

РУССКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2073-8803 (Print)
ISSN 2412-9178 (Online)

ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

RUSSIAN JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Исходы синдрома Веста

*Сравнительный анализ применения
зонисамида и топирамата
при эпилепсии у детей
в клинической практике*

*Обеспечение пациентов
с эпилепсией бесплатными
лекарственными препаратами*

*Современные нейрогенетические
представления о синдроме MELAS*

Синдром Клифстра и эпилепсия

ТОМ 14

№

4

2 0 1 9



<http://rjdn.abvpress.ru>

«Русский журнал детской неврологии» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор, зарегистрирован в базе данных Scopus, CrossRef, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI).

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ



Е Ж Е К В А Р Т А Л Ъ Н Ы Й Н А У Ч Н О - П Р А К Т И Ч Е С К И Й Р Е Ц Е Н З И Р У Е М Ы Й Ж У Р Н А Л

www.rjcn.ru

Цель журнала – публикация современной информации о проблемах и достижениях в области неврологии детского возраста.

В журнале вы найдете материалы, посвященные современным методам диагностики и лечения широкого спектра заболеваний нервной системы у детей (в том числе современным достижениям в области эпилептологии), оригинальные и обзорные статьи, освещающие особенности классификации, нозологическую специфичность различных форм эпилепсии и терапевтические подходы (антиэпилептическая лекарственная терапия, прехирургическая диагностика и хирургическое лечение эпилепсии), а также описания случаев редких и атипично протекающих неврологических заболеваний.

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

ТОМ 14
№ 4
2 0 1 9

Учредители:
А.С. Петрухин, К.Ю. Мухин

Адрес редакции:
115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Статьи направлять ответственному секретарю О.А. Пылаевой
e-mail: rjcn@epileptologist.ru

Координатор по связям с общественностью, журналист
Е.К. Монсеева

Редактор А.В. Лукина
Корректор Т.Н. Помилуйко
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.С. Останкова, О.В. Гончарук

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Руководитель проекта
А.В. Донских,
+7 (499) 929-96-19,
a.donskih@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий

и массовых коммуникаций
ПИ № ФС 77-22926
от 12 января 2006 г.

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал «Русский журнал детской неврологии» обязательна.

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции.

ISSN 2073-8803 (Print)
ISSN 2412-9178 (Online)

Русский журнал детской неврологии.
2019. Том 14. № 4. 1–56.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2019

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 88083

Отпечатано в типографии ООО «Медиаколор»
Тираж 2000 экз.

www.rjcn.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Петрухин Андрей Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (РНИМУ им. Н.И. Пирогова) Минздрава России, действительный член Международной ассоциации детских неврологов, Европейской академии эпилепсии (EUREPA), Королевского медицинского общества Великобритании (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Мухин Константин Юрьевич, д.м.н., профессор, руководитель Клиники Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки, действительный член и эксперт EUREPA (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Пылаева Ольга Анатольевна, невролог, эпилептолог, ассистент руководителя Клиники Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алиханов Алихан Амруллахович, д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевой диагностики ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России (Москва, Россия)

Белопасов Владимир Викторович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный невролог Южного федерального округа, член научного совета по неврологии РАН и Минздрава России, заведующий кафедрой нервных болезней ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России (Астрахань, Россия)

Белоусова Елена Дмитриевна, д.м.н., профессор, руководитель отдела психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Власов Павел Николаевич, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

Гузева Валентина Ивановна, д.м.н., профессор, член-корреспондент Российской академии естественных наук (РАЕН), главный детский невролог РФ, заведующая кафедрой нервных болезней ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Зыков Валерий Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии детского возраста ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (РМАНПО) Минздрава России (Москва, Россия)

Кравцов Юрий Иванович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАЕН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой неврологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России (Пермь, Россия)

Мальмберг Сергей Александрович, д.м.н., заведующий отделением психоневрологии с центром реабилитации детей с двигательными нарушениями ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница Федерального медико-биологического агентства» (Москва, Россия)

Маслова Ольга Ивановна, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая отделом психоэмоциональной разгрузки, когнитивной поддержки и коррекционно-восстановительной помощи Научно-исследовательского института профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГАНУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва, Россия)

Прусаков Владимир Федорович, д.м.н., профессор, главный внештатный детский невролог Минздрава Республики Татарстан, заведующий кафедрой детской неврологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Казань, Россия)

Рудакова Ирина Геннадьевна, д.м.н., профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», врач высшей категории, заслуженный работник здравоохранения Московской области (Москва, Россия)

Холин Алексей Александрович, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Евтушенко Станислав Константинович, д.м.н., профессор, член Американской академии церебрального паралича, детский невролог, эпилептолог, клинический нейроиммунолог, заведующий кафедрой детской неврологии факультета последилового образования Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (Донецк, Украина)

Калинина Лариса Васильевна, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Карлов Владимир Алексеевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ (Москва, Россия)

Котов Сергей Викторович, д.м.н., профессор, главный невролог Московской области, руководитель отделения неврологии, заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва, Россия)

Федин Анатолий Иванович, д.м.н., профессор, академик РАЕН, первый проректор – проректор по учебной работе и заведующий кафедрой неврологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Драве Шарлотта, психиатр, эпилептолог, президент французской Лиги по борьбе с эпилепсией и член Комиссии по классификации различных видов эпилепсий Международной антиэпилептической лиги (Марсель, Франция)

Дюлак Оливье, профессор, невропедиатр, президент научного совета Французского фонда по исследованию эпилепсии (Париж, Франция)

Хольгхаузен Ханс, доктор медицины, профессор, член научно-экспертного совета Schön Klinik (отделения педиатрии, неврологии, эпилептологии) (Фохтеройд, Германия)

Клюгер Герхард, доктор медицины, профессор Зальцбургского Университета, старший консультант отделения невропедиатрии и неврологической реабилитации центра эпилепсии для детей и подростков Schön Klinik (Фохтеройд, Германия)

“Russian Journal of Child Neurology” is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of leading peer-reviewed scientific periodicals recommended to publish the basic research results of candidate’s and doctor’s theses.

