

## Электроэнцефалографические изменения при синдроме Драве

К.Ю. Мухин<sup>1</sup>, О.А. Пылаева<sup>1</sup>, М.Б. Миронов<sup>1</sup>, А.Ф. Долинина<sup>2</sup>, Д.В. Морозов<sup>3</sup>, М.А. Никитина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»,

Россия, 143396, Москва, Троицк, п. Пучково, ул. Светлая, 6;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница», Россия, 454076, Челябинск, ул. Блюхера, 42А;

<sup>3</sup>кафедра детской неврологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 420139, Казань, ул. Галеева, 11

**Контакты:** Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

Синдром Драве (СД, тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества) — эпилептическая энцефалопатия с дебютом на первом году жизни, проявляющаяся фебрильными и афебрильными генерализованными и фокальными приступами, с наличием миоклонических пароксизмов в типичных случаях, отставанием в психическом развитии и резистентностью к антиэпилептической терапии. Заболевание было впервые описано Ch. Dravet в 1978 г. во Франции, затем подробно Ch. Dravet et al. в 1982 г. В классификации 1989 г. СД занимал особое место, относясь к формам эпилепсии, имеющим как генерализованные, так и фокальные клинические проявления. В проекте современной классификации 2001 г. заболевание относится к эпилептическим энцефалопатиям младенческого возраста. Основная причина развития СД — мутация в гене SCN1A, выявляемая у большинства (но не у всех) пациентов. Предполагается, что существуют и некоторые другие мутации, детерминирующие развитие СД, в частности GABRG2-мутация.

Для СД характерен полиморфизм эпилептических приступов: фебрильные судороги, фокальные моторные (включая гемиклонические и вторично-генерализованные), генерализованные тонико-клонические, альтернирующие гемиконвульсии, миоклонические, атипичные абсансы, фокальные диалептические приступы, а также эпилептический статус.

Прогноз заболевания тяжелый. Приступы в большинстве случаев продолжаются во взрослой жизни, хотя с меньшей частотой, чем в детстве.

Авторы подробно рассматривают вопросы этиологии и патогенеза, клинические проявления, диагностику и лечение СД. Особый акцент сделан на патологических изменениях на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) у пациентов с СД.

Отчетливое замедление основной активности фоновой записи, преобладание мультирегиональной эпилептиформной активности, региональное замедление и выраженная фотосенситивность (паттерн-сенситивность) — наиболее прогностически неблагоприятные ЭЭГ-паттерны при СД.

**Ключевые слова:** эпилепсия, тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества, синдром Драве, генетические основы, мутация в гене SCN1A, фебрильные приступы, миоклонические приступы, гемиклонические приступы, клинические проявления, диагностика, электроэнцефалографические характеристики

### ELECTROENCEPHALOGRAPHIC CHANGES WITH DRAVET SYNDROME

K. Yu. Mukhin<sup>1</sup>, O. A. Pylaeva<sup>1</sup>, M. B. Mironov<sup>1</sup>, A. F. Dolina<sup>2</sup>, D. V. Morozov<sup>3</sup>, M. A. Nikitina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy, 6 Svetlaya St., Puchkovo Settlement, Troitsk, Moscow, 143396, Russia;

<sup>2</sup>Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital, 42A Blucher St., Chelyabinsk, 454076, Russia;

<sup>3</sup>Department of Pediatric Neurology, Kazan State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, 11 Galeev St., Kazan, 420139, Russia

Dravet syndrome (DS, severe myoclonic epilepsy of early infancy) is epileptic encephalopathy with onset in the first year of life, manifested with febrile and afebrile generalized and focal seizures, with the presence of myoclonic paroxysms in typical cases, mental retardation, and resistance to antiepileptic therapy. The disease was for the first time described by Ch. Dravet in 1978 in France, then, in details, by Ch. Dravet et al. in 1982. In the classification of 1989, DS held a particular place being attributed to the forms of epilepsy that have both generalized and focal clinical manifestations. According to Proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy (2001), this disease is attributed to epileptic encephalopathies of early infancy.

The main reason of DS development is a mutation in the SCN1A gene revealed with most (but not all) patients. It is assumed that there are certain other mutations that determine DS development, in particular, the GABRG2 mutation.

Polymorphism of epileptic seizures is typical of the DS: febrile seizures, focal motor (including hemiclonic and secondarily generalized), generalized tonic and clonic, alternating hemiconvulsions, myoclonic, atypical absences, focal dialeptic seizures, as well as epileptic status.

The prognosis of the disease is severe. In most cases, seizures continue to occur in adult life but with lower frequency than in childhood.

The authors review the issues of etiology and pathogenesis in details, as well as clinical manifestations, diagnostics, and treatment of the DS. A particular emphasis is given to pathological changes on electroencephalogram (EEG) of patients with DS.

Distinct slowing of background activity, prevalence of multiregional epileptiform activity, regional slowing, and severe photosensitivity (pattern sensitivity) are the most prognostically unfavorable EEG patterns of the DS.

