

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН  
и Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Российская Противозепилептическая Лига

# ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2016 Том 8 №1



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2016 Vol. 8 №1

[www.epilepsia.su](http://www.epilepsia.su)

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.  
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-65, эл-почта: [info@ipbis-1.ru](mailto:info@ipbis-1.ru). Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

# НАРУШЕНИЯ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ С ЭПИЛЕПСИЕЙ

Заваденко Н. Н.

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет  
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

## Резюме

У детей с эпилепсией значительно чаще, чем у ровесников, встречаются нарушения нервно-психического развития: общая интеллектуальная недостаточность, расстройства аутистического спектра, нарушения развития речи, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), специфические расстройства обучения. Выраженное отставание в развитии, а также регресс ранее приобретенных навыков характерны для эпилептических энцефалопатий. Серьезную проблему представляют состояния, при которых нарушения нервно-психического развития ассоциированы с выраженной эпилептиформной активностью на ЭЭГ при отсутствии клинических проявлений эпилептических приступов. Рассматриваются причины формирования нарушений нервно-психического развития у детей с эпилепсией, особенности течения ряда форм эпилепсии, сопровождающихся нарушениями развития.

## Ключевые слова

Эпилепсия, дети, нарушения нервно-психического развития, эпилептические энцефалопатии, дисфазия развития.

Статья поступила: 30.10.2015 г.; в доработанном виде: 14.12.2015 г.; принята к печати: 29.01.2016 г.

## Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

## Для цитирования

Заваденко Н. Н. Нарушения нервно-психического развития у детей с эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 1: 50-54.

## NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS IN CHILDREN WITH EPILEPSY

Zavadenko N. N.

Pirogov Russian National Research Medical University of the Russian Federation Ministry of Health

## Summary

Neurodevelopmental disorders, including intellectual disability, autistic-spectrum disorders, speech and language disorders, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), learning disabilities, are more prevalent in children with epilepsy compared with their peers. Marked developmental delay and regression of acquired skills are typical for epileptic encephalopathies. On the other hand, neurodevelopmental disorders associated with epileptiform activity on the EEG without any clinical manifestations of epileptic fits, represent a serious problem. The causes of neurodevelopmental disorders in children with epilepsy are discussed, as well as clinical features of some epilepsies, associated with neurodevelopmental disorders.

## Key words

*Epilepsy, children, developmental disorders, epileptic encephalopathies, developmental dysphasia.*

**Received:** 30.10.2015; **in the revised form:** 14.12.2015; **accepted:** 29.01.2016.

## Conflict of interests

The author declares no financial support or conflict of interest with respect to this publication.

## For citation

Zavadenko N. N. Neurodevelopmental disorders in children with epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2016; 1: 50-54 (in Russian).

## Corresponding author

Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997.

E-mail address: zavadenko@mail.ru (Zavadenko N. N.).

По определению Международной противозлептической лиги, эпилепсия — заболевание головного мозга, характеризующееся стойкой предрасположенностью к генерированию эпилептических приступов, а также нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями этого состояния [11]. У многих детей и подростков с эпилепсией помимо приступов наблюдается стойкая межприступная симптоматика в виде отставания в интеллектуальном и речевом развитии, расстройств аутистического спектра, когнитивных дисфункций, нарушений поведения, трудностей школьного обучения. То есть приступы выступают в качестве важнейшего, но не единственного из проявлений заболевания.

Патогенетические механизмы эпилепсии одновременно могут приводить к нарушениям нервно-психического развития. При этом эпилептиформная активность оказывается особенно губительной для развивающегося детского мозга и сама по себе может вызывать тяжелые когнитивные, речевые, поведенческие, психотические и другие расстройства [5].

На нервно-психическое развитие детей с эпилепсией влияют следующие факторы:

1. Не связанные с эпилептическими приступами (возраст, пол, социально-экономический статус; другие заболевания с поражением ЦНС: ДЦП, умственная отсталость, наследственные заболевания и синдромы; социально-психологические факторы: внутри- и внесемейные, условия воспитания).

2. Связанные с эпилептическими приступами (возраст их начала, типы и тяжесть приступов, продолжительность и частота, серийность, статусное течение, эпилептиформные изменения на ЭЭГ в межприступном периоде и без клинической манифестации приступов).

3. Наличие сопутствующих заболеваний.

4. Факторы, связанные с противозлептической терапией.