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor; it is registered in the Scopus database, CrossRef, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

RUSSIAN JOURNAL of CHILD NEUROLOGY



QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

www.rjcn.ru

The aim of the journal is to publish up-to-date information on problems and achievements in the field of childhood neurology.

In the journal you will find materials devoted to modern methods of diagnosis and treatment of a wide range of neurological disorders in children (including innovative therapies for epilepsy), original articles and literature reviews describing the classification features, nosologic specificity of multiple types of epilepsy and therapeutic approaches (antiepileptic drug therapy, presurgical diagnosis and surgical treatment of epilepsy), and descriptions of cases of rare and atypical neurological diseases.

FOUNDED IN 2006

VOL. 14
N^o 4
2019

Founders:

A.S. Petrukhin, K.Yu. Mukhin

Editorial Office:

Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, Build. 15, 24 Kashirskoye
Shosse, Moscow, 115478
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Articles should be sent to Secretary
in Charge O.A. Pylaeva
e-mail: rjcn@epileptologist.ru

Coordinator of public relations, journalist
E.K. Moiseeva

Editor A.V. Lukina

Proofreader T.N. Pomiluyko

Designer E.V. Stepanova

Maker-up E.S. Ostankova, O.V. Goncharuk

Subscription & Distribution Service:

I.V. Shurgaeva,
+7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Project Manager

A.V. Donskih,
+7 (499) 929-96-19,
a.donskih@abvpress.ru

The journal was registered at the Federal
Service for Surveillance of Communications,

Information Technologies and Mass
Media (PI No. FS 77-22926 dated
12 January 2006).

If materials are reprinted
in whole or in part, reference must
necessarily be made to the journal
“Russkiy Zhurnal Detskoy
Nevrologii”.

The editorial board is not responsible
for advertising content.

The authors’ point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial
board.

ISSN 2073-8803 (Print)
ISSN 2412-9178 (Online)

Russkiy Zhurnal Detskoy
Nevrologii.
2019. Volume 14. № 4. 1–56.

© PH “ABV-Press”, 2019

Pressa Rossii catalogue index:
88083

Printed at the Mediacolor LLC
2000 copies

www.rjcn.ru

EDITOR-IN-CHIEF

Petrukhin Andrey S., MD, PhD, Professor of Department of Neurology and Neurosurgery of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Full Member of the International Association of Child Neurologists, European Academy of Epilepsy (EUREPA), Royal Medical Society of Great Britain (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Mukhin Konstantin Yu., MD, PhD, Professor, Head of Clinic of Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy, Full Member and Expert of the EUREPA (Moscow, Russia)

SECRETARY IN CHARGE

Pylayeva Olga A., Neurologist, Epileptologist, Assistant to the Head of Clinic of Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Alikhanov Alikhan A., MD, PhD, Professor, Head of Department of Radiologic Diagnostics of the Russian Pediatric Clinical Hospital of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Belopasov Vladimir V., MD, PhD, Professor, Honored Physician of the Russian Federation, Head of the Department of Nervous Diseases of the State Budgetary Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Member of the Scientific Board in Neurology of the Russian Academy of Sciences and Ministry of Health of Russia, Chief Neurologist of the Southern Federal District (Astrakhan, Russia)

Belousova Elena D., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Epileptology and Psychoneurology Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Vlasov Pavel N., MD, PhD, Professor of the Department of Nervous Diseases of the State Budgetary Institution of Higher Education A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dentistry University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Guzeva Valentina I., MD, PhD, Professor, Chief Child Neurologist of the Russian Federation, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of the Department of Nervous Diseases of the State Budgetary Institution of Higher Education St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia)

Zykov Valeriy P., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Childhood Neurology of the State Budgetary Institution of Post-Graduate Education Russian Medical Academy of Post-Graduate Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kravtsov Yury I., MD, PhD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Neurology of the Pediatric Faculty of Acad. E.A. Wagner Perm State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia (Perm, Russia)

Malmberg Sergey A., MD, PhD, Head of the Department of Psychic Neurology with the Center for Rehabilitation of Children with Motor Disorders of the Health Care Institution Central Pediatric Clinical Hospital of the Federal Medical and Biological Agency (Moscow, Russia)

Maslova Olga I., MD, PhD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Psychic and Emotional Relaxation, Cognitive Support, and Correction and Restoration Aid of the Research Institute of Preventive Pediatrics and Restorative Treatment of the National Medical Research Center of Children's Health (Moscow, Russia)

Prusakov Vladimir F., MD, PhD, Chief External Child Neurologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Head of the Department of child neurology of the State Budgetary Institution of Post-Graduate Education "Kazan State Medical Academy" of the Ministry of Health of Russia (Kazan, Russia)

Rudakova Irina G., MD, PhD, Professor of the Department of Neurology of the Faculty of Physicians' Advanced Training of the State Budgetary Institution of Medical Education M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute, High Level Certificate Physician, Honored Health Care Professional of Moscow Region (Moscow, Russia)

Kholin Alexey A., MD, PhD, Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics of the Pediatric Faculty of the State Budgetary Institution of Higher Education N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Evtushenko Stanislav K., MD, PhD, Professor, Member of American Academy for Cerebral Palsy, Child Neurologist, Epileptologist, Clinical Neuroimmunologist, Head of the Department of Child Neurology of the Postgraduate Education Faculty of M. Gor'kiy Donetsk National Medical University (Donetsk, Ukraine)

