baier (1989) также предположили, что ЭЭГ-паттерн ДЭПД контролируется аутосомно-доминантным геном с возрастзависимой пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью [41]. По данным В.А. Neubauer (2000), аутосомно-доминантная мутация в локусе 15q14 может быть ответственна за развитие ДЭПД на ЭЭГ [76].

Таким образом, очевидно, что ДЭПД – весьма распространенный ЭЭГ-паттерн у детей в возрасте от 2 до 14 лет. Важно, что в большинстве случаев у этих детей не наблюдается эпилептических приступов. Данные литературы свидетельствуют о высокой частоте ДЭПД у детей, ближайшие родственники которых



(особенно родные сибсы) болели различными формами ИФЭ.

**ДЭПД у детей с различными формами эпилепсии.** Традиционно считалось, что ДЭПД весьма специфичны для ИФЭ [49, 74]. Данный ЭЭГ-паттерн практически обязательно встречается при всех формах ИФЭ. J. Maher и соавт. (1995) провели ЭЭГ-исследование большой популяции детей ( $n = 5291$ ) и у 31 (0,6 %) из них обнаружили на ЭЭГ высокоамплитудную пик-волновую активность в затылочных отведениях, блокирующуюся при открывании глаз, при сохранной основной активности фона («затылочный» вариант ДЭПД). Из 31 пациента, имевшего на ЭЭГ активность по типу «затылочных» ДЭПД, у 17 была диагностирована РЭ, у 6 — идиопатическая затылочная эпилепсия, у 5 — симптоматическая фокальная эпилепсия, у 1 — единичный приступ, остальные 2 (6 %) были клинически здоровы. Каких-либо отличий ЭЭГ-паттернов в различных группах больных эпилепсией и здоровых детей выявлено не было. R.M. Pressler (1997) представил истории болезни 2 сибсов, страдающих эпилепсией и имеющих ДЭПД на ЭЭГ; у одного из них была диагностирована РЭ, а у другого — идиопатическая затылочная эпилепсия. Таким образом, очевидно, что локализация ДЭПД не может служить достоверным критерием формы ИФЭ без учета клинической картины заболевания [79].

P. Kellaway (2000) обследовал 638 детей, имевших на ЭЭГ эпилептиформную активность с преимущественной локализацией в центральных отведениях. Автор выявил «доброкачественную» группу детей с нормальным развитием, отсутствием очаговых неврологических симптомов и замедления фона на ЭЭГ ( $n = 386$ ); другую группу ( $n = 272$ ) он назвал «симптоматической». Она характеризовалась признаками «раннего органического поражения ЦНС», наличием очаговых неврологических расстройств и интеллектуально-мнестических нарушений, замедлением основной активности фона. Интересно, что в «доброкачественной» группе эпилептические приступы (преимущественно в рамках РЭ) имели 57,4 % детей (остальные были абсолютно здоровы), а в «симптоматической» — 41 % (остальные имели различные неврологические нарушения без эпилепсии) [64]. Из данной публикации следует, что ДЭПД встречаются не только при ИФЭ. L.C. Fonseca и соавт. (1996) описали ДЭПД с локализацией в затылочных отведениях при детской абсансной эпилепсии [51]. D. Talwar и соавт. (1992) при выборочном обследовании 30 детей и подростков с ДЭПД в затылочной области обнаружили, что 20 % из них вообще не имели неврологических заболеваний, а 80 % страдали различными формами эпилепсии: идиопатической и симптоматической затылочной эпилепсией, детской абсансной эпилепсией и мигрень-эпилепсией [84].

ДЭПД на ЭЭГ описаны при различных синдромах *идиопатической генерализованной эпилепсии*; чаще всего они встречаются при детской абсансной эпилепсии, реже — при юношеской миоклонической эпилепсии [15, 27, 32, 35]. ДЭПД и генерализованные пик-волновые паттерны нередко сосуществуют вместе при таких синдромах, как ИФЭ с псевдогенерализованными приступами и синдром Живонса [13, 18]. Данный факт не является казуистической редкостью и свидетельствует об общих патогенетических механизмах (включая генетическую предрасположенность) различных форм идиопатической фокальной и генерализованной эпилепсии.

ДЭПД являются облигатными ЭЭГ-паттернами при ряде форм *эпилептических энцефалопатий*, особенно сопровождающихся постоянной продолженной эпилептиформной активностью в фазу медленного сна. Это синдромы псевдо-Леннокса, Ландау–Клеффнера, энцефалопатия с электрическим эпилептическим статусом медленного сна [14, 16, 28]. Общими признаками ДЭПД на ЭЭГ при всех данных синдромах являются крайне высокий индекс эпилептиформной активности с нарастанием в фазу медленного сна и тенденция к диффузному распространению ДЭПД. Данные синдромы характеризуются более или менее выраженными когнитивными, психическими и речевыми нарушениями; однако во всех случаях приступы купируются и ЭЭГ нормализуется в пубертатном периоде [39].

Особую форму представляет синдром **ФЭДСИМ-ДЭПД**, подробно описанный нами [19]. Речь идет о пациентах, имеющих тяжелые неврологические нарушения (в большинстве своем — ДЦП, нередко — умственную отсталость), обусловленные структурными изменениями в головном мозге, возникшими в антенатальном и перинатальном периодах. Это категория тяжелых больных, большинство из которых являются глубокими инвалидами. Парадоксально, но факт: эпилепсия, развивающаяся у данных пациентов, имеет черты идиопатической с обязательным наличием ДЭПД на ЭЭГ. Приступы купируются, а эпилептиформная активность блокируется при наступлении пубертатного периода [4, 19]. Данный синдром проявляется дебютом эпилепсии в младенческом или детском возрасте, наличием приступов, характерных для ИФЭ (роландической, затылочной), облигатным наличием ДЭПД на ЭЭГ, структурными изменениями преимущественно в белом веществе головного мозга (как локальными, так и диффузными), возникшими в антенатальном или перинатальном периодах, благоприятным прогнозом по эпилепсии с купированием приступов в подавляющем большинстве случаев, но с возможным наличием перманентных тяжелых двигательных (ДЦП) и/или когнитивных (интеллектуальная недостаточность) нарушений.



Ниже обобщены наши данные по отличию эпиптиформной активности ДЭПД при синдроме ФЭДСИМ-ДЭПД от других ДЭПД-ассоциированных форм эпилепсии:

- ДЭПД нередко локализуются в строго определенных отведениях при многократных записях ЭЭГ в течение многих лет (отсутствует «шифт» активности);
- ДЭПД обычно регистрируются в структуре регионального замедления (рис. 4);
- характерно появление ДЭПД более «медленной», «растянутой» формы, нежели классические паттерны;
- реверсия фазы при ФЭДСИМ-ДЭПД регистрируется существенно реже, чем при ИФЭ (вероятно, это обусловлено обширностью структурного дефекта мозга);
- высока частота локализации ДЭПД в затылочных отведениях;
- нередко сочетание ДЭПД с диффузной пиковолновой активностью, в том числе и в виде продолженных разрядов.