По данным национального исследования состояния детского здоровья в США [17], из 91605 участников которого от рождения до 17 лет эпилепсией страдали 977, среди пациентов с эпилепсией по сравнению с ровесниками без эпилепсии/судорожных приступов установлена следующая частота сопутствующих расстройств:

- общая интеллектуальная недостаточность (умственная отсталость) и глобальная задержка развития — 51% (в сравнении с 3%);
- нарушения слуха/зрения — 22% (2%);
- расстройства аутистического спектра — 16% (1%);
- СДВГ — 23% (6%);
- трудности школьного обучения — 56% (7%);
- нарушения поведения — 16% (3%).

Кроме того, пациенты с эпилепсией хуже учились, чаще дублировали обучение в том же классе, имели менее развитые навыки социализации и способность завершать выполнение дел. Помимо указанных нарушений у детей и подростков с эпилепсией чаще отмечались головные боли — 14% (5%), тревожные расстройства — 17% (3%), депрессия — 8% (2%) [17].

По результатам исследования 21104 детей и подростков 4-15 лет, из которых 143 страдали эпилепсией, в Турку (Финляндия) [20], частота встречаемости нарушений нервно-психического развития у пациентов с эпилепсией значительно превышала среднепопуляционную и по отдельным формам составила: умственная отсталость — 31,4%, расстройства развития речи — 27,5%, расстройства развития чтения — 18,6%, другие специфические трудности обучения — 23,1%, неспособность к социальной интеграции — 12,1%.

Примерно 40% случаев эпилепсии с началом в первые три года жизни приходится на эпилептические энцефалопатии [12,14]. Для них характерно выраженное отставание в развитии, а также регресс ранее приобретенных навыков. К группе эпилептических энцефалопатий относятся: ранняя миоклоническая энцефалопатия, синдром Отахара (ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия с «супрессивно-взрывными» изменениями на ЭЭГ), тяжелая эпилепсия с множественными независимыми фокусами спайков (синдром Марканда-Блюме-Отахара), злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества (синдром Коппола-Дюлака), синдром Веста, тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества (синдром Драве), синдром Леннокса-Гасто, синдром Ландау-Клеффнера, эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом во время медленноволнового сна. Следует отметить, что эпилепсия у детей с некоторыми генетическими синдромами характеризуется тяжелым течением с проявлениями, близкими к картине эпилептических энцефалопатий (при синдромах Ангельмана, Миллера-Дикера, кольцевой хромосомы 20).

Среди причин регресса в развитии в клинической практике встречаются эпилепсии, связанные с течением наследственных заболеваний (нейрональные цероидные липофуцинозы, митохондриальные, пероксисомные заболевания, наследственные болезни обмена), подострого склерозирующего панэнцефалита, системной красной волчанки [6,8,3,23].

Накапливаются и обобщаются наблюдения клинических случаев, при которых основную проблему представляют не сами приступы (редкие или даже отсутствующие), а психические, коммуникативные, познавательные и поведенческие нарушения, связанные с продолжительными разрядами локальной или генерализованной эпилептиформной активности на ЭЭГ. Л. Р. Зенков определил эти состояния как «эпилептическая дисфункция головного мозга» и «приобретенный эпилептический нейропсихологический синдром» [4]. Герман Доозе сформулировал концепцию о генетически детерминированном нарушении созревания головного мозга во внутриутробном периоде [9]. ЭЭГ-маркерами этих нарушений выступают так называемые «доброкачественные (фокальные) эпилептиформные разряды детства» (ДЭРД) (*benign focal epileptiform discharges of childhood*). ДЭРД выявляются при идиопатических фокальных эпилепсиях детства, но также при эпилептических энцефалопатиях, сопровождающихся продолженной региональной пик-волновой активностью медленноволнового сна (CSWS — *continuous spikes and waves during slow sleep*) или диффузными разрядами по типу электрического эпилептического статуса медленноволнового сна (ESES — *electrical status epilepticus during slow sleep*) [1,21].

Среди эпилептических синдромов с нарушениями нервно-психического развития, при которых на ЭЭГ

обнаруживается паттерн CSWS, известны: синдром псевдо-Леннокса, синдром Ландау-Клеффнера, приобретенный эпилептический лобный синдром у детей с эпилепсией и CSWS, детский аутистический эпилептиформный регресс.