Kalinina Larisa V., MD, PhD, Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics of the Pediatric Faculty of the State Budgetary Institution of Higher Education N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Karlov Vladimir A., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery of the Therapeutic Faculty of the State Institution of Higher Education A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dentistry University of the Ministry of Health of Russia, Honored Scientist of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Kotov Sergey V., MD, PhD, Professor, Chief Neurologist of the Moscow Region, Head of the Department of Neurology of the Faculty of Physicians' Advanced Training of the State Budgetary Institution of Medical Education M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute (Moscow, Russia)

Fedin Anatoly I., MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, First Vice-Rector – Vice-Rector for academic work, and Head of the Department of Neurology of the Faculty of Post-Graduate Education of the State Budgetary Institution of Higher Education N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

FOREIGN EDITORS

Dravet Charlotte, Psychiatrist, Epileptologist, President of the French League Against Epilepsy and Member of the Committee for Classification of Various Types of Epilepsy of International League Against Epilepsy (Marseilles, France)

Dulac Oliver, Professor, Neuropediatrician, President of the Scientific Council of the French Foundation for Epilepsy Research (Paris, France)

Holthausen Hans, MD, Professor, Member Scientific Board of Schön Klinik (Pediatrician, Neuropediatrics, Epileptology) (Vogtareuth, Germany)

Kluger Gerhard, MD, Professor of University of Salzburg, senior consultant of Neuropediatrics and Neurological Rehabilitation of the Epilepsy Center for Children and Adolescents Schön Klinik (Vogtareuth, Germany)

Г А З Е Т Ы

Онкология Сегодня
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

Урология сегодня
специализированное издание для урологов

СОВРЕМЕННАЯ
КАРДИОЛОГИЯ
www.cardio.expert

**НЕВРОЛОГИЯ
СЕГОДНЯ** | СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ НЕВРОЛОГОВ

**ПЕДИАТРИЯ
СЕГОДНЯ** | СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

**Акушерство
и гинекология** сегодня
www.abvpress.ru

Ж У Р Н А Л Ы

Scopus **ОНКОУРОЛОГИЯ**
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus **Опухоли ГОЛОВЫ
и ШЕИ**
ежеквартальный
научно-практический
рецензируемый
журнал

**Тазовая хирургия
и онкология**
ИЗДАНИЕ
для специалистов в области
диагностики и лечения
онкологического рака

Scopus **ОНКО
ГЕМАТОЛОГИЯ**
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
КЛИНИЦИСТ

УСПЕХИ
МОЛЕКУЛЯРНОЙ
ОНКОЛОГИИ | Онлайн-версия журнала
доступна по адресу:
<http://jmo.abvpress.ru/jour>

Scopus **АНДРОЛОГИЯ
И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ**
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus **РУССКИЙ
ЖУРНАЛ
ДЕТСКОЙ
НЕВРОЛОГИИ**

**ОНКО
ПАТОЛОГИЯ**
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

НЕЙРОХИРУРГИЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

О П У Х О Л И
**ЖЕНСКОЙ
РЕПРОДУКТИВНОЙ
СИСТЕМЫ**
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus **Нервно-мышечные
БОЛЕЗНИ** | ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**МЕДИЦИНСКИЙ
ТУРИЗМ**
ЖУРНАЛ О ДОСТИЖЕНИЯХ МИРОВОЙ МЕДИЦИНЫ
И ЛОГИСТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ

**Российский
Биотерапевтический
Журнал** Rossiysky Bioterapevtichesky Zhurnal
ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Т. М. Прыгунова

Исходы синдрома Веста: обзор литературы и собственные данные 8

О. А. Рахманина, Е. В. Левитина, Е. Б. Храмова, О. Л. Кельн, В. А. Змановская

**Сравнительный анализ применения зонисаида и топирамата при эпилепсии у детей
в реальной клинической практике: результаты ретроспективного исследования
и клинические примеры 17**

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

А. В. Шаталин, Е. В. Мухина, А. С. Котов, М. Г. Амирханян

**Современные нейрогенетические представления о синдроме MELAS. Описание
клинических случаев (лекция) 26**

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Р. Г. Гамирова, Н. Г. Люкшина, Р. Р. Гамирова, М. Е. Фарносова

Синдром Клифстра и эпилепсия 32

К. Д. Яковлева, О. В. Алексеева, Н. А. Шнайдер, Д. Р. Сидоренко, Д. В. Дмитренко

**Коморбидность фетального алкогольного синдрома и синдром смешанного
апноэ/гипопноэ сна у 7-летней девочки (клинический случай) 38**

ПРАВОВЫЕ ВОПРОСЫ

А. П. Герцен, В. В. Румянцев, А. А. Искандерова, А. А. Бакитова

Обеспечение пациентов с эпилепсией бесплатными лекарственными препаратами 43

CONTENTS

ORIGINAL REPORTS

- T. M. Prygunova*
Outcomes of West syndrome: literature review and own data 8
- O.A. Rakhmanina, E.V. Levitina, E.B. Khramova, O.L. Keln, V.A. Zmanovskaya*
Comparative analysis of zonisamide and topiramate use in treatment of pediatric epilepsy in real clinical practice: the results of a retrospective study and related clinical cases. 17

REVIEWS AND LECTURES

- A.V. Shatalin, E.V. Mukhina, A.S. Kotov, M.G. Amirkhanyan*
Modern neurogenetic representations of MELAS syndrome. Clinical cases (the lecture) 26

CLINICAL CASE

- R.G. Gamirova, N.G. Lyukshina, R.R. Gamirova, M.E. Farnosova*
Kleefstra syndrome and epilepsy 32
- K.D. Yakovleva, O.V. Alekseeva, N.A. Shnayder, D.R. Sidorenko, D.V. Dmitrenko*
The comorbidity of fetal alcohol syndrome and sleep apnea/hypopnea syndrome in a 7-year-old girl (a clinical case). 38