**Key words:** epilepsy, severe myoclonic epilepsy of early infancy, Dravet syndrome, genetic basis, SCN1A gene mutation, febrile seizures, myoclonic seizures, hemiclonic seizures, clinical manifestations, diagnostics, electroencephalographic characteristics

Синдром Драве (СД, тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества) — эпилептическая энцефалопатия с дебютом на первом году жизни, проявляющаяся фебрильными и афебрильными генерализованными и фокальными приступами с наличием миоклонических пароксизмов в типичных случаях, отставанием в психическом развитии и резистентностью к антиэпилептической терапии.

В классификации 1989 г. СД занимал особое место, относясь к формам эпилепсии, имеющим как генерализованные, так и фокальные клинические проявления. В проекте классификации 2001 г. заболевание относится к эпилептическим энцефалопатиям младенческого возраста. Заболевание было впервые описано Ch. Dravet в 1978 г. во Франции, затем подробно Ch. Dravet et al. в 1982 г. [14].

Так как миоклонические приступы обычно присоединяются лишь через несколько лет с момента дебюта заболевания, могут отсутствовать при пограничных случаях, а также в связи с существованием различных форм миоклонических эпилепсий с тяжелым течением, многие авторы отдают предпочтение именному названию — синдром Драве [18]. В немецкоязычной литературе также встречается термин «тяжелая идиопатическая эпилепсия с приступами *grand mal* в младенчестве» [13]. Японцы называют данную форму эпилепсии *hemi-grand mal* младенчества [29].

В настоящее время установлено, что причиной развития СД является мутация, затрагивающая альфа<sub>1</sub>-субъединицу натриевых каналов нейронов [1]. Этот локус, находящийся на хромосоме 2q, получил маркировку *SCN1A*. Данный тип мутации обычно возникает *de novo* и относится к так называемым усеченным или реже — к миссенс-мутациям [8, 10, 26]. Подавляющее большинство пациентов (но не 100 %) имеют данный тип мутации. Предполагается, что существуют и некоторые другие мутации, детерминирующие развитие СД, в частности *GABRG2*-мутация [19]. Важная особенность СД — нередкое наличие эпилепсии или фебрильных приступов среди родственников пробандов: от 25 до 71 % [15, 28].

### Симптоматика

Согласно обобщенным данным, частота СД составляет около 6–8 % среди всех форм эпилепсии с дебютом на первом году жизни [9, 11, 19].

По данным Ch. Dravet et al. (2005), возрастной интервал начала заболевания — от 2 до 12 месяцев (максимум в 5–8 месяцев); в нашем исследовании — от 1,5 до 10 месяцев [2, 3]. Отягощенный перинатальный анамнез отмечается в 22–40 % случаев [17, 32].

Для СД характерен полиморфизм эпилептических приступов: фебрильные судороги, фокальные моторные (включая гемиклонические и вторично-генерализованные), генерализованные тонико-клонические,

альтернирующие гемиконвульсии, миоклонические, атипичные абсансы, фокальные диалептические приступы, а также эпилептический статус [2, 17]. Тонические приступы в типичных случаях отсутствуют, но могут наблюдаться у отдельных больных [16]. Выделяют 3 стадии течения заболевания: фебрильную (до 1–2 лет), катастрофическую (2–6 лет) и относительной стабилизации (после 6–8 лет) [17, 30].

У 2/3 пациентов заболевание начинается с фебрильных приступов. Нередко фебрильные судороги носят атипичный характер: высокая продолжительность приступов, фокальный компонент в структуре приступов, альтернирующие гемиконвульсии. У 25 % пациентов продолжительность фебрильных приступов превышает 20 мин [15], в некоторых случаях они трансформируются в эпилептический статус [33].

У детей после 3–5 лет характерно появление фебрильно-провоцируемых клонико-тонико-клонических приступов и альтернирующих гемиконвульсий. Приступ начинается с генерализованных клонических подергиваний (которые могут быть и асинхронными), затем продолжается в короткую тоническую фазу и заканчивается клонической. Альтернирующие гемиконвульсии проявляются фокальными гемиклоническими пароксизмами, меняющими сторону от приступа к приступу или на протяжении одного приступа, что может создавать впечатление о ложногенерализованном характере приступа [17].

Примерно у 35 % больных первые приступы афебрильные. Обычно это фокальные приступы (моторные, аутомоторные и вторично-генерализованные), которые наблюдаются, по данным различных авторов, у 43–79 % больных [18]. Некоторые тонико-клонические приступы визуально определяются как генерализованные, но при проведении видеоэлектроэнцефалографического (видео-ЭЭГ) мониторинга в большинстве случаев констатируется региональное начало.

Атипичные абсансы присоединяются после 1 года, обычно в возрасте 3–5 лет [17]. Характерно появление атипичных абсансов с атоническим и особенно миоклоническим компонентами. Возможно возникновение статуса абсансов.