Согласно нашей гипотезе, эпилепсия и ДЭПД на ЭЭГ у данной категории пациентов могут быть обусловлены преимущественным поражением белого вещества головного мозга (длинные аксоны),



**Рис. 4.** Пациент Ч.Д., 6 лет. Диагноз: последствие перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии; детский церебральный паралич, преимущественно гемипаретическая форма слева; фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпиптиформными паттернами детства на электроэнцефалограмме (ЭЭГ). ЭЭГ, сон: эпиптиформная активность в виде доброкачественных эпиптиформных паттернов детства в структуре продолженного регионального замедления преимущественно по правым лобным отведениям

**Fig. 4.** Patient Ch.D., 6 y. o. Diagnosis: consequences of perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy; cerebral palsy (predominantly left-sided hemiparetic form); focal childhood epilepsy with structural brain changes and benign epileptiform discharges of childhood in electroencephalogram (EEG). EEG during sleep: epileptiform activity consisting of benign epileptiform discharges of childhood within a continuous regional slowing primarily in the right frontal leads

а не серого (нейронов), как почти при всех формах эпилепсии. ФЭДСИМ-ДЭПД не простое сосуществование идиопатической и симптоматической фокальной эпилепсии, а особый синдром, имеющий «доброкачественный» прогноз по течению эпилепсии и тяжелый — по двигательным и когнитивным нарушениям. Ранее подобные случаи мы называли «двойной патологией», что неудачно характеризует суть данного синдрома.

Вместе с тем наблюдения последних лет показывают, что действительно возможно сосуществование 2 форм эпилепсии и 2 принципиально различных ЭЭГ-аномалий у одного пациента. Речь идет о наличии у одного пациента структурной фокальной эпилепсии, обусловленной локальным поражением головного мозга, и идиопатической эпилепсии. При этом, как правило, у больного наблюдаются 2 типа приступов: например, фокальные с автоматизмами и остановкой активности, характерные для структурной фокальной эпилепсии, и гемифациальные при пробуждении, типичные для ИФЭ. ЭЭГ-аномалии также 2 типов: как правило, в одном полушарии (на стороне структурного поражения) констатируются медленные комплексы «острая — медленная волна» (нередко в структуре регионального замедления), а в другом полушарии — ДЭПД. Такое сочетание нередко мы видим у больных с фокальными кортикальными дисплазиями, врожденными доброкачественными опухолями (типа DNET), глиозными изменениями в результате перинатальной энцефалопатии [37, 62, 86]. В отличие от синдрома ФЭДСИМ-ДЭПД, «идиопатические» приступы и ДЭПД исчезают с наступлением пубертата, а структурная эпилепсия продолжается; она обычно резистентна к терапии и нередко требует хирургического вмешательства. Важно, что карбамазепин и окскарбазепин, являющиеся АЭП первого выбора в лечении симптоматической фокальной эпилепсии, могут агgravировать «идиопатические» приступы и ДЭПД на ЭЭГ. Наличие «идиопатического компонента» при формах эпилепсии, обусловленных врожденными структурными изменениями головного мозга, может свидетельствовать, с одной стороны, о генетической предрасположенности, с другой — о поражении белого вещества.

**ДЭПД у детей с различными неврологическими нарушениями при возможном отсутствии эпилепсии.** Многочисленные публикации, представленные выше, свидетельствуют, что лишь у небольшой части детей, имеющих ДЭПД на ЭЭГ, развиваются эпилептические приступы. Таким образом, в большинстве случаев ДЭПД не связаны с эпилепсией, а являются признаком особого состояния — «врожденного нарушения созревания мозга» [43]. В нашей классификации ДЭПД-ассоциированных состояний и синдромов (см. выше) как раз представлена самая большая группа

неврологических заболеваний, которые ассоциированы с ДЭПД, но при этом могут не проявляться эпилептическими приступами.

Одним из основных синдромов в этой группе является **КЭД**. Данный термин был впервые предложен G. Gobbi (2002) на V Европейском эпилептологическом конгрессе в Мадриде в 2002 г. КЭД — симптомокомплекс приобретенных нарушений высших психических функций у детей, ассоциированный с выраженной эпилептиформной активностью на ЭЭГ при отсутствии эпилептических приступов. При этом допускается возможность наличия единичных эпилептических приступов в анамнезе [20]. Этот термин отнюдь не идентичен понятию «эпилептическая энцефалопатия», так как в последнем случае когнитивные нарушения могут быть обусловлены как эпилептиформной активностью, так и частыми эпилептическими приступами, например, при синдромах Веста, Драве, Леннокса—Гастро и многих других.

Существуют, по нашему мнению, 2 основные причины развития КЭД: генетически детерминированное нарушение процессов созревания мозга и морфологические изменения в мозге, обусловленные патологией пренатального развития. В ряде публикаций указывается на роль «раннего» (в перинатальном периоде) поражения таламуса в развитии постоянной продолженной эпилептиформной активности, сопровождающейся когнитивными нарушениями [57].

Таким образом, КЭД может иметь «идиопатический» характер, т. е. возникать в результате генетически детерминированного процесса нарушения созревания головного мозга; при этом морфологические изменения в мозге отсутствуют. С другой стороны, наблюдается и «структурный» вариант, возникающий при дизонтогенетическом органическом поражении головного мозга в процессе внутриутробного развития. Патогенетическая сущность синдрома КЭД заключается в постоянном воздействии на мозг продолженной, обычно диффузной, эпилептиформной активности с нарушением нейрональных связей и возникновением когнитивных, поведенческих и речевых нарушений [20, 65]. Данная активность по морфологическим характеристикам соответствует ДЭПД, нередко возникающим мультирегионально и диффузно, высоким индексом с нарастанием во сне. Постоянная продолженная эпилептиформная активность приводит к нарушению нейрональных связей развивающегося мозга ребенка и появлению аномальных нейрональных сетей (аберрантный спрутинг), что, в свою очередь, обуславливает возникновение когнитивных нарушений [17, 23, 38, 58]. Немецкие неврологи образно сравнивают постоянную продолженную эпилептиформную активность по воздействию на мозг со швейной машиной «Зингер» («Nahmaschine Zinger»).

Причины повреждающего воздействия продолженной эпилептиформной активности на функциональное состояние детского мозга точно не определены. В настоящее время предполагается несколько механизмов такого воздействия [16, 25, 28, 46, 89]:

- постоянная электрическая «бомбардировка» эпилептиформной активностью корковых центров праксиса, гнозиса, речи и движений приводит к их «перевозбуждению», а затем к функциональному «блокированию»;
- функциональный разрыв нейрональных связей за счет длительно существующей эпилептиформной активности;
- дисбаланс нейромедиаторных систем.

Патогенетической основой нарушений когнитивных, коммуникативных, речевых функций и поведения при эпилептических энцефалопатиях является «разрушение» продолженной эпилептиформной активностью связей между нейронами в клеточных ансамблях развивающегося головного мозга, являющихся материальной основой высших психических функций [7–9]. Разумеется, это «разрушение» не является структурным, а носит функциональный характер по типу блокирования. Биоэлектрическая активность головного мозга отражает работу нейрональных популяций (нейрональных сетей), и нормальная ритмика ЭЭГ является важной для формирования клеточных ансамблей ЦНС. Эпилептиформная активность отражает неверное функционирование нейронов, а также является причинным фактором «разрыва связей» между нейронами, что приводит к стойкому дефициту высших психических функций [17].

До некоторой степени локализация эпилептиформных паттернов может определять клинику нейропсихологических нарушений. В зависимости от преимущественной локализации продолженной эпилептиформной активности в клинической картине могут преобладать те или иные виды нарушений высших психических функций. На основании данных литературы и собственных исследований мы обобщили возможные нарушения, возникающие в случае преобладания эпилептиформной активности в различных областях мозга:

- фронтальное преобладание — приобретенный эпилептический лобный синдром; психические нарушения в виде аутистического, психопатического или шизофреноподобного поведения;
- темпоральное преобладание — приобретенная эпилептическая афазия (синдром Ландау—Клеффнера); глобальное нарушение речевых функций (в случае раннего дебюта);
- центральное преобладание — моторные нарушения (перманентный парез, атаксия); наличие приступов в виде негативного миоклонуса

- (вариант синдрома псевдо-Леннокса); глобальное нарушение когнитивных функций;
- парietальное преобладание — возникновение нарушений гнозиса и праксиса; дискалькулия, синдром Герстманна;
- окципитальное преобладание — аутистическоподобное поведение; корковые нарушения зрения (нередкий исход синдрома Веста).