LEGAL ISSUES

- A.P. Gertsen, V.V. Rumyantsev, A.A. Iskanderova, A.A. Bakitova*
Provision of free medicines to patients with epilepsy 43

Исходы синдрома Веста: обзор литературы и собственные данные

Т.М. Прыгунова

Неврологическое отделение для детей с поражением центральной нервной системы и нарушением психики ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница»; Россия, 603136 Нижний Новгород, ул. Ванеева, 211

Контакты: Татьяна Михайловна Прыгунова p-tanchita@yandex.ru

Статья посвящена лечению и прогнозированию исходов синдрома Веста. На основании анализа данных литературы и собственных данных выполнены оценка эффективности лечения и попытка прогнозирования исходов заболевания с учетом анамнеза, семиологии приступов и возможностей терапии. Изложена ступенчатая схема лечения синдрома Веста и оценены результаты применения различных препаратов, включая вальпроат, вигабатрин*, леветирацетам, фенобарбитал, клоназепам и топирамат. Отдельное внимание уделено роли гормонотерапии, продемонстрирована ее высокая эффективность. Выделены наиболее значимые прогностические критерии исхода данной патологии. На основании данных литературы и собственных данных установлено, что предикторами неблагоприятного исхода синдрома Веста являются симптоматические формы заболевания (структурная, генетическая, инфекционная), признаки нарушения нервно-психического развития до дебюта спазмов, возраст дебюта спазмов >8 мес, наличие других приступов кроме эпилептических спазмов, необходимость политерапии антиэпилептическими препаратами. Патология беременности, период адаптации, неонатальные судороги, стартовая терапия и ответ на нее не всегда имеют значение при прогнозировании ремиссии.

Ключевые слова: синдром Веста, ремиссия, психоречевое развитие, прогнозирование исхода, гормонотерапия, антиэпилептические препараты, предикторы исхода

Для цитирования: Прыгунова Т.М. Исходы синдрома Веста: обзор литературы и собственные данные. Русский журнал детской неврологии 2019;14(4):8–16.

DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-4-8-16



OUTCOMES OF WEST SYNDROME: LITERATURE REVIEW AND OWN DATA

T.M. Prygunova

Neurological Department for Children with Disorders of the Central Nervous System and Mental Disorders of the Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital; 211 Vaneeva St., Nizhny Novgorod 603136, Russia

The article is devoted to the treatment and prediction of outcomes of West syndrome. The analysis of literary and own data was carried out. Was estimated the effectiveness of treatment and predicted the outcomes of the disease by data of anamnesis, seizures and the possibilities of therapy. The article presents a stepwise scheme for the treatment of West syndrome and evaluates the results of the application of various drugs, including valproic acid, vigabatrin*, levetiracetam, phenobarbital, clonazepam and topiramate. Special attention is paid to the role of hormone therapy, demonstrated its high efficiency. The most significant prognostic criteria for the outcome of this disease are identified. These criteria are based on literature and our own data. Predictors of an adverse outcome of West syndrome include: symptomatic forms of disease (structural, genetic, infectious), impaired neuropsychological development before onset of epileptic spasms, age of spasms onset more than 8 months, the presence of other seizures types in addition to epileptic spasms, the need for polytherapy of antiepileptic drugs. The pathology of pregnancy, the period of adaptation, neonatal seizures, starting therapy and the response to it are not always important in predicting remission.

Key words: West syndrome, remission, mental development, prognosis of outcome, hormone therapy, antiepileptic drugs, predictors of outcome

For citation: Prygunova T.M. Outcomes of West syndrome: literature review and own data. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2019;14(4):8–16. (In Russ.).

Введение

Синдром Веста — младенческая эпилептическая энцефалопатия, характеризующаяся триадой симптомов: инфантильными спазмами, изменениями на

электроэнцефалограмме (ЭЭГ) в виде гипсаритмии и задержкой психомоторного развития [2, 9]. Данный диагноз может быть также установлен при наличии 2 признаков из 3 перечисленных [2]. Заболеваемость

*Препарат не зарегистрирован в РФ.

*The drug is not registered in the Russian Federation.

составляет около 2–3 случаев на 10 000 живорожденных и преобладает у детей первых 6 мес жизни [22, 32]. Целью терапии служат купирование приступов, блокирование интериктальной эпилептиформной активности и улучшение психического развития ребенка [8, 16]. В лечении синдрома Веста используют медикаментозную терапию, кетогенную диету и хирургическое вмешательство [12, 14, 17, 31]. Несмотря на большой мировой опыт лечения, не существует единого подхода к выбору препарата 1-й линии, доз назначаемых средств и продолжительности терапии [24, 30]. Исходы у детей с синдромом Веста различны и зависят от множества факторов [21, 27].

При анализе опубликованных результатов исследований можно выделить прогностически значимые факторы исхода синдрома Веста. В первую очередь это этиологические факторы. Наиболее распространенными причинами синдрома Веста служат перинатальные поражения нервной системы и церебральные мальформации. Туберозный склероз выявляют в 6–8 % случаев. Особое место в этиологической структуре занимают генетические формы синдрома [7, 13, 15, 20, 28, 33].

Большое значение при прогнозировании исхода заболевания имеют возраст дебюта и наличие неврологического дефицита до появления спазмов [1, 7, 10, 28, 29, 33]. Немалое количество работ посвящено изучению прогностической роли типа спазмов, а также приступов, возникающих до или после дебюта спазмов [7, 10, 23, 28, 33]. Появление гипсаритмии и ее большая продолжительность также являются крайне неблагоприятными факторами при определении прогноза синдрома Веста [1, 15, 19, 23, 25, 26]. Наиболее значимым прогностическим критерием является своевременность и эффективность лечения: выбор препарата 1-й линии, ответ на начало терапии, а также продолжительность периода от установления диагноза до начала терапии [3, 4, 5, 11, 18, 20, 28, 33].