Важным проявлением СД являются миоклонические приступы. Однако они редко возникают в начале заболевания. В наших наблюдениях дебют миоклонических приступов варьировал от 1,5 до 4 лет [2]. Продолжительность заболевания с момента дебюта эпилепсии до появления миоклонических пароксизмов составляла от 1 года 3 месяцев до 3 лет 9 месяцев [3]. В исследовании T. Ohki et al. (1997) средний возраст присоединения миоклонических приступов составлял 2,2 года [30]. В начале заболевания миоклонус клинически едва заметен, постепенно нарастает по интенсивности и частоте. Миоклонус при СД подразделяется на 2 типа: массивный эпилептический миоклонус

и сегментарный (неустойчивый — erratic) неэпилептический миоклонус [16]. Неэпилептический миоклонус не отражается на ЭЭГ, вовлекает преимущественно дистальные отделы конечностей и усиливается при выполнении точных движений. У небольшой части больных СД (пограничные случаи) эпилептический миоклонус может полностью отсутствовать [16].

Важно отметить, что даже у детей старшего возраста при СД констатируется появление и учащение эпилептических приступов во время лихорадочных заболеваний. В этот же период обычно возникает и тяжелое статусное течение приступов [2].

Неврологическое обследование выявляет нарушения у большинства пациентов с СД (81 % в наблюдении Ch. Dravet et al., 1992 [15]): мышечная гипотония, атаксия, интенционный термор, моторная неловкость, признаки пирамидной недостаточности. Облигатный признак заболевания — присоединение (обычно после 4 лет) неэпилептического миоклонуса, усиливающегося при выполнении произвольных движений, который с возрастом нарастает [16].

Интеллектуально-мнестический дефицит различной степени выраженности присутствует у подавляющего большинства больных СД. Ch. Dravet et al. (2012) указывают, что в некоторых пограничных случаях интеллект может быть не нарушен. В типичных случаях интеллектуальный дефицит, который часто сочетается с гиперактивным поведением, становится заметен после возраста 1,5–2 лет, постепенно нарастает к школьному возрасту и затем остается стабильным [16, 32, 33].

До 42 % пациентов обнаруживают проявления фотосенситивности (клинической или по данным ЭЭГ) [19]. Важно, что у 1/3 больных признаки фотосенситивности или паттерн-сенситивности могут быть отмечены уже на первом году жизни [11, 22]. Врач должен учитывать нередкую возможность провокации приступов у больных СД фотосенситивным паттерном (одежда, обои и т.д.), просмотром телепередач, а также путем аутоиндукции и объяснять данные феномены родителям. До 40 % больных СД обнаруживают признаки аутоиндукции [21]: при этом возможно выполнение маневров с закатыванием глаз вверх и медленным прикрыванием век с появлением приступов в виде эпилептического миоклонуса век [15].

Данные нейровизуализации неспецифичны: нередко констатируются признаки диффузной кортикальной, субкортикальной и мозжечковой атрофии, умеренная вентрикуломегалия, в редких случаях — локальные изменения [2, 17]. При однократном проведении магнитно-резонансной томографии признаки гиппокампального склероза были выявлены у 10 из 14 больных СД в возрасте от 1,2 до 16 лет [34]. Частота выявления склероза аммонова рога увеличивалась с возрастом. Однако ни в одном случае авторы не обнаружили клинических проявлений палеокортикальной височной эпилепсии

у больных СД. Ch. Dravet et al. (2009) считают, что для больных СД более характерны локальные атрофические изменения на магнитно-резонансной томографии с уменьшением объема височной доли, а не типичный мезиальный темпоральный склероз. Причиной данного морфологического субстрата могут быть длительные и частые фебрильные приступы в раннем детском возрасте. В единичных случаях описана атрофия одной гемисферы у больных СД, у которых в результате длительных унилатеральных фебрильных приступов развился ННЕ-синдром (hemiconvulsio—hemiplegia—epilepsia — гемиконвульсия—гемиплегия—эпилепсия) [6].

СД необходимо дифференцировать прежде всего с метаболическими, митохондриальными и наследственно-дегенеративными заболеваниями, а также с другими формами эпилепсии: синдромами Леннокса—Гастро, псевдо-Леннокса, Дозе. Схожим по клинической картине заболеванием является эпилепсия с умственной отсталостью, ограниченная женским полом. Это заболевание вызвано мутацией в гене *PCDH19*, кодирующем белок протокодерины 19 [12].

### Лечение

СД относится к формам эпилепсии, резистентным к лечению. Большое количество антиэпилептических препаратов апробировано в лечении данного заболевания с различными результатами. Рекомендована стартовая терапия препаратами вальпроевой кислоты (30–70 мг/кг/сут) или топираматом (2–10 мг/кг/сут) [2]. Применяются барбитураты, левитирацетам, зонисамид, сукцинимиды, бензодиазепины и даже соли брома [3, 16, 20, 25]. Ch. Dravet et al. (2012) считают оптимальной комбинацию: вальпроаты, клобазам и стирипентол. Отмечен положительный эффект кетогенной диеты [16]. Применение фенитоина, ламотриджина и карбамазепина/окскарбазепина противопоказано ввиду частой аггравации приступов [23].

Прогноз заболевания тяжелый. Приступы в большинстве случаев продолжают продолжаться во взрослой жизни, хотя с меньшей частотой, чем в детстве, и преимущественно в ночное время [24]. По мнению Ch. Dravet et al. (2005), больные СД с фотосенситивностью и аутоиндукцией приступов представляют собой самую тяжелую и резистентную к терапии подгруппу синдрома [17]. Смертность при СД составляет от 5,75 до 17,5 % случаев, главным образом это внезапная смерть при эпилепсии (sudden unexpected death in epilepsy — SUDEP) [17, 31].