По данным S. Saltik с соавт., при идиопатических фокальных эпилепсиях имеется ряд клинических признаков, которые могут указывать на появление ESES: увеличение частоты приступов, появление новых типов приступов, развитие когнитивных и поведенческих нарушений, нарастание изменений на ЭЭГ [18]. В группе наблюдавшихся ими 16 пациентов детского возраста расстройства поведения и психические нарушения имели место у 81% (13 из 16) и включали тревогу, депрессию, отвлекаемость, гиперактивность, импульсивность, повышенную раздражительность. После ремиссии ESES, у трех из этих 13 пациентов отмечалось значительное клиническое улучшение, у одного пациента диагностирован синдром Ландау-Клеффнера, в девяти случаях, несмотря на положительную динамику, показатели познавательной деятельности и поведения не достигли исходных уровней. Эти результаты показывают, что ухудшение в когнитивной и поведенческой сферах у пациентов детского возраста может быть обусловлено CSWS даже при отсутствии речевых расстройств. Поэтому в случаях развития у детей без очевидных причин расстройств поведения, сопровождающихся когнитивными и неврологическими нарушениями, показано проведение ночного ЭЭГ-мониторинга.

Аутосомно-доминантная роландическая эпилепсия с речевой диспраксией (АДРЭРД) описана I. Scheffer с соавт. у девяти пациентов в трех поколениях семьи из Австралии [19]. Это заболевание считается редким, сочетает в себе признаки роландической эпилепсии (РЭ) и расстройств экспрессивной речи. Известно, что речевой дефицит и ороторные нарушения могут наблюдаться примерно у 40% пациентов с РЭ [7], но для АДРЭРД характерны более стойкие и выраженные речевые расстройства. Предполагается, что АДРЭРД и доброкачественная РЭ формируют клинический спектр с некоторыми общими молекулярно-генетическими механизмами, в который также входят тяжелые синдромы эпилепсии-афазии, синдром Ландау-Клеффнера и CSWS [16].

Также обсуждается вопрос о роли субклинической эпилептиформной активности на ЭЭГ в генезе нарушений раннего нервно-психического развития. В специальном исследовании осуществлялась оценка показателей ЭЭГ и видео-ЭЭГ-мониторинга у детей с дисфазией развития (без эпилепсии в анамнезе) для выявления возможной эпилептиформной активности [2]. Результаты ЭЭГ проанализированы у 65 пациентов (48 мальчиков, 17 девочек) с дисфазией развития (моторной или моторно-сенсорной алалией) в возрасте от 3 до 5 лет, в т.ч. 31 — с общим недо-

развитием речи (ОНР) 1-го уровня и 34 — с ОНР 2-го уровня. После обнаружения на ЭЭГ изменений для уточнения их характера 27 из 65 пациентов прошли продолженное исследование ЭЭГ в состоянии бодрствования и сна (видео-ЭЭГ-мониторирование). Субклиническая эпилептиформная активность на ЭЭГ обнаружена у 8 (12,3%) и у всех пациентов носила субклинический характер. Из них у троих детей (4,6%) она проявлялась в виде ДЭРД, у пяти (7,7%) — эпилептиформных разрядов низкого индекса [2]. Эпилептиформная активность чаще обнаруживалась при более выраженном отставании в речевом развитии, соответствующем ОНР 1-го уровня (16,1% случаев), чем при ОНР 2-го уровня (8,8%). Эти данные позволяют уточнить частоту встречаемости эпилептиформной активности у пациентов с дисфазией развития в возрасте 3-4 лет без проявлений аутизма и эпилептических приступов.

При проведении ЭЭГ или ЭЭГ-мониторирования С. Duvelleroy-Hommet с соавт. выявили ДЭРД у 38% из 24 детей с дисфазией развития [10], А. Picard — у 50% из 52 [15], Л. Neuschlova с соавт. — у 39% из 28 пациентов [13], при этом не регистрировались CSWS. Однако из обследованных групп пациентов не исключалось значительное число детей, страдающих

эпилепсией или аутизмом, также имевших выраженное отставание в речевом развитии, что, безусловно, приводило к увеличению частоты обнаружения ДЭРД. Однако R. F. Tuchman, I. Rapin и S. Shinnar [22] выявили эпилептиформную активность у 58% детей с дисфазией и эпилепсией, но только у 9% — с дисфазией без эпилепсии. Появление на ЭЭГ эпилептиформной активности по типу ДЭРД наблюдается, как правило, в возрастном периоде 3-6 лет, что привлекает внимание к уточнению ее возможной взаимосвязи с нарушениями развития, в т.ч. речевого, и согласуется с концепцией Германа Доозе о генетически детерминированном нарушении созревания головного мозга во внутриутробном периоде [9].