Наиболее крупным исследованием синдрома Веста служит работа R.S. Riikonen (2001), в которой проводилось динамическое наблюдение за группой из 214 детей в течение 20–35 лет или до летального исхода [29]. Автором был описан ряд критериев, которые можно считать прогностически благоприятными: криптогенная этиология, возраст начала заболевания ≥ 4 мес, отсутствие атипичных и фокальных приступов, отсутствие асимметричных изменений на ЭЭГ, раннее начало лечения, ранний и стойкий ответ на терапию. Вместе с тем исследование показало, что благоприятный исход может быть достигнут не только при криптогенной форме заболевания, а о прогнозе можно говорить уже при первом клиническом осмотре пациента [21, 28].

Цель исследования — выявление прогностических критериев исхода синдрома Веста с учетом анамнеза, семиологии приступов и возможностей терапии.

Материалы и методы

Материалом исследования служили данные ка-тамнеза (частично данные историй болезни) 82 детей, проходивших обследование и лечение на базе ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница» в период с 2000 по 2018 г. Возраст детей варьировал от 6 мес до 16,5 года. Соотношение пациентов мужского и женского пола составило 52:30. В 74 % случаев выявлена симптоматическая форма заболевания (структурная, генетическая, инфекционная), в 24 % случаев этиология не установлена (по предыдущей классификации — идиопатические формы) (рис. 1).

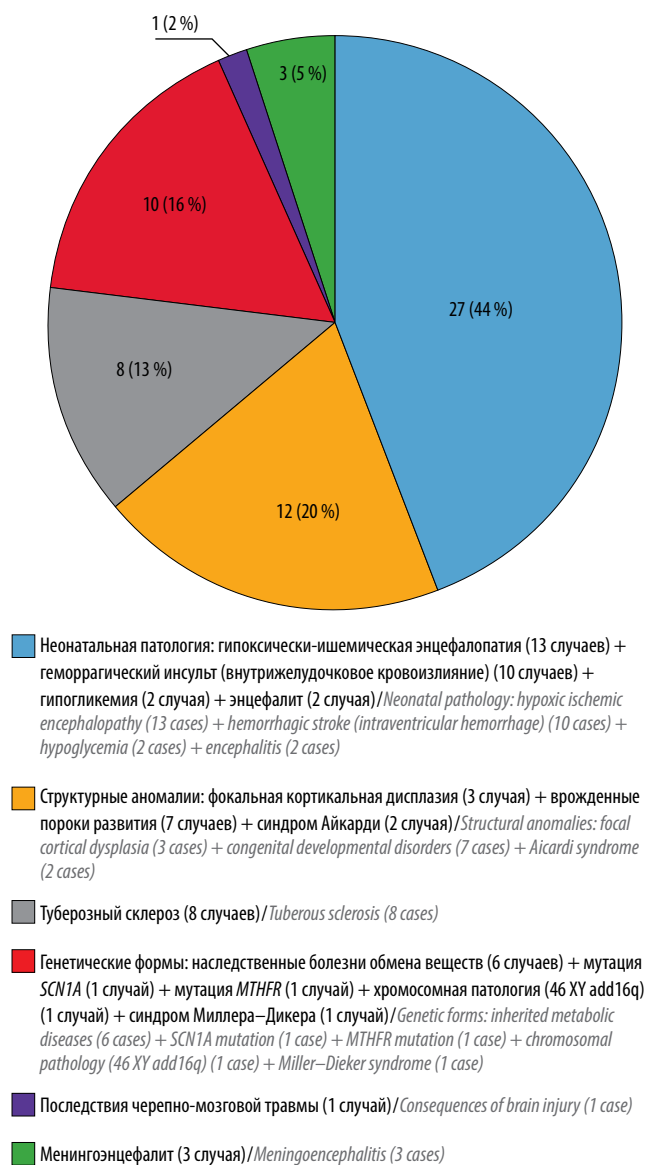


Рис. 1. Симптоматические формы синдрома Веста
Fig. 1. Symptomatic forms of West syndrome

При оценке акушерского анамнеза патология беременности выявлена у 87 % детей, патология родов – у 28 %, наличие неонатальных судорог – у 29 % (из них 50 % получали антиэпилептические препараты (АЭП)). У 28 % пациентов оценка по шкале Апгар при рождении не превышала 6 баллов. До дебюта инфантильных спазмов у 44 % детей развитие соответствовало возрастной норме, 51 % не имели очаговой неврологической патологии. По данным катамнеза выявлено, что у 32 % детей регистрировались какие-либо приступы до дебюта эпилептических спазмов, 26 % получали АЭП до дебюта спазмов.

Проведена оценка возраста дебюта спазмов (рис. 2) и их характеристик с подсчетом количества спазмов за сутки (рис. 3). Отмечено значительное преобладание флексорных (78 %) серийных (90 %) симметричных (67 %) спазмов. На ЭЭГ в 66 % случаев регистрировали гипсаритмию (у 13 % детей нет данных) и в 13 % – феномен «вспышка–супрессия». У 90 % детей отмечен регресс развития в дебюте спазмов. В 77 % случаев спазмы были не единственным типом приступов. Преимущественно регистрировались фокальные (25 %) и билатеральные тонико-клонические приступы (10 %);

в 65 % случаев приступы носили полиморфный характер. Подробная характеристика исследуемой группы представлена в табл. 1.

Одним из анализируемых параметров были структурные изменения головного мозга. На рис. 4 показано распределение детей по этому критерию. Отмечено, что лишь у 9 % пациентов по данным нейровизуализации патологии выявлено не было.