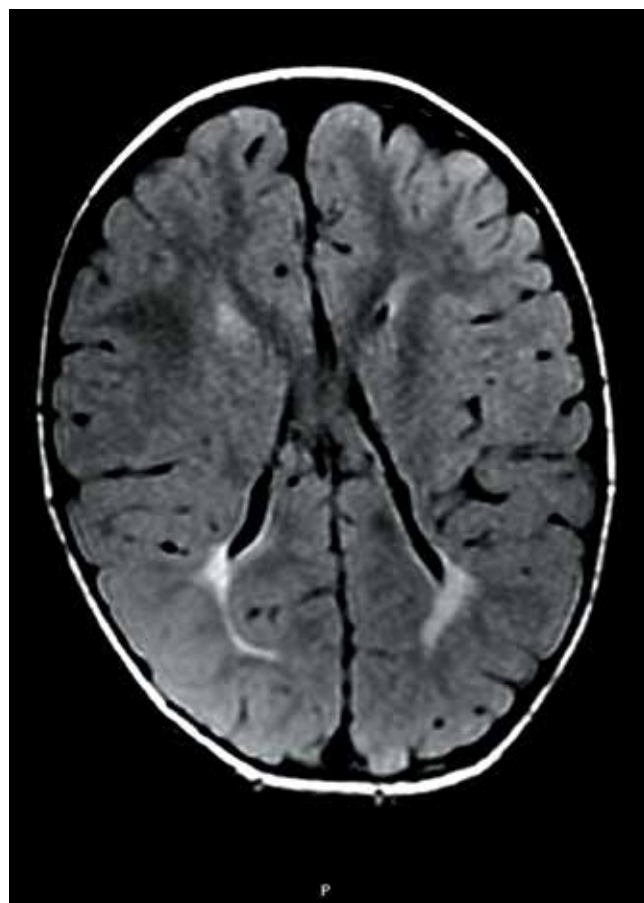
ДЭПД нередко обнаруживаются при ЭЭГ-исследовании детей с различными *неврологическими нарушениями, обусловленными «патологией созревания»* (тики, энурез, заикание, задержка речевого и умственного развития, синдром гиперактивности с дефицитом внимания, парасомнии и др.). Примечательно, что данные нарушения в большинстве своем исчезают без лечения при наступлении пубертатного периода, как и ДЭПД. Н. Doose и соавт. (1996) наблюдали у детей с ДЭПД на ЭЭГ снижение школьной успеваемости, проявления синдрома гиперактивности с дефицитом внимания, различные пограничные нервно-психические расстройства, нарушения поведения, заикание, дислексию, энурез, головные боли, преждевременное половое развитие [42].

В этом отношении весьма показательна фундаментальная работа В.Ю. Ноговицына и соавт. (2004). Авторы обследовали 2320 здоровых (без эпилепсии) детей в возрасте от 2 до 16 лет, проводя им ЭЭГ-исследования на предмет выявления ДЭПД, в результате ДЭПД на ЭЭГ были выявлены у 1,63 % детей. При катamnестическом наблюдении лишь в 8 % случаев у детей с ДЭПД на ЭЭГ развивались эпилептические приступы. Однако самым важным оказалось обследование группы здоровых детей ( $n = 38$ ), имевших ДЭПД на ЭЭГ при отсутствии эпилепсии, выявившее синдром гиперактивности с дефицитом внимания в 10 случаях, головные боли (включая мигрень) — в 9, задержку речевого развития — в 7, энурез — в 2, аффективно-респираторные приступы — в 2, тики — в 1, нетяжелый случай ДЦП — в 1 случае. Остальные 6 детей были клинически здоровы. Таким образом, лишь 6 из 38 детей с ДЭПД на ЭЭГ и без эпилепсии были, по-видимому, неврологически здоровы. При тщательном неврологическом осмотре и нейропсихологическом тестировании нарушений у них обнаружено не было [22].

ДЭПД могут возникать у детей без эпилепсии *при патологии белого вещества (проводников) головного мозга*. Клиническая практика свидетельствует, что поражения белого вещества в перинатальном периоде или раннем детском возрасте нередко ассоциируются с ДЭПД. Наиболее часто ЭЭГ-паттерны ДЭПД выявляются у детей, перенесших гипоксически-ишемическую перинатальную энцефалопатию с исходом в ДЦП. Практически у каждого 5-го ребенка (22 %), больного ДЦП, регистрируется эпилептиформная

активность ДЭПД на ЭЭГ [12]. Эта доля увеличивается еще больше при сочетании ДЦП с перивентрикулярной лейкомаляцией [21] (рис. 5). Однако при наблюдении в катamnезе лишь у 4,8 % детей, больных ДЦП и имеющих ДЭПД на ЭЭГ, развивается эпилепсия [12].

Поражение белого вещества головного мозга (преимущественно длинных аксонов) нередко возникает у детей с *ДЦП, при перивентрикулярной лейкомаляции у недоношенных детей, при врожденных порэнцефалических кистах, гидроцефалии* [44, 59]. Именно в этой группе пациентов наиболее часто констатируются ДЭПД на ЭЭГ при отсутствии эпилепсии. При врожденной окклюзионной шунтированной



**Рис. 5.** Пациент Т.Т., 5 лет. Диагноз: последствия перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии; детский церебральный паралич, преимущественно нижняя диплегия; фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами детства на электроэнцефалограмме. Магнитно-резонансная томография: выраженная перивентрикулярная лейкомаляция, преимущественно вокруг задних рогов, с деформацией контуров тел боковых желудочков

**Fig. 5.** Patient T.T., 5 y. o. Diagnosis: consequences of perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy; cerebral palsy (primarily lower-extremity diplegia); focal childhood epilepsy with structural brain changes and benign epileptiform discharges of childhood on electroencephalogram. Magnetic resonance imaging: pronounced periventricular leukomalacia mainly around the posterior horns with a deformation in the shape of lateral ventricles



гидроцефалии ДЭПД также являются нередкой находкой, причем подчеркивается высокий индекс эпиплептиформной активности с возможностью развития электрического эпилептического статуса медленного сна [20, 29]. Также ДЭПД описаны у детей, перенесших *тяжелую черепно-мозговую травму* (обычно ушиб головного мозга) в раннем детском возрасте. U. Stephani & H. Doose (1999) описали случай тяжелой черепно-мозговой травмы у девочки в возрасте 9 дней, полученной при укусе собаки. При ЭЭГ-обследовании через несколько лет у нее были обнаружены типичные ДЭПД на ЭЭГ, а затем развилась эпилепсия. При наблюдении в катамнезе приступы имели характер роландических, а эпилепсия купировалась к 14 годам. Мы также наблюдали пациентку Т., 8 лет, получившую ушиб головного мозга в возрасте 1,5 года (на нее упал телевизор с высокой тумбы), у которой регистрировалась мультирегиональная эпиплептиформная активность ДЭПД на ЭЭГ при отсутствии приступов. По мнению H. Doose (2003), в данных случаях возникновения ДЭПД речь идет о сочетании раннего органического поражения головного мозга с «наследственной предрасположенностью» [44].