### Электроэнцефалографические изменения при синдроме Драве

Характерная особенность ЭЭГ при СД в межприступном периоде — сочетание региональной, мультирегиональной и диффузной эпилептиформной актив-

ности с нарастанием во сне. У небольшой части пациентов, особенно при редких приступах, эпилептиформная активность в межприступном периоде может отсутствовать.

#### Основная активность

Отмечается замедление биоэлектрической активности фоновой записи и устойчивое доминирование тета-ритма с частотой 4–5 Гц с вплетением единичных дельта-волн. Примерно у 1/3 больных основная активность остается в норме, но обычно дезорганизована выраженной тета-активностью [22]. Степень замедления основной активности при СД может существенно флуктуировать в зависимости от частоты приступов. При длительной ремиссии у некоторых пациентов основная активность возвращается к нормативным для возраста показателям [17]. Стойкое замедление основной активности фона косвенно свидетельствует о выраженном нарушении когнитивных функций.

#### Эпилептиформная активность

В начале заболевания (фебрильная стадия) эпилептиформная активность обычно отсутствует в фоновой записи, но может выявляться при пробе с ритмической фотостимуляцией. В развернутой (катастрофической) стадии СД наблюдается сочетание диффузной, региональной и мультирегиональной эпилептиформной активности в течение одной записи ЭЭГ (70 % в наблюдении Ch. Dravet et al., 1992 [15]). В более редких случаях констатируется только диффузная (обычно в начале заболевания) или только региональная/мультирегиональная пик-волновая активность (при длительном течении заболевания, особенно у детей старшего возраста и взрослых, — стадия относительной стабилизации) (таблица). Диффузная активность представлена нечастыми короткими разрядами пик-волна или полипик-волна, нарастающими в период непосредственно после пробуждения

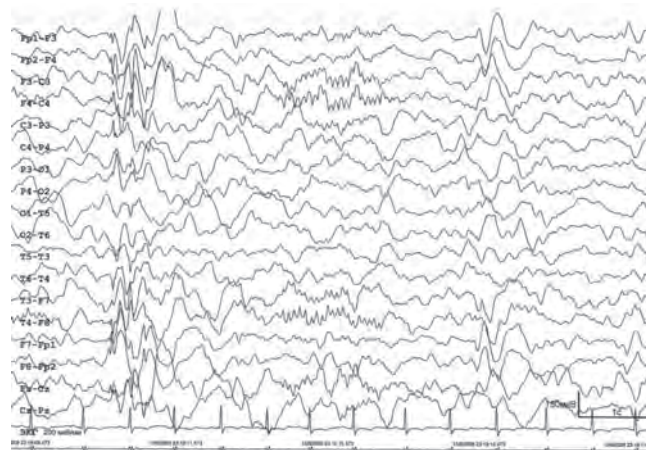


Рис. 1. Пациент Ф.А., 1 год 11 месяцев. Синдром Драве. ЭЭГ, сон. На фоне сохранных сонных веретен определяется диффузный относительно невысокой степени синхронизации разряд эпилептиформной активности острая—медленная волна с преобладанием в правой гемисфере (интериктально)

пациентов, нередко с последующим региональным замедлением. Региональные острые волны и комплексы острая—медленная волна чаще отмечаются по височным отведениям, с течением времени приобретая мультирегиональный независимый характер. При этом в ЭЭГ бодрствования могут преобладать региональные эпилептиформные паттерны, а при засыпании и пробуждении — диффузные разряды [2].

Эпилептиформная активность (как диффузная, так и региональная) нарастает во сне, при засыпании и пробуждении. В отличие от большинства других эпилептических синдромов она не блокируется при наступлении быстрого волнового (REM) сна [23]. ЭЭГ-структура сна, как правило, не нарушена (рис. 1). Комплексы острая—медленная волна, характерных для синдрома Леннокса—Гасто, не бывает при СД. Интересно, что в 4 из 60 случаев СД, описанных Ch. Dra-

Частота и характер межприступных нарушений на ЭЭГ у больных тяжелой миоклонической эпилепсией младенчества\*

| Характер нарушений                                                                                           | Ch. Dravet et al., 1992, n = 63 | К.Ю. Мухин, 2004, n = 8 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| Исключительно генерализованная пик/полипик-волновая активность                                               | 11 (17,5 %)                     | 0 (0 %)                 |
| Всегда генерализованная + региональная/мультирегиональная эпилептиформная активность                         | 12 (19 %)                       | 2 (25 %)                |
| Генерализованная с присоединением в последующем региональной/мультирегиональной эпилептиформной активности   | 4 (6,3 %)                       | 4 (50 %)                |
| Генерализованная эпилептиформная активность, замещающаяся с течением времени региональной/мультирегиональной | 28 (44,5 %)                     | 2 (25 %)                |
| Всегда региональная/мультирегиональная эпилептиформная активность                                            | 8 (12,7 %)                      | 0 (0 %)                 |

Примечание. \* — у одного пациента может быть несколько видов нарушений на ЭЭГ.

vet et al. (2012), были обнаружены пробеги быстроволновой активности с последующим уплощением биоэлектрической активности или с появлением диффузных полипик-волновых разрядов [16]. Данные ЭЭГ-паттерны как раз напоминают fast activity при синдроме Леннокса—Гасто. В некоторых случаях во сне активируется региональная эпилептиформная активность в лобных отделах (бифронтально или только с одной стороны), которая в медленном сне может принимать характер продолженной [17].