При оценке своевременности начала терапии выявлено, что большинству детей медикаментозное лечение назначали спустя 2–4 нед с момента дебюта спазмов, при этом часть детей уже получали АЭП в связи с эпилептическими приступами другого характера, возникшими до дебюта спазмов (рис. 5). В качестве терапии 1-й линии применяли преимущественно вальпроат (73 %), в 4 % случаев – фенобарбитал, который назначали еще в неонатальном периоде. У 11 % пациентов в качестве стартовой терапии назначали леветирацетам. Также в редких случаях лечение начинали с приема клоназепама (2 % случаев, данные 2001 г.), карбамазепина (1 %) и топирамата (2 %). Вигабатрин в монотерапии как препарат 1-й линии применяли в 5 % случаев. Комбинированную терапию

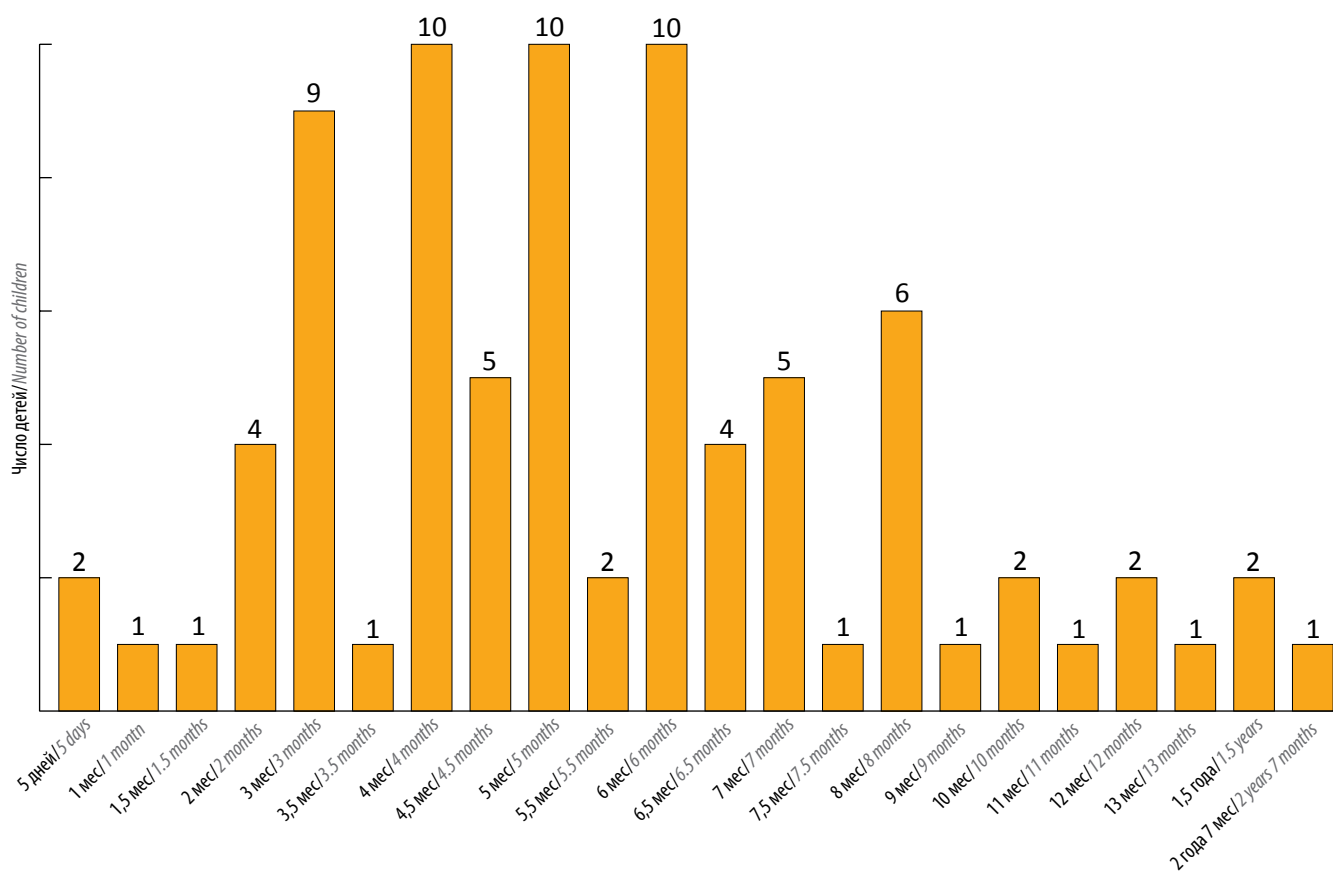


Рис. 2. Возраст дебюта спазмов

Fig. 2. Age of onset of spasms

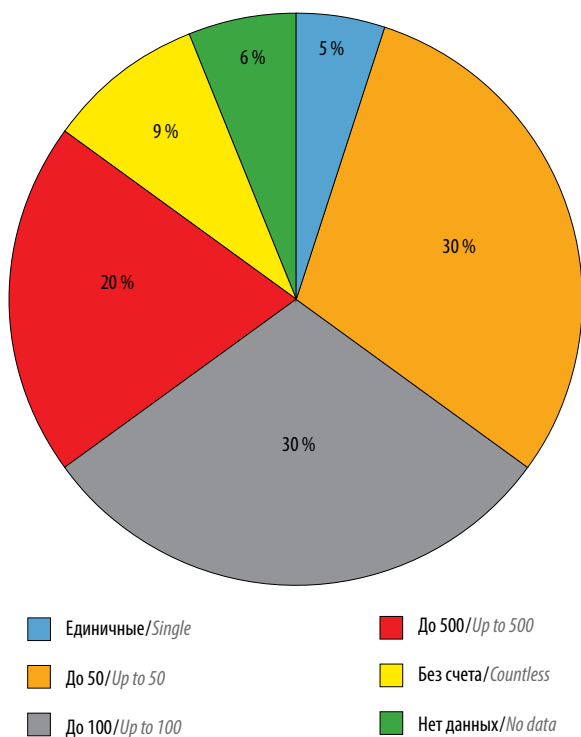


Рис. 3. Количество спазмов в сутки

Fig. 3. Number of spasms per day

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Characteristics of the patients