При *некоторых врожденных пороках развития и кортикальных дисплазиях, захватывающих перисильвиарную область*, также могут обнаруживаться ДЭПД на ЭЭГ. Наиболее распространенным вариантом является полимикрогирия, при которой во многих случаях констатируются ДЭПД на ЭЭГ, а также нередко — электрический эпилептический статус медленного сна [26, 56, 62]. В случае развития эпилепсии она носит черты роландической, нередко с купированием приступов, но с сохранением выраженных когнитивных нарушений. При врожденном перисильвиарном синдроме (вариант кортикальной дисплазии) также возможно появление ДЭПД [49].

При *аутизме и аутистикоподобном поведении* нередко констатируются ДЭПД на ЭЭГ. Аутизм относят к дезинтегративным психическим нарушениям детского возраста [63], что может иметь общие патогенетические механизмы с врожденным нарушением процессов созревания мозга. Неслучайно, что частота выявления ДЭПД на ЭЭГ у пациентов данной группы необычно высока [39, 65].

R. F. Tuchman и I. Rapin (1997), R. Nass и соавт. (1998), J. F. Mantovani (2000) представили описание синдрома, который они назвали «аутистический эпиплептиформный регресс» (АЭР). Основа АЭР — развитие тяжелых коммуникативных нарушений у детей в результате постоянной продолженной эпиплептиформной активности на ЭЭГ [75]. J. F. Mantovani (2000) определил его как «аутистический ряд нарушений развития»: «поведенческие нарушения, которые характеризуются тяжелыми качественными расстройствами социальных взаимоотношений и коммуникации

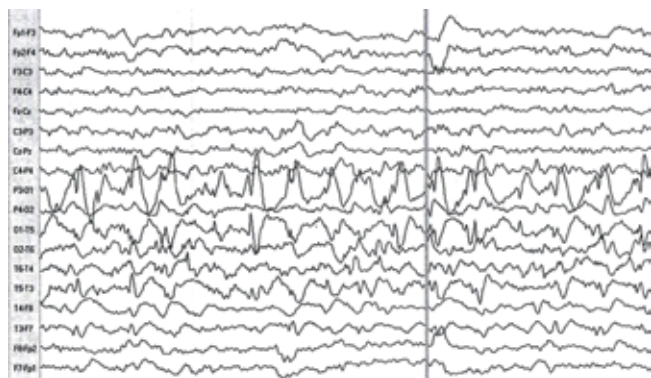
и ассоциируются со стереотипным поведением и играми». Однако с нашей точки зрения, патогенез аутистического регресса более сложен. Главная причина данного заболевания — врожденное нарушение процессов созревания головного мозга, которое проявляется патологией развития (в том числе коммуникативных навыков) и наличием ДЭПД на ЭЭГ как проявлением незрелости мозга. Постоянная продолженная эпиплептиформная активность, безусловно, оказывает негативное воздействие на высшие психические функции ребенка, однако их нарушение обусловлено прежде всего генетически детерминированным расстройством созревания. Именно поэтому терапия АЭР оказывает лишь частичный положительный эффект в отношении блокирования эпиплептиформной активности и улучшения когнитивных функций, а стероидные гормоны, ускоряющие процессы созревания, обладают максимальным терапевтическим эффектом [6, 20]. В связи с этим интересен термин, который применил первооткрыватель синдрома R. F. Tuchman (2007): «дезинтегративный аутизм».

По данным Л. Р. Зенкова (2007), основанным на обзоре литературы и результатах собственных исследований, до 30 % больных аутизмом детей имеют в анамнезе эпилептические приступы и до 50 % — эпиплептиформную активность на ЭЭГ, особенно при записи во сне. В работе R. F. Tuchman и I. Rapin (1997) отмечено, что в группе детей с аутистическим регрессом в 19 % случаев выявлялась эпиплептиформная активность на ЭЭГ. Л. Р. Зенков (2007) выделяет 3 основных составляющих аутистикоподобного поведения («атипичный аутизм» по терминологии автора):

- нарушение социального общения;
- нарушение языка, речи, ролевых игр;
- нарушение диапазонов интереса и активности.

Детский АЭР диагностируется в случае сочетания аутистического регресса с эпилептическими приступами или эпиплептиформной активностью на ЭЭГ. В публикации Т. Kagan-Kushnir и соавт. (2005), основанной на большом количестве собственных наблюдений больных аутизмом и данных литературы, приводятся следующие результаты относительно сочетания аутизма с эпилепсией: эпилептические приступы возникают у 20–30 % больных аутизмом; эпиплептиформная активность на ЭЭГ констатируется у 40–60 % больных аутизмом с эпилептическими приступами и у 6–30 % — с аутизмом без приступов. H. L. Kim и соавт. (2006) установили, что чем позже дебютируют аутистические расстройства поведения, тем выше вероятность присоединения эпилептических приступов и эпиплептиформной активности на ЭЭГ.

Особую группу среди наблюдаемых нами больных с АЭР составили пациенты с ранним (около 6 мес) дебютом эпилептических приступов по типу инфантильных спазмов и преобладанием регионально



**Рис. 6.** Пациентка Ш. Р., 2,5 года. Диагноз: последствие перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии. Синдром Веста в анамнезе (длительная медикаментозная клиническая ремиссия). Аутистический синдром на фоне задержки психоречевого развития. Электроэнцефалография, сон: продолженная высокоамплитудная активность по типу медленных доброкачественных эпилептиформных паттернов детства в структуре регионального замедления по задне-височно-затылочным отведениям слева

**Fig. 6.** Patient Sh. R., 2.5 y. o. Diagnosis: consequences of perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. History of West syndrome (long-term clinical remission on pharmacotherapy). Autistic-like syndrome along with delayed psycho-speech development. Electroencephalogram during sleep: continuous high-amplitude activity consisting of slow-wave benign epileptiform discharges of childhood within a regional slowing in the left posterior temporoccipital leads

акцентированной гипсаритмии в задних (затылочных) отделах. Для этой группы было характерно отсутствие локальных структурных нарушений в мозге (преобладали диффузные атрофические изменения, вызванные перинатальной гипоксией-ишемией) и благоприятный прогноз по течению эпилепсии: во всех случаях эпилептические приступы купировались при назначении базовых АЭП или стероидов. Однако после купирования приступов, как правило, в возрасте 14–18 мес у больных отчетливо проявлялись признаки аутистического регресса, который сочетался с двигательными нарушениями, расстройствами зрительной функции (нередко — элементами зрительной агнозии) и продолженной эпилептиформной активностью в затылочных отведениях по типу медленных ДЭПД (рис. 6). Прогноз у данной категории больных был благоприятным по эпилепсии (купирование приступов и постепенное исчезновение эпилептиформной активности), но крайне тяжелым в отношении высших психических функций. Сочетание АЭР с затылочными спайками на ЭЭГ впервые было описано группой исследователей из США — R. Nass и соавт. (1998) [75].

R. F. Tuchman (2007) указывал на отсутствие злокачественного течения эпилепсии у больных с аутистическим регрессом, с чем мы полностью согласны. По крайней мере, негативное влияние эпилепсии на качество жизни больных данной категории и их родителей несоизмеримо меньше, чем влияние аутистического расстройства поведения.

В большинстве случаев характер эпилептиформной активности при АЭР соответствует ДЭПД [6]. Данные паттерны могут иметь региональный или мультирегиональный характер, а также распространяться латерализованно на все полушарие (редко) или диффузно асинхронно на обе гемисферы (типично). Индекс эпилептиформной активности резко нарастает в фазу медленного сна. Однако формирование продолженной диффузной эпилептиформной активности (картина электрического статуса медленного сна) скорее исключение, чем правило [88]. Причем появление и нарастание эпилептиформной активности на ЭЭГ далеко не всегда совпадают с возникновением и усилением клинических проявлений аутистического регресса [20].