Таким образом, для эпилепсии с началом в детском возрасте характерно сочетание с разными формами нарушений нервно-психического развития. Диагностика и лечение в этих случаях должны носить комплексный, междисциплинарный характер. Перспективы изучения коморбидности эпилепсии и нарушений развития, поиска новых подходов к лечению связаны с исследованиями их общих нейробиологических механизмов на разных уровнях: нейрофизиологическом, морфологическом, нейрохимическом, генетическом.

### Литература

1. Белоусова Е. Д., Ермаков А. Ю. Эпилептическая энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью во сне: обзор литературы. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2014; 114 (4-2): 52-58.
2. Заваденко Н. Н., Козлова Е. В., Щедркина И. О., Трепилец В. М., Трепилец С. В., Холин А. А. Нарушения развития речи и эпилептиформная активность на ЭЭГ у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2014; 114 (4-2): 11-17.
3. Заваденко Н. Н. Задержки раннего нервно-психического развития: подходы к диагностике. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015; 60 (5): 6-13.
4. Зенков Л. Р. Непароксизмальные эпилептические расстройства. М. 2007; 278 с.
5. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. М. 2010; 719 с.
6. Мутовин Г. Р., Жилина С. С., Заваденко Н. Н., Беленикин М. С. Признаки и болезни с традиционным и нетрадиционным наследованием. М. 2015; 100 с.
7. Троицкая Л. А. Логопедические нарушения у детей с эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2005; 105 (8): 91-98.
8. Холин А. А. Эпилептический статус в младенческом и раннем детском возрасте. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М. 2010; 48 с.
9. Doose H., Baier W. K. Benign partial epilepsy and related conditions: multifactorial pathogenesis with hereditary impairment of brain maturation. Eur. J. Pediatr. 1989; 149: 152-158.
10. Duvelleroy-Hommet C., Billard C., Lucas B., Gillet P., Barthez M. A., Santini J. J., Degiovanni E., Henry F., De Toffol B., Autret A. Sleep EEG and developmental dysphasia: lack of a consistent relationship with paroxysmal EEG activity during sleep. Neuropediatrics. 1995; 26: 14-18.
11. Fisher R. S., Acevedo C., Arzimanoglou A., Bogacz A., Cross H. et al. A practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia. 2014; 55: 475-482.
12. Guerrini R. Epilepsy in children. Lancet. 2006; 11; 367 (9509): 499-524
13. Neuschlova L., Šterbova K., Žackova J., Komarek V. Epileptiform activity in children with developmental dysphasia: quantification of discharges in overnight sleep video-EEG. Epileptic Disord. 2007; 9: 1: 28-35.
14. Panayiotopoulos C. P. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. London: Springer-Verlag, 2010, 578 p.
15. Picard A., Cheliout-Heraut F., Bouskraoui M., Lemoine M., Lacert P., Delattre J. Sleep EEG and developmental dysphasia. Dev Med Child Neurol. 1998; 40: 595-599.
16. Rudolf G., Valenti M. P., Hirsch E., Szepetowski P. From rolandic epilepsy to continuous spike-and-waves during sleep and Landau-Kleffner syndromes: Insights into possible genetic factors. Epilepsia. 2009; 50 (7): 25-28.
17. Russ S. A., Larson K., Halfon N. A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder. Pediatrics. 2012; 129 (2): 256-264.
18. Saltik S., Uluduz D., Cokar O., Demirbilek V. et al. A clinical and EEG study on idiopathic partial epilepsies with evolution into ESES spectrum disorders. Epilepsia. 2005; 46: 524-533.
19. Scheffer I. Autosomal dominant rolandic epilepsy with speech dyspraxia. Epileptic disorders. 2000; 2 (1): 19-22.
20. Sillanpaa M. Epilepsy in children: prevalence, disability, and handicap. Epilepsia. 1992; 33 (3): 444-449.
21. Tassinari C. A., Cantalupo G., Rios-Pohl L., Giustina E. D., Rubboli G. Encephalopathy with status epilepticus during slow sleep: «the Penelope syndrome». Epilepsia. 2009; 50 (7): 4-8.
22. Tuchman R. F., Rapin I., Shinnar S. Autistic and dysphasic children II: Epilepsy. Pediatrics. 1991; 88: 1219-1225.
23. Wirrell E., Livingston J. H. Epilepsy beginning in middle childhood. In: Childhood Epilepsy: Management from Diagnosis to Remission. Eds. Appleton R., Camfield P. New York. 2011; 29-72.