Показатель Characteristic	Симптоматическая форма заболевания (n = 61) Symptomatic disease (n = 61)	Этиология заболевания неизвестна (n = 21) Disease of unknown etiology (n = 21)
Патология беременности, % Pregnancy pathology, %	84	81
Преждевременные роды*, % Premature birth*, %	36	5
Оценка по шкале Апгар ≤6 баллов**, % Apgar score ≤6**, %	33	10
Неонатальные судороги***, % Neonatal seizures***, %	34	10
Наличие других типов приступов до дебюта спазмов, % Presence of other types of seizures prior to onset of spasms, %	31	33
Наличие эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме до дебюта спазмов, % Presence of epileptiform activity on the encephalogram prior to onset of spasms, %	16	5
Нормальное нервно-психическое развитие до дебюта спазмов*, % Normal motor and mental development prior to onset of spasms*, %	33	76
Очаговая патология до дебюта спазмов***, % Local pathology prior to onset of spasms***, %	56	24
Максимальный период от установления диагноза до начала лечения, мес Maximal time from diagnosis to start of treatment, months	54	15

в результате присоединения препаратов 1-й линии получали 27 % детей.

При лечении синдрома Веста часто применяют гормональную терапию. В данном исследовании только 32 % детей не получали гормональных препаратов, 54 % пациентов получили курс дексаметазона внутримышечно, 7 % — синактен депо внутримышечно, 5 % — кортеф *per os*, 2 % — преднизолон *per os*.

У 76 % детей к лечению были добавлены препараты 2-й линии, у 52 % — 3-й линии терапии, а дальнейшая коррекция комбинации АЭП потребовалась у 44 % пациентов. Повторные курсы гормональной терапии были проведены в 26 % случаев.

Результаты

В результате проводимой терапии достичь ремиссии с купированием всех видов приступов удалось в 30 % случаев. Спазмы были полностью купированы у 54 % пациентов (с сохранением других видов приступов). У пациентов с симптоматическими формами синдрома Веста частота купирования спазмов составила 48 %, частота достижения ремиссии — 21 %; у пациентов с неизвестной этиологией заболевания — 71 и 57 % соответственно.

В результате терапии 1-й линии с применением препаратов вальпроевой кислоты в монотерапии стойкий эффект получен у 9 % пациентов. В результате

Окончание табл. 1

End of table 1

Показатель Characteristic	Симптоматическая форма заболевания (n = 61) Symptomatic disease (n = 61)	Этиология заболевания неизвестна (n = 21) Disease of unknown etiology (n = 21)
Прием антиэпилептических препаратов до дебюта спазмов**, % Introduction of antiepileptic drugs prior to onset of spasms**, %	30	10
Флексорные спазмы, % Flexor spasms, %	79	76
Гипсаритмия на электроэнцефалограмме***, % Hypsarrhythmia on encephalogram***, %	61	24
Фокальная эпилептиформная активность, % Focal epileptiform activity, %	23	14

*p < 0,001.

**p < 0,05.

***p < 0,01.

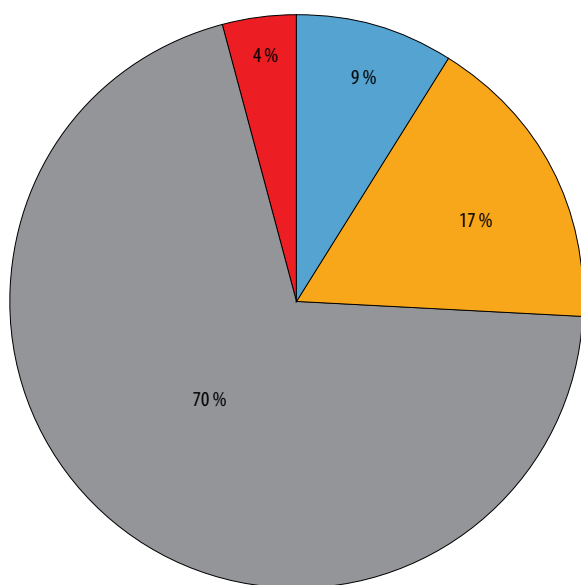


Рис. 4. Изменения на магнитно-резонансной томограмме головного мозга
Fig. 4. Changes in the magnetic resonance image of the brain

присоединения к АЭП глюкокортикостероидов удалось достичь ремиссии спазмов у 18 % детей. У 65 % пациентов эффект носил временный характер. У 12 % детей применение гормональных препаратов не дало положительного результата. Большая эффективность гормональной терапии выявлена в группе пациентов с симптоматической формой синдрома Веста, где применение гормональной терапии привело к купированию спазмов

в 38 % случаев, и в группе пациентов с неизвестной этиологией заболевания, где положительный эффект достигнут в 29 % случаев.

Длительная ремиссия была достигнута и сохранялась на фоне монотерапии в 28 % случаев, при лечении 2 препаратами – в 52 %, при применении 3 препаратов – в 12 %. Отменить АЭП удалось у 2 (8 %) детей.

Гипсаритмия в процессе роста ребенка и коррекции терапии претерпевала изменения в мультирегиональную (27 % случаев), региональную (38 %) и диффузную эпилептиформную активность (15 %). У 10 % пациентов гипсаритмия сохраняется в динамике, у 6 % эпилептиформная активность не регистрируется, у 4 % детей нет данных об изменениях на ЭЭГ. У 13 % детей регистрировалось периодическое региональное замедление. При этом на разных возрастных этапах у одного и того же ребенка могла регистрироваться эпилептиформная активность различных видов (диффузная и региональная, с периодическим региональным замедлением или без него).