S. Duarte и соавт. (2007) отмечают преобладание эпилептиформной активности в лобно-височных и центрально-височных отведениях у детей с АЭР. R. Nass и соавт. (1998), обследовав 7 пациентов с АЭР, связали возникновение у них поведенческих нарушений с появлением на ЭЭГ продолженной эпилептиформной активности в затылочных отведениях. По своей морфологии данная активность соответствовала ДЭПД и была характерна для доброкачественной затылочной эпилепсии. Авторы предположили, что развитие когнитивных и коммуникативных расстройств связано с вовлечением в патологический процесс задних отделов головного мозга, прежде всего зрительной коры.

По мнению R. F. Tuchman (2007), наиболее типичной для больных с АЭР является битемпоральная локализация эпилептиформной активности высокого индекса [88]. Височный палео- и неокортекс, теменные и затылочные отделы коры головного мозга (особенно субдоминантного полушария) обеспечивают визуо- и аудиогностические функции, необходимые для идентификации знакомой личности, распознавания лиц и их эмоционального выражения, что является главным условием формирования коммуникативных навыков у детей [8]. Незрелость данных структур мозга, а также нарушение их функционального взаимодействия в результате продолженной эпилептиформной активности могут привести к развитию АЭР.

Исходя из собственной клинической практики, мы можем сделать 2 важных вывода:

- эпилептиформная активность ДЭПД чаще встречается при аутистическом синдроме («органическом» аутизме), чем при «классическом» аутизме;
- частота выявления ДЭПД у пациентов с аутистическим поведением высока, но вероятность развития у них эпилепсии низкая. В случае развития эпилепсии она не имеет «злокачественного» течения.

ДЭПД констатируются у пациентов, страдающих некоторыми *хромосомными и наследственно-де-*

**генеративными заболеваниями.** Обнаружение ДЭПД у больных с различными хромосомопатиями не является редкостью. Данные нарушения на ЭЭГ описаны при синдромах ломкой X-хромосомы, трисомии X, различных дупликациях и микроделециях, включая синдром дупликации 15q11–q13 [24, 44, 87]. Нами представлено наблюдение девочки, страдающей трисомией по X-хромосоме. Она имела эпилепсию (по характеру — роландическую), ДЭПД на ЭЭГ и умеренные когнитивные нарушения [24]. К наступлению пубертатного периода у пациентки купировались эпилептические приступы и блокировалась эпилептиформная активность на ЭЭГ. По нашему мнению, при ряде хромосомных синдромов возможно врожденное нарушение созревания мозга и как проявление его — ДЭПД на ЭЭГ.

В единичных публикациях возникновение ДЭПД на ЭЭГ описано у больных с синдромами Ретта, Ангельмана, Смит—Магенис, а также при комплексе туберозного склероза и нейрональном цероидном липофусцинозе 2-го типа [20, 44, 66, 87]. Интересно отметить, что при ряде генетических синдромов, проявляющихся аутистическими нарушениями поведения (туберозный склероз, синдромы Ретта, Ангельмана), вероятность развития эпилепсии достигает почти 100 %. Эти случаи объединяет механизм врожденного нарушения созревания мозга. При нейрональном цероидном липофусцинозе одним из механизмов появления ДЭПД на ЭЭГ может быть поражение белого вещества головного мозга.

Обобщая вышесказанное, необходимо отметить, что ДЭПД на самом деле далеко не всегда «доброкачественные», далеко не всегда «эпилептиформные», но всегда «детства». Одной из основных особенностей ДЭПД является их транзиторный возрастзависимый характер, со спонтанным исчезновением в пубертатном периоде.

Говоря о клиническом значении ДЭПД, необходимо выделить следующие моменты:

- ДЭПД являются возрастзависимыми ЭЭГ-паттернами и встречаются у детей от 2 до 15 лет;
- ДЭПД констатируются у 1,5–4,0 % здоровых детей в возрасте до 14 лет;
- ДЭПД ассоциируются с эпилепсией лишь примерно в 10 % случаев;
- ДЭПД могут быть причиной тяжелых когнитивных нарушений у детей даже при отсутствии эпилептических приступов;
- ДЭПД во всех случаях исчезают спонтанно в пубертатном периоде;
- ДЭПД — маркер незрелости мозга у детей и обусловлены «врожденным нарушением созревания мозга». Они могут иметь генетическое или структурное (поражение белого вещества) происхождение.

- ДЭПД являются маркером незрелости мозга, выраженной у каждого пациента в различной степени: от тяжелых больных с КЭД до случаев с минимальными клиническими симптомами или их полным отсутствием [20]. Обнаружение ДЭПД у неврологически здоровых детей свидетельствует, как правило, об их генетической детерминированности, и вероятность развития эпилепсии в этих случаях невелика [44]. Все эти данные, по нашему мнению, свидетельствуют об абсолютной неспецифичности паттерна ДЭПД. В случае развития эпилепсии с наличием ДЭПД на ЭЭГ течение собственно эпилепсии (т. е. приступов), как правило, не тяжелое. Однако у данных пациентов могут наблюдаться тяжелейшие когнитивные и двигательные нарушения, поэтому оценивать данную эпилепсию как доброкачественную ни в коем случае не следует.

Другими проявлениями (кроме ДЭПД) незрелости мозга на ЭЭГ, по нашему мнению, являются гипнагогическая гиперсинхронизация, островолновые компоненты в структуре физиологических паттернов сна («эпилептизированные» К-комплексы и пр.), короткие разряды диффузной низкосинхронизированной активности острая—медленная волна с преобладанием медленноволнового компонента.

#### Терапевтическая тактика

При обнаружении ДЭПД на ЭЭГ первый вопрос — связаны ли данные паттерны с эпилептическими приступами? Если да, лечение осуществляется в зависимости от типа приступов и формы эпилепсии. Наибольшие сложности возникают в случаях, когда ДЭПД не связаны с эпилептическими приступами. Такие случаи преобладают, и в большинстве из них терапия АЭП не назначается. Основное показание к назначению АЭП — КЭД, т. е. нарастающие когнитивные и поведенческие нарушения, обусловленные постоянной продолженной, обычно диффузной, эпилептиформной активностью на ЭЭГ. Ранее мы сформулировали показания к назначению АЭП у больных с ДЭПД на ЭЭГ [20]:

- наличие эпилептических приступов;
- постоянная продолженная эпилептиформная активность на ЭЭГ в сочетании с выраженными нарушениями когнитивных функций, речи или поведения;
- нарастание индекса эпилептиформной активности в сочетании с углублением когнитивных нарушений в динамике.

При наличии выраженных расстройств высших психических функций с единичными эпилептиформными паттернами, а также у больных с минимальными нарушениями когнитивных функций и высоким



индексом эпилептиформной активности, как правило, рекомендуется воздержаться от назначения терапии АЭП. Во-первых, нарушения высших психических функций могут быть не связаны напрямую с эпилептиформной активностью, и в этом случае назначение АЭП бессмысленно. Во-вторых, встречаются пациенты, у которых констатируется высокий индекс эпилептиформной активности как случайная находка, но нейропсихологическое тестирование нарушений не выявляет (например, у некоторых больных РЭ). В этом случае также следует воздержаться от начала терапии. Однако при нарастании когнитивных нарушений в сочетании с увеличением индекса эпилептиформной активности при исследовании в динамике рекомендовано начинать лечение.