Для больных СД характерно появление ранней фотосенситивности на ЭЭГ. Возникновение генерализованной пик-волновой активности при ритмической фотостимуляции (РФС) описано у данных пациентов начиная с возраста 3—6 месяцев [22]. Возможна также провокация эпилептиформной активности в момент закрывания глаз (феномен fixation of photosensitivity). Согласно наблюдениям Н. Oguni et al. (2001), появление пароксизмальной активности на ЭЭГ зависит больше от яркости и сильной контрастности светового стимула, а не от частоты РФС [29]. Нередко наблюдается провокация ЭЭГ-аномалий и приступов при предъявлении фотосенситивного паттерна, а также при просмотре телепередач с близкого расстояния. РФС обычно провоцирует миоклонические приступы, реже абсансы, фокальные и вторично-генерализованные пароксизмы.

В наблюдении Ch. Dravet et al. (1992) среди 63 больных СД фотосенситивность на ЭЭГ констатировалась в 49 % случаев, дебютируя в интервале от 3 месяцев до 5,5 года, постепенно исчезая у большинства больных в подростковом и взрослом возрасте [15]. При этом паттерн-сенситивность отмечалась у 11 % больных; появление эпилептиформной активности при просмотре телепередач — у 1,5 %, при закрывании глаз — у 16 %. Аутоиндукция приступов наблюдалась в 16 % случаев. F. Ragona et al. (2010) констатировали паттерн-сенситивность у 30 % больных СД, E. Fontana et al. (2004) — у 17 % [21, 32]. В связи с этим мы обращаем внимание на необходимость предъявления различных фотосенситивных паттернов при проведении ЭЭГ-исследования всем больным СД.

Эффект гипервентиляции на ЭЭГ вариабелен. Возможна провокация диффузной эпилептиформной активности и появление атипичных абсансов во время гипервентиляции, что, однако, наблюдается нечасто.

#### Иктальная электроэнцефалограмма

Иктальные характеристики генерализованных судорожных приступов при СД очень разнообразны, что, безусловно, свидетельствует об их патофизиологическом различии. Ch. Dravet et al. (2012) на основании клинико-ЭЭГ-исследования 60 больных СД в Центре Сент Поль им. Генри Гасто (Марсель, Франция) выделили 4 варианта судорожных приступов при данном синдроме: истинногенерализованные,

ложногенерализованные, унилатеральные и нестабильные судорожные приступы. Истинногенерализованные тонико-клонические приступы характеризуются на ЭЭГ появлением генерализованной быстрой активности 20—40 Гц с нарастающей амплитудой (тоническая фаза) с последующими регулярными ритмичными полиспайками или комплексами пик—волна (клоническая фаза). После приступа в течение нескольких часов и даже дней может регистрироваться замедление основной активности фоновой записи. При унилатеральных приступах иктальные ЭЭГ-паттерны, как правило, латерализованы по контралатеральной приступу гемисфере, но в отдельных случаях могут быть и диффузными с односторонним преобладанием [17]. Латерализованное замедление обычно регистрируется в течение нескольких дней после продолжительных унилатеральных приступов, особенно протекающих с парезом Тодда.

Ложногенерализованные судорожные приступы имеют диссоциацию между клинической картиной и данными иктальной ЭЭГ. Они могут начинаться с клонических подергиваний лицевой мускулатуры (особенно периорбитальной), поворота головы, асимметричных тонических приступов с последующими клоническими подергиваниями с преобладанием на одной стороне. К данному типу приступов Ch. Dravet et al. (2012) относят и приступы с альтернирующими гемиконвульсиями. Отмечаются различные сценарии ЭЭГ во время данных приступов:

1) начало с диффузных ритмичных медленных комплексов острая—медленная волна с последующим падением амплитуды и затем появлением диффузной быстрой активности, заканчивающейся высокоамплитудными медленными волнами;

2) начало с диффузных медленных комплексов острая—медленная волна с последующим отчетливым преобладанием данных паттернов по одной гемисфере (унилатерально);

3) начало с билатеральных, но асинхронных пик-волновых комплексов с отчетливым амплитудным преобладанием.