## References:

1. Belousova E. D., Ermakov A. Yu. *Zhurnal neurologii i psikhatrii im. S. S. Korsakova*. 2014; 114 (4-2): 52-58.
2. Zavadenko N. N., Kozlova E. V., Shchederkina I. O., Trepilets V. M., Trepilets S. V., Kholin A. A. *Zhurnal neurologii i psikhatrii im. S. S. Korsakova*. 2014; 114 (4-2): 11-17.
3. Zavadenko N. N. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2015; 60 (5): 6-13.
4. Zenkov L. R. Non-paroxysmal epileptic disorders. Moscow. 2007; 278 s.
5. Karlov V. A. Epilepsy in children and adult women and men. Guidelines for doctors. Moscow. 2010; 719 s.
6. Mutovin G. R., Zhilina S. S., Zavadenko N. N., Belenikin M. S. Signs and diseases with traditional and non-traditional inheritance. Moscow. 2015; 100 s.
7. Troitskaya L. A. *Zhurnal neurologii i psikhatrii im. S. S. Korsakova*. 2005; 105 (8): 91-98.
8. Kholin A. A. Status epilepticus in infancy and early childhood. Dr. diss. [*Epilepticheskii status v mladencheskom i rannem detskom vozraste. Avtoref. diss. ...dokt. med. nauk (In Russian)*]. Moscow. 2010; 48 s.
9. Doose H., Baier W. K. Benign partial epilepsy and related conditions: multifactorial pathogenesis with hereditary impairment of brain maturation. *Eur. J. Pediatr.* 1989; 149: 152-158.
10. Duvelleroy-Hommet C., Billard C., Lucas B., Gillet P., Barthez M. A., Santini J. J., Degiovanni E., Henry F., De Toffol B., Autret A. Sleep EEG and developmental dysphasia: lack of a consistent relationship with paroxysmal EEG activity during sleep. *Neuropediatrics*. 1995; 26: 14-18.
11. Fisher R. S., Acevedo C., Arzimanoglou A., Bogacz A., Cross H. et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55: 475-482.
12. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet*. 2006; 11; 367 (9509): 499-524
13. Neuschlova L., Šterbova K., Žackova J., Komarek V. Epileptiform activity in children with developmental dysphasia: quantification of discharges in overnight sleep video-EEG. *Epileptic Disord*. 2007; 9: 1: 28-35.
14. Panayiotopoulos C. P. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. London: Springer-Verlag. 2010, 578 p.
15. Picard A., Cheliout-Heraut F., Bouskraoui M., Lemoine M., Lacert P., Delattre J. Sleep EEG and developmental dysphasia. *Dev Med Child Neurol*. 1998; 40: 595-599.
16. Rudolf G., Valenti M. P., Hirsch E., Szepetowski P. From rolandic epilepsy to continuous spike-and-waves during sleep and Landau-Kleffner syndromes: Insights into possible genetic factors. *Epilepsia*. 2009; 50 (7): 25-28.
17. Russ S. A., Larson K., Halfon N. A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder. *Pediatrics*. 2012; 129 (2): 256-264.
18. Saltik S., Uluduz D., Cokar O., Demirbilek V. et al. A clinical and EEG study on idiopathic partial epilepsies with evolution into ESES spectrum disorders. *Epilepsia*. 2005; 46: 524-533.
19. Scheffer I. Autosomal dominant rolandic epilepsy with speech dyspraxia. *Epileptic disorders*. 2000; 2 (1): 19-22.
20. Sillanpaa M. Epilepsy in children: prevalence, disability, and handicap. *Epilepsia*. 1992; 33 (3): 444-449.
21. Tassinari C. A., Cantalupo G., Rios-Pohl L., Giustina E. D., Rubboli G. Encephalopathy with status epilepticus during slow sleep: «the Penelope syndrome». *Epilepsia*. 2009; 50 (7): 4-8.
22. Tuchman R. F., Rapin I., Shinnar S. Autistic and dysphasic children II: Epilepsy. *Pediatrics*. 1991; 88: 1219-1225.
23. Wirrell E., Livingston J. H. Epilepsy beginning in middle childhood. In: *Childhood Epilepsy: Management from Diagnosis to Remission*. Eds. Appleton R., Camfield P. New York. 2011; 29-72.

## Сведения об авторе:

Заваденко Николай Николаевич — д.м.н., невролог, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета Российского Национального исследовательского медицинского Университета им. Пирогова. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. Тел.: +7(495)6950229. E-mail: zavadenko@mail.ru.

## About the author:

Zavadenko Nikolay Nikolaevich — MD, PhD, neurologist, Professor, Head of the Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics Department, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. Tel.: +7(495)6950229. E-mail: zavadenko@mail.ru.