Целью терапии АЭП при КЭД является блокирование постоянной продолженной эпилептиформной активности на ЭЭГ и тем самым,

опосредованно, улучшение когнитивных функций [7, 9, 16, 45]. Назначение кортикостероидов улучшает когнитивные функции не только за счет уменьшения выраженности эпилептиформной активности, но и в результате «ускорения процессов созревания мозга» [44]. Своевременное назначение адекватной терапии АЭП или стероидными гормонами позволяет сократить период существования постоянной эпилептиформной активности и тем самым уменьшить выраженность когнитивного дефекта в исходе заболевания.

Наиболее эффективными АЭП в лечении КЭД признаны вальпроаты, сукцинимиды, сультам\* и бензодиазепины [20, 49]. Препараты группы карбамазепина, окскарбазепин, барбитураты, фенитоин противопоказаны в большинстве случаев ввиду высокого риска аггравации приступов и диффузных эпилептиформных паттернов на ЭЭГ [9, 41, 78].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алиханов А.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. и др. Роландическая эпилепсия и корковая дисплазия: “псевдоформа” или спорадическая ассоциация? Журнал невропатологии и психиатрии 2002;102(6):61–3. [Alikhanov A.A., Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. et al. Rolandic epilepsy and cortical dysplasia: a pseudoform or a sporadic association? Zhurnal nevropatologii i psikhiatrii = Journal of Neuropathology and Psychiatry 2002;102(6):61–3. (In Russ.)].
2. Белоусова Е.Д. Факторы риска, тактика лечения и прогноз судорожного синдрома и эпилепсии у детей с церебральным параличом. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004. 43 с. [Belousova E.D. Risk factors, treatment strategy, and prognosis of convulsive syndrome and epilepsy in children with cerebral palsy. Summary of thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2004. 43 p. (In Russ.)].
3. Бобылова М.Ю., Мухин К.Ю. Наследственные заболевания и хромосомные аномалии, сопровождающиеся эпилепсией: общие черты и краткая семиология. В кн.: Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. М.: «Бином», 2018. [Bobylova M.Yu., Mukhin K.Yu. Hereditary disorders and chromosomal abnormalities accompanied by epilepsy: general characteristics and brief semiology. In: Epileptic syndromes. Diagnosis and therapy. Moscow: “Binom”, 2018. (In Russ.)].
4. Боровиков К.С. Фокальная эпилепсия детского возраста со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами на ЭЭГ (ФЭДСИМ-ДЭПД). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2018. [Borovikov K.S. Focal childhood epilepsy with structural brain changes and benign epileptiform discharges on EEG (FECSCB-BEDC). Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2018. (In Russ.)].
5. Гасто А. Терминологический словарь по эпилепсии. Часть I. Определения. Женева: ВОЗ, 1975. С. 63. [Gastaut A. Dictionary of epilepsy. Part I. Definitions. Geneva: WHO, 1975. P. 63. (In Russ.)].
6. Глухова Л.Ю., Мухин К.Ю. Аутистический эпилептиформный регресс и его лечение. В кн.: Расстройства спектра аутизма: медикаментозная и психолого-педагогическая помощь. Львов: Издательство «Мс», 2014. С. 106–12. [Glukhova L.Yu., Mukhin K.Yu. Autistic epileptiform regression and its treatment. In: Autism spectrum disorders: medical and psychological assistance. Lviv: Ms Publishing, 2014. Pp. 106–12. (In Russ.)].
7. Зенков Л.Р. Бессудорожные эпилептические энцефалопатии с психиатрическими, коммуникативными и поведенческими расстройствами. Вестник эпидемиологии 2004;(2):7–11. [Zenkov L.R. Nonconvulsive epileptic encephalopathies with mental, communicative, and behavioral disorders. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2004;(2):7–11. (In Russ.)].
8. Зенков Л.Р. Непароксизмальные эпилептические расстройства. М.: МЕД-пресс-информ, 2007. 278 с. [Zenkov L.R. Non-paroxysmal epileptic disorders. Moscow: Medpress-Inform, 2007. 278 p. (In Russ.)].
9. Карлов В.А. Эпилептическая энцефалопатия. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2006;106(2):4–12. [Karlov V.A. Epileptic encephalopathy. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2006;106(2):4–12. (In Russ.)].
10. Карлов В.А. Патофизиология эпилепсии. В кн.: Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: руководство для врачей. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2010. С. 37–71. [Karlov V.A. Pathophysiology of epilepsy. In: Epilepsy in children and adult men and women. Moscow: Meditsina, 2010. Pp. 37–71. (In Russ.)].
11. Крыжановский Г.Н. Пластичность в патологии нервной системы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2001;101(2):4–7. [Kryzhanovskiy G.N. Plasticity in disorders of the nervous system. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2001;101(2):4–7. (In Russ.)].

\*Препарат не зарегистрирован в РФ и отсутствует в продаже.