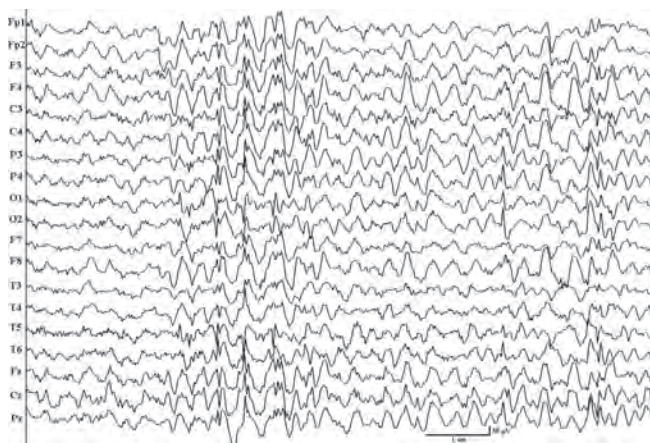
Важно отметить, что иктальные ЭЭГ-паттерны ложногенерализованных приступов всегда билатеральны (диффузны), но обычно наблюдается их отчетливая асимметрия с самого начала или по мере продолжения приступа. Приступы оканчиваются диффузным уплощением биоэлектрической активности и/или появлением высокоамплитудных медленных волн. Окончание приступа по данным ЭЭГ не всегда легко определить, особенно если приступ возникает во сне.

Нестабильные судорожные приступы напоминают ложногенерализованные по кинематике, характеризуясь различными билатеральными, но асимметричными тоническими и клоническими феноменами,

а также альтернирующими гемиконвульсиями. Однако ЭЭГ-проявления различны. Основное отличие — изменение локализации иктальных ЭЭГ-паттернов в течение одного приступа. Приступ может начинаться иктальным ЭЭГ-паттерном, например в правой височной области, с последующим распространением кпереди в пределах своей гемисферы, или с вовлечением противоположного полушария, или с билатеральным асинхронным распространением. Окончание разряда может быть как в зоне начала приступа, так и в любом другом участке коры, включая противоположное полушарие. Пути распространения эпилептиформной активности варьируются от приступа к приступу даже у одного и того же пациента. Ch. Dravet et al. (2012) отмечают отсутствие четкой клинко-ЭЭГ-корреляции при нестабильных судорожных приступах.

Во время миоклонических приступов на ЭЭГ констатируются короткие (0,5–3 с) высокоамплитудные разряды генерализованной пик- или полипик-волновой активности, нередко с бифронтальным или вертексным преобладанием. В редких случаях продолжительность разрядов может достигать до 10 с [24]. Точно синхронизировать данную активность с эпилептическим миоклонусом возможно только при видео-ЭЭГ-мониторировании. Следует обратить внимание, что не все миоклонические приступы при СД отражаются на ЭЭГ, так как при данном заболевании возможен и неэпилептический миоклонус. Рекомендовано обязательное наложение миографических электродов при проведении видео-ЭЭГ-мониторинга.

При атипичных абсансах возникает диффузная пик-волновая активность различной степени синхронизации, частотой 2–3,5 Гц, продолжительностью 3–10 с [17]. В ряде случаев ЭЭГ-паттерны могут быть весьма схожими с таковыми при детской абсансной эпилепсии, но наблюдается их меньшая синхронизация



**Рис. 2.** Пациентка М.А., 3,5 года. Синдром Драве. ЭЭГ приступа (после пробуждения). Отмечается разряд сгруппированных диффузных пик- и полипик-волновых комплексов невысокой степени синхронизации с акцентом в правой лобной области, продолжительностью 2 с. Клинически соответствует короткому атипичному абсансу

и регулярность при СД. Могут отмечаться полиспайки в структуре пик-волновых комплексов (рис. 2). Отмечена как бифронтальная, так и биокципитальная акцентуация генерализованных пик-волновых паттернов при атипичных абсансах у больных СД [29, 30].

Иктальные ЭЭГ-паттерны фокальных приступов могут начинаться из лобных, височных или затылочных отведений; причем у ряда больных их начало может меняться от приступа к приступу [22].

Тонические приступы проявляются на ЭЭГ коротким периодом уплощения биоэлектрической активности с последующим возникновением низкоамплитудной быстрой активности. Возможен вариант, когда приступ начинается на ЭЭГ диффузной высокоамплитудной быстрой активностью с последующим уплощением (электродекремент) в течение 2–3 с или появлением коротких нерегулярных разрядов высокоамплитудных медленных волн по всем отведениям, иногда чередующихся с низкоамплитудными спайками [4, 29].

Эпилептический статус заторможенности (obtundation status epilepticus) характеризуется нарушением сознания различной степени интенсивности, отсутствием или замедленностью реакции на окружающих, отсутствием контакта, в том числе и речевого [17]. При данном состоянии возникают атипичные абсансы в сочетании с эпилептическим миоклонусом и короткими тоническими приступами. В момент статуса на ЭЭГ регистрируется высокоамплитудная диффузная низкосинхронизированная медленная активность, чередующаяся с низкоамплитудными спайками и острыми волнами, периодически формируя пик-волновые комплексы, возникающие мультирегионально (чаще) или диффузно. Отмечается преобладание патологических ЭЭГ-паттернов в лобно-вертексных отведениях. В некоторых случаях определяется диффузная медленноволновая активность, а спайки эпизодически заметны только в передних отведениях. Н. Oguni et al. (2001) описали преобладание медленноволновой активности в задних отведениях у нескольких больных СД во время статуса [29]. Патологические ЭЭГ-паттерны при эпилептическом статусе заторможенности могут не претерпевать каких-либо изменений, продолжаясь часами и днями; причем прямая корреляция между приступами, возникающими в период статуса, и результатами ЭЭГ в этот момент нередко отсутствует [5].

#### Медленноволновая активность

Ch. Dravet et al. (1992) описали у больных СД появление периодической ритмической тета-активности с частотой 4–5 Гц с преобладанием в центрально-паритетальных отведениях или от вертекса. Данная активность уменьшается или блокируется полностью при записи с открытыми глазами и, как правило, заметна у большинства пациентов уже с самого начала заболевания [5].

Продолженное региональное замедление на ЭЭГ может регистрироваться после тяжелых серийных эпилептических приступов, особенно гемиконвульсивных с парезом Тодда, в течение нескольких дней или недель. Наличие стойкого продолженного регионально-го замедления в сочетании с региональной эпилептиформной активностью может быть у небольшой группы пациентов, имеющих локальный структурный дефект мозга по данным нейровизуализации [5], однако требует дифференциального диагноза с симптоматической фокальной эпилепсией.

#### Динамика электроэнцефалографических паттернов

При СД патологическая активность на ЭЭГ претерпевает отчетливые изменения в различные стадии заболевания. На самых начальных этапах определяется лишь легкое замедление основной активности фоновой записи, а также тета-активность в центрально-париетально-вертексных отведениях, возникающая при закрывании глаз [5, 27]. Далее появляется диффузная эпилептиформная активность, нарастающая во сне. С течением времени на ЭЭГ возникают все более устойчивые региональные эпилептиформные

паттерны, которые при большой продолжительности заболевания могут полностью вытеснить генерализованные [19]. Важно отметить, что с возрастом (у детей старшего возраста и взрослых) индекс эпилептиформной активности снижается, и у некоторых пациентов патологическая активность полностью исчезает в межприступном периоде или эпизодически регистрируется лишь во сне [17].

У подавляющего большинства подростков и взрослых больных СД постепенно нарастает замедление основной активности фона с замещением тета-ритмом [7]. ЭЭГ-структура сна, как правило, остается сохранной даже при длительном течении заболевания. С возрастом становятся менее выраженными фотосенситивность и паттерн-сенситивность, которые констатируются у больных после 18 лет лишь в 12 % случаев [5].

Отчетливое замедление основной активности фоновой записи, преобладание мультирегиональной эпилептиформной активности, региональное замедление и выраженная фотосенситивность или паттерн-сенситивность — наиболее прогностически неблагоприятные ЭЭГ-паттерны при СД.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Михайлова С.В., Воскобоева Е.Ю., Захарова Е.Ю. и др. Клинический полиморфизм тяжелой миоклонической эпилепсии младенчества (синдром Драве), обусловленной мутациями в гене SCN1A. Русский журнал детской неврологии 2011;6(4):3–12. [Mikhailova S.V., Voskoboieva E.Yu., Zakharova E.Yu. et al. Clinical polymorphism of severe myoclonic epilepsy of early infancy (Dravet syndrome) caused with the SCN1A gene mutations. Russian Journal of Child Neurology 2011;6(4):3–12. (In Russ.)].
2. Мухин К.Ю. Тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества (синдром Драве). В кн.: Эпилепсия. Атлас электро-клинической диагностики. Под ред. К.Ю. Мухина, А.С. Петрухина, Л.Ю. Глуховой. М.: Альварес Паблишинг, 2004. С. 142–50. [Mukhin K.Yu. Severe myoclonic epilepsy of early infancy (Dravet syndrome). In: Epilepsy. Atlas of Electrical and Clinical Diagnostics. K.Yu. Mukhin, A.S. Petrukhin, L.Yu. Glukhova (eds.). Moscow: Alvares Publishing, 2004. Pp. 142–50. (In Russ.)].
3. Мухин К.Ю. Тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества (синдром Драве). В кн.: Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. Под ред. К.Ю. Мухина, А.С. Петрухина, А.А. Холина. М.: АртСервис Лтд, 2011. С. 157–74. [Mukhin K.Yu. Severe myoclonic epilepsy of early infancy (Dravet syndrome). In: Epileptic encephalopathies and similar syndromes of children. K.Yu. Mukhin, A.S. Petrukhin, A.A. Kholin (eds.). Moscow: ArtService Ltd, 2011. Pp. 157–74. (In Russ.)].
4. Мухин К.Ю., Темин П.А., Никанорова М.Ю., Шпрехер Б.Л. Тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1997;97(8):61–4. [Mukhin K.Yu., Tyomin P.A., Nikanorova M.Yu., Schprecher B.L. Severe myoclonic epilepsy of early infancy. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 1997;97(8):61–4. (In Russ.)].
5. Bureau M., Dalla Bernardina B. Electroencephalographic characteristics of Dravet syndrome. Epilepsia 2011;52 Suppl 2:S13–23.
6. Caraballo R.H., Fejerman N. Dravet syndrome: a study of 53 patients. Epilepsy Res 2006;70 Suppl 1:S231–8.
7. Catarino C.B., Liu J.Y., Liagkouras I. et al. Dravet syndrome as epileptic encephalopathy: evidence from long-term course and neuropathology. Brain 2011;134(Pt 10):2982–3010.
8. Ceulemans B., Boel M., Claes L. et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy: toward an optimal treatment. J Child Neurology 2004;19(7):516–21.
9. Chiron C., Marchand M.C., Tran A. et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. Lancet 2000;356(9242):1638–42.
10. Claes L., Del-Favero J., Ceulemans B. et al. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A causes severe myoclonic epilepsy of infancy. Am J Hum Genet 2001;68(6):1327–32.
11. Dalla-Bernardina B., Colamaria V., Capovilla G., Bondavalli S. Nosological classification of epilepsies in the first three years of life. In: Epilepsy: an update on research and treatment. G. Nistico, R. Di Perri, H. Meinardi (eds.). N.Y.: Alan Liss, 1983. Pp. 165–83.
12. Depienne C., Bouteiller D., Keren B. et al. Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutation in PCDH 19 resembles Dravet syndrome but mainly affects females. PLoS Genet 2009;5(2):e1000381.
13. Doose H., Lunau H., Castiglione E., Wältz S. Severe idiopathic generalized epilepsy of infancy with generalized tonic-clonic seizures. Neuropediatrics 1998;29(5):229–38.
14. Dravet Ch. Les epilepsies graves de l'enfant. Vie Med 1978;8:543–8.
15. Dravet Ch., Bureau M., Guerrini R. et al. Severe myoclonic epilepsy in infants. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 2nd ed. J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet et al. (eds.). London, 1992. Pp. 75–88.
16. Dravet Ch., Bureau M., Oguni H. et al. Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy). In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 5th ed. M. Bureau, P. Genton, Ch. Dravet et al. (eds.). Paris: John Libbey Eurotext, 2012. Pp. 125–56.