12. Кузьмич Г.В. Клиническое и прогностическое значение эпилептиформной активности на ЭЭГ у детей с церебральными параличами при отсутствии эпилепсии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. 25 с. [Kuzmich G.V. Clinical and prognostic value of epileptiform activity on EEG in children with cerebral palsy in the absence of epilepsy. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2014. 25 p. (In Russ.)].
13. Миронов М.Б., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Трансформация роландической эпилепсии в синдром Дживонса (два клинических случая). Русский журнал детской неврологии 2009;4(4):14–21. [Mironov M.B., Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Transformation of Rolandic epilepsy into Jeavons syndrome (two case reports). Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2009;4(4):14–21. (In Russ.)].
14. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Петрухин А.С. и др. Диагностические критерии синдрома атипичной доброкачественной парциальной эпилепсии детского возраста. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2001;101(1):13–21. [Mukhin K.Yu., Glukhova L.Yu., Petrukhin A.S. et al. Diagnostic criteria for atypical benign partial epilepsy of childhood. Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2001;101(1):13–21. (In Russ.)].
15. Мухин К.Ю. Доброкачественные эпилептиформные нарушения детского возраста и их специфичность. В кн.: Эпилепсия: атлас электро-клинической диагностики. М.: Альварес Паблишинг, 2004. С. 277–88. [Mukhin K.Yu. Benign epileptiform discharges of childhood and their specificity. In: Epilepsy: atlas of electroclinical diagnosis. Moscow: Alvares Publishing, 2004. Pp. 277–88. (In Russ.)].
16. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Миронов М.Б. и др. Эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом медленного сна: диагностические критерии, дифференциальный диагноз и подходы к терапии. М., 2005. 32 с. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Mironov M.B. et al. Epilepsy with electrical status epilepticus during slow-wave sleep: diagnostic criteria, differential diagnosis and approaches to therapy. Moscow, 2005. 32 p. (In Russ.)].
17. Мухин К.Ю., Головтеев А.Л. Приобретенный эпилептический лобный синдром. Русский журнал детской неврологии 2008;3(1):21–9. [Mukhin K.Yu., Golovtsev A.L. Acquired epileptic frontal syndrome. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2008;3(1):21–9. (In Russ.)].
18. Мухин К.Ю. Идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами – особая форма эпилепсии в детском возрасте. Русский журнал детской неврологии 2009;4(2):3–19. [Mukhin K.Yu. Idiopathic focal epilepsy with pseudogeneralized seizures: a special form of epilepsy in children. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2009;4(2):3–19. (In Russ.)].
19. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Боровиков К.С., Петрухин А.С. Фокальная эпилепсия детского возраста со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами на ЭЭГ (ФЭДСИМ-ДЭПД) (предварительные результаты). Русский журнал детской неврологии 2010;5(1):3–17. [Mukhin K.Yu., Mironov M.B., Borovikov K.S., Petrukhin A.S. Focal childhood epilepsy with structural brain changes and benign epileptiform discharges on EEG (FECSSBC-BEDC) (preliminary results). Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2010;5(1):3–17. (In Russ.)].
20. Мухин К.Ю. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция и схожие синдромы. В кн.: Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис ЛТД, 2011. С. 390–426. [Mukhin K.Yu. Cognitive epileptiform disintegration and similar syndromes. In: Epileptic encephalopathies and similar syndromes in children. Moscow: ArtServis Ltd, 2011. Pp. 390–424. (In Russ.)].
21. Мухин К.Ю., Кузьмич Г.В., Балканская С.В. и др. Особенности эпилептиформной активности на ЭЭГ у детей с перивентрикулярной лейкомалацией и детским церебральным параличом при отсутствии эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2012;7(2):71–6. [Mukhin K.Yu., Kuzmich G.V., Balkanskaya S.V. et al. Characteristics of epileptiform activity on EEG in children with periventricular leukomalacia and cerebral palsy in the absence of epilepsy. Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2012;7(2):71–6. (In Russ.)].
22. Ноговицын В.Ю., Нестеровский Ю.Е., Осипова Г.Н. и др. Полиморфизм электроэнцефалографического паттерна доброкачественных эпилептиформных нарушений в детстве. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2004;104(10):48–56. [Nogovitsyn V.Yu., Nesterovskiy Yu.E., Osipova G.N. et al. Polymorphic electroencephalography patterns of benign epileptiform discharges of childhood. Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2004;104(10):48–56. (In Russ.)].
23. Петрухин А.С. Биологическое развитие нервной системы. В кн.: Неврология детского возраста. М.: Медицина, 2004. С. 32–70. [Petrukhin A.S. Development of the nervous system. In: Pediatric neurology. Moscow: Meditsina, 2004. Pp. 32–70. (In Russ.)].
24. Тысячина М.Д., Мухин К.Ю., Какаулина В.С. и др. Эпилептические приступы при синдроме трисомии X (описание случая). Русский журнал детской неврологии 2009;4(4):38–47. [Tsyachina M.D., Mukhin K.Yu., Kakaullina V.S. et al. Epileptic seizures in patients with triple X syndrome. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2009;4(4):38–47. (In Russ.)].
25. Aarts J.H.P., Binnie C.D., Smit A.M., Wilkins A.J. Selective cognitive impairment during focal and generalized epileptiform EEG activity. Brain 1984;107: 293–308.
26. Ambrosetto G. Unilateral opercular macroglyria and benign childhood epilepsy with centrotemporal (rolandic) spikes: report of a case. Epilepsia 1992;33(3):499–503.
27. Anyanwu C., Ghavami F., Schuelein M., Motamedi G.K. Ethosuximide-induced conversion of typical childhood absence to Rolandic spikes. J Child Neurol 2013;28(1):11–4.
28. Arhan E., Serdaroglu A., Aydin K. et al. Epileptic encephalopathy with electrical status epilepticus: an electroclinical study of 59 patients. Seizure 2015;26:86–93.
29. Ben-Zeev B., Kivity S., Pshitizki Y. et al. Congenital hydrocephalus and continuous spike wave in slow sleep – a common association? J Child Neurol 2004;19(2): 129–34.
30. Berroya A.M., Bleasel A.F., Stevermuer T.L. et al. Spike morphology, location and frequency in benign epilepsy with centrotemporal spikes. J Child Neurol 2005;20(3):188–94.
31. Bray F.P., Wiser W.C. Evidence for a genetic aetiology of temporal central abnormalities in focal epilepsy. N Engl J Med 1964;271:926–33.
32. Camfield C.S., Berg A., Stephani U., Wirrell E.C. Transition issues for benign epilepsy with centrotemporal spikes, nonlesional focal epilepsy in otherwise normal children, childhood absence epilepsy, and juvenile myoclonic epilepsy. Epilepsia 2014;55(Suppl 3):16–20.
33. Caraballo R.H., Cersosimo R., Fejerman N. Symptomatic focal epilepsies imitating atypical evolutions of idiopathic focal epilepsies in childhood. In: Benign focal epilepsies in infancy, childhood and adolescence. UK: J.L., 2007. Pp. 221–242.