17. Dravet Ch., Bureau M., Oguni H. et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 4<sup>th</sup> ed. J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet et al. (eds.). London: John Libbey, 2005. Pp. 89–113.
18. Dravet Ch., Daquin G., Battaglia D. Severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome). In: *Long-term evolution of epileptic encephalopathies*. M. Nikanorova, P. Genton, A. Sabers (eds.). London: John Libbey, 2009. Pp. 29–38.
19. Dravet Ch., Guerrini R. *Dravet syndrome*. Paris: John Libbey Eurotext, 2011. 120 p.
20. Engel J. *Seizures and epilepsy*. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford University Press, 2013. Pp. 249.
21. Fontana E., Dalla-Bernardina B., Sgro V. et al. *Epilessia mioclonica severa (EMS) e/o sindrome di Dravet: studio elettroclinico longitudinale di 53 soggetti*. *Boll Lega It Epil* 2004;125–6:337–40.
22. Giovanardi-Rossi P., Santucci M., Gobbi G. et al. Long-term follow-up of severe myoclonic epilepsy in children. *Brain Dev* 1990;12:608.
23. Guerrini R., Bonanni P., Parmeggiani L. et al. Pathophysiology of myoclonic epilepsies. *Adv Neurol* 2005;95:23–46.
24. Guerrini R., Marini C. Epileptic Encephalopathies. In: *Epilepsy and epileptic seizures*. S. Shorvon, R. Guerrini, M. Cook, S. Lhatoo (eds.). Oxford University Press, 2013. Pp. 177–80.
25. Kanazawa O., Shirane S. Can early zonisamide medication improve the prognosis in the core and peripheral types of severe myoclonic epilepsy in infants? *Brain Dev* 1999;91:503.
26. Marini C., Mei D., Temudo T. et al. Idiopathic epilepsies with seizures precipitated by fever and SCN1A abnormalities. *Epilepsia* 2007;48(9):1678–96.
27. Misulis K.E. *Atlas of EEG, seizure semiology and management*. Oxford University Press, 2014. P. 230.
28. Nieto-Barrera M., Candau R., Nieto-Jimenez M. et al. Topiramate in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Seizure* 2000;9(8):590–4.
29. Oguni H., Hayashi K., Awaya Y. et al. Severe myoclonic epilepsy in infants – a review based on the Tokyo Women's Medical University series of 84 cases. *Brain Dev* 2001;23(7):736–48.
30. Ohki T., Watanabe K., Negoro K. et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy: evolution of seizures. *Seizure* 1997;6(3):219–24.
31. Panayiotopoulos C.P. *A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment*. 2<sup>nd</sup> ed. London: Springer-Verlag, 2007. Pp. 231–5.
32. Ragona F., Brazzo D., De Giorgi I. et al. Dravet syndrome: early clinical manifestations and cognitive outcome in 37 Italian patients. *Brain* 2010;32(1):71–7.
33. Ragona F., Granata T., Dalla-Bernardina B. et al. Cognitive development in Dravet syndrome: a retrospective, multi-center study of 26 patients. *Epilepsia* 2011;52(2):386–92.
34. Siegler Z., Barsi P., Neuwirth M. et al. Hippocampal sclerosis in severe myoclonic epilepsy in infancy: a retrospective MRI study. *Epilepsia* 2005;46(5):704–8.