34. Cavazzuti G.B., Cappella L., Nalin A. Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children. *Epilepsia* 1980;21:43–55.
35. Cerminara C., Coniglio A., El-Malhany N. et al. Two epileptic syndromes, one brain: childhood absence epilepsy and benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Seizure* 2012;21(1):70–4.
36. Clemens B., Majoros E. Sleep studies in benign epilepsy of childhood with Rolandic spikes. II. Analysis of discharge frequency and its relation to sleep dynamics. *Epilepsia* 1987;28:24–7.
37. Degen R., Holthausen H., Pieper T. et al. Benign epileptic discharges in patients with lesional partial epilepsies. *Pediatr Neurol* 1999;20(5):354–9.
38. De Negri M. The maturational development of the child: developmental disorders and epilepsy. In: Continuous spikes and waves during slow sleep. Electrical status epilepticus during slow sleep. Acquired epileptic aphasia and related conditions. London: John Libbey, 1995. Pp. 3–8.
39. Deonna T., Roulet-Perez E. Cognitive and behavioural disorders of epileptic origin in children. London: Mac Keith Press, 2005. Pp. 81–114.
40. Dooze H. Symptomatology in children with focal sharp waves of genetic origin. *Eur J Pediatr* 1989;149:210–5.
41. Dooze H., Baier W.K. Benign partial epilepsy and related conditions: multifactorial pathogenesis with hereditary impairment of brain maturation. *Eur J Pediatr* 1989;149:152–8.
42. Dooze H., Neubauer B.A., Carlsson G. Children with benign focal sharp waves in the EEG – developmental disorders and epilepsy. *Neuropediatrics* 1996;27(5): 227–41.
43. Dooze H., Neubauer B.A., Petersen B. The concept of hereditary impairment of brain maturation. *Epileptic Disord* 2000;2(Suppl 1):45–9.
44. Dooze H. EEG in childhood epilepsy. Hamburg: John Libbey, 2003. Pp. 191–243.
45. Duarte S., Duarte A., Monteiro J.P. et al. Epilepsy and epileptiform abnormalities in a population of children with autism spectrum disorders. Fifty years of Landau–Kleffner Syndrome, Alden Biesen, Belgium. November, 2–4, 2007.
46. Dulac O., Milh M., Holmes G.L. Brain maturation and epilepsy. *Handb Clin Neurol* 2013;111:441–6.
47. Eeg-Olofsson O., Lundberg S., Raininko R. MRI in rolandic epilepsy. *Epileptic Disord* 2000;2(Suppl 1):51–3.
48. Engel J. *Seizures and Epilepsy*. 2<sup>nd</sup> edn. Oxford: Oxford University Press, 2013. Pp. 3–32.
49. Fejerman N., Caraballo R.H. Benign focal epilepsies in infancy, childhood and adolescence. UK: J.L., 2007. 266 p.
50. Fejerman N. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. In: Atlas of Epilepsies. London: Springer, 2010. Pp. 957–964.
51. Fonseca L.C., Tedrus G.M., Bastos A. et al. Reactivity of rolandic spikes. *Clin Electroencephalogr* 1996;27(3):116–20.
52. Gastaut Y. Un élément déroutant de la sémiologie électroencéphalographique: les points prérolandiques sans signification focale. *Rev Neurol (Paris)* 1952;87:488–90.
53. Gelisse P., Genton P., Bureau M. et al. Are there generalized spike waves and typical absences in benign rolandic epilepsy? *Brain Dev* 1999;21:390–6.
54. Gobbi G., Boni A., Filippini M. Rolandic epilepsy and related syndromes: a spectrum? *Epilepsia* 2002;43(Suppl 8):32.
55. Gregory D.L., Wong P.K. Topographical analysis of the centrotemporal discharges in benign rolandic epilepsy of childhood. *Epilepsia* 1984;25(6):705–11.
56. Guerrini R., Genton P., Bureau M. et al. Multilobar polymicrogyria, intractable drop attack seizures, and sleep-related electrical status epilepticus. *Neurology* 1998;51:504–12.
57. Guzzetta F., Battaglia D., Vèredice Ch. et al. Early thalamic injury associated with epilepsy and continuous spike–wave during slow sleep. *Epilepsia* 2005;46(6):889–900.
58. Johnston M.V. Clinical disorders of brain plasticity. *Brain Dev* 2004;26(2):73–80.
59. Hadjipanayis A., Hadjichristoulou C., Youroukos S. Epilepsy in patients with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:659–63.
60. Heida J.G., Chudomel O., Galanopoulos A.S. et al. Sex influence on the maturation of endogenous systems involved in seizure control. In: Biology of seizure susceptibility in developing brain. UK: John Libbey Eurotext, 2008. Pp. 129–44.
61. Heijbel J., Blom S., Rasmuson M. Benign epilepsy of childhood with centro-temporal EEG foci: a genetic study. *Epilepsia* 1975;16:285–93.
62. Holthausen H., Pieper T., Winkler P. et al. Electro-clinical-pathological correlations in focal cortical dysplasia (FCD) at young ages. *Childs Nerv Syst* 2014;30:2015–26.
63. Kagan-Kushnir T., Roberts S.W., Snead O.C. Screening electroencephalograms in autism spectrum disorders: evidence-based guideline. *J Child Neurol* 2005;20(3):240.
64. Kellaway P. The electroencephalographic features of benign centrotemporal (rolandic) epilepsy of childhood. *Epilepsia* 2000;41(8):1053–6.
65. Kim H.L., Donnelly J.H., Tournay A.E. et al. Absence of seizures despite high prevalence of epileptiform EEG abnormalities in children with autism monitored in a tertiary care center. *Epilepsia* 2006;47(2):394–8.
66. Kim H.J., Kim S.H., Kim H.D. et al. Genetic and epileptic features in Rett syndrome. *Yonsei Med J* 2012;53(3):495–500.
67. Kim S.E., Lee J.H., Chung H.K. et al. Alterations in white matter microstructures and cognitive dysfunctions in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Eur J Neurol* 2014;21(5):708–17.
68. Kuzniecky R., Andermann F., Guerrini R. The congenital bilateral perisylvian syndrome. In: Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy. 1996. Pp. 271–277.
69. Luders H.-O., Noachtar S. Atlas and classification of electroencephalography. 2000. 208 p.
70. Maher J., Ronen G.M., Ogunyemi A.O., Goulden K.J. Occipital paroxysmal discharges suppressed by eye opening: variability in clinical and seizure manifestations in childhood. *Epilepsia* 1995;36:52–7.
71. Mantovani J.F. Autistic regression and Landau-Kleffner syndrome: progress or confusion? *Devel Med Child Neurol* 2000;42:349–53.
72. Matsuoka H., Nakamura M., Ohno T. et al. The role of cognitive – motor function in precipitation and inhibition of epileptic seizures. *Epilepsia* 2005; 46(Suppl 1):17–20.
73. Mukhin K.Yu., Mironov M.B., Borovikov K.S. et al. Unexpected favorable prognosis in children with focal epilepsy due to perinatal brain damage. *Epilepsia* 2015;56(Suppl 1):173.
74. Nayrac P., Beaussart M. Pre-rolandic spike-waves: a very peculiar EEG reading; electroclinical study of 21 cases. *Rev Neurol* 1958;99:201–6.
75. Nass R., Gross A., Devinsky O. Autism and autistic epileptiform regression with occipital spikes. *Devel Med Child Neurol* 1998;40:453–8.
76. Neubauer B.A. The genetics of rolandic epilepsy. *Epileptic Disord* 2000;2(Suppl 1):67–8.
77. Panayiotopoulos C., Bureau M., Caraballo R. et al. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 5<sup>th</sup> edn. Paris: John Libbey Eurotext, 2012. Pp. 217–54.
78. Pavlidis E., Rubboli G., Nikanorova M. et al. Encephalopathy with status epilepticus during sleep (ESES) induced by oxcarbazepine in idiopathic focal epilepsy in childhood. *Funct Neurol* 2015;8:1–3.
79. Pressler R.M. Entwicklung Eines Computerisierten EEG Getriggerten Testsystems zur Erkennung Kognitiver Leistungsstörungen Während Subklinischen Epileptiformen Entladungen im Kindesalter. Humboldt-Universität zu Berlin, 1997.
80. Sarnat H.B., Born D.E. Synaptophysin immunocytochemistry with thermal inten-



- sification: a marker of terminal axonal maturation in the human fetal nervous system. *Brain Dev* 1999;21:41–50.
81. Sarnat H.B., Flores-Sarnat L. Fetal synaptogenesis and epilepsy of early infancy. In: *Biology of seizure susceptibility in developing brain*. UK: John Libbey Eurotext, 2008. Pp. 185–204.
  82. Stephani U., Doose H. Benign idiopathic partial epilepsy and brain lesion. *Epilepsia* 1999;40(3):373–6.
  83. Strug L.J., Clarke T., Chiang Th. et al. Centrottemporal sharp wave EEG trait in rolandic epilepsy maps to Elongator Protein Complex 4 (ELP4). *Eur J Hum Genet* 2009;17:1171–81.
  84. Talwar D., Rask C.A., Torres F. Clinical manifestations in children with occipital spike-wave paroxysms. *Epilepsia* 1992;33(4):667–74.
  85. Tassinari C.A., Cantaluppo G., Dalla Bernardina B. et al. Encephalopathy related to status epilepticus during slow sleep (ESES) including Landau–Kleffner syndrome. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 5<sup>th</sup> edn. Paris: John Libbey Eurotext, 2012. Pp. 255–75.
  86. Tarta-Arsene O., Pieper T., Hartlieb T., et al. Overrepresentation of age related epileptiform discharges in children with hemispheric epilepsy syndromes. *Epilepsia* 2015;56(Suppl 1):249.
  87. Tuchman R.F., Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics* 1997;99:560–66.
  88. Tuchman R. Autistic regression and epilepsy. Fifty years of Landau–Kleffner syndrome. Alden Biesen, Belgium. November, 2–4, 2007.
  89. Veggioni P., Bova S., Granocchio E. et al. Acquired epileptic frontal syndrome as long-term outcome in two children with CSWS. *Neurophysiol Clin* 2001;31:387–97.
  90. Wanigasinghe J., Reid S.M., Mackay M. et al. Epilepsy in hemiplegic cerebral palsy due to perinatal arterial ischaemic stroke. *Dev Med Child Neurol* 2010;52(11):1021–7.
  91. Wolff M., Reckert T., Niemann G. Congenital hemiplegia: correlations between lesion patterns and childhood epilepsies. *Epilepsia* 1998;39(Suppl 2):92.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Информированное согласие.** Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.  
**Informed consent.** The patients gave written informed consent to the publication of their data.