Компенсированное моторное развитие было отмечено достоверно чаще у детей с неизвестной этиологией заболевания (67 %) в сравнении с симптоматическими формами синдрома Веста (31 %, p < 0,01). При оценке компенсации психического развития достоверных различий в группах не получено, хотя частота была выше у детей с неизвестной этиологией заболевания (14 %), чем при его симптоматических формах (2 %). При этом достоверно чаще у детей с неизвестной этиологией заболевания формировались аутистикоподобный синдром (43 % против 15 % при симптоматических формах, p < 0,05) и переход в синдром Леннокса–Гастро (19 и 2 % соответственно, хотя достоверных различий по данному

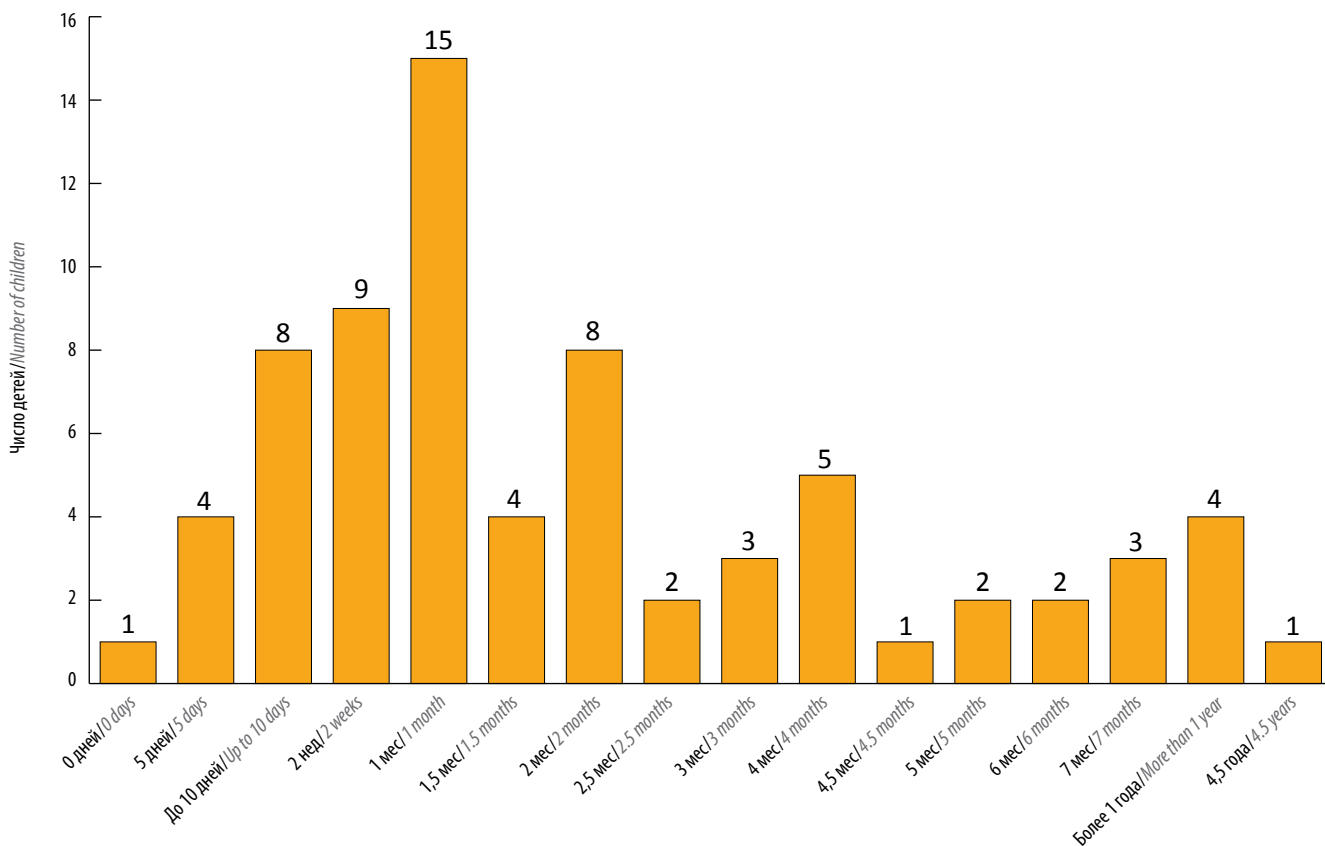


Рис. 5. Время от дебюта спазмов до начала терапии
Fig. 5. Time from onset of spasms to start of therapy

параметру не получено). Достоверно реже неврологический дефицит отмечали у детей с неизвестной этиологией заболевания – 57 % детей без очаговой патологии в сравнении с 10 % в группе с симптоматической формой синдрома Веста ($p < 0,001$).

В табл. 2 представлена зависимость частоты достижения ремиссии от различных факторов. В табл. 3 представлены данные о частоте двигательных и когнитивных нарушений в зависимости от достижения ремиссии.

Таблица 2. Частота достижения ремиссии в зависимости от различных факторов, %
Table 2. Remission rate depending on various factors, %

Показатель Characteristic	Ремиссия достигнута Remission achieved	Ремиссия не достигнута Remission not achieved
Патология беременности Pregnancy pathology	28	43
Патология родов Delivery pathology	26	29
Неонатальные судороги Neonatal seizures	21	36
Оценка по шкале Апгар ≤ 6 баллов Apgar score ≤ 6	26	31
Наличие других типов приступов до дебюта спазмов Presence of other seizure types prior to onset of spasms	27	33
Нормальное нервно-психическое развитие до дебюта спазмов* Normal motor and mental development prior to onset of spasms*	44	20

Окончание табл. 2

End of table 2

Показатель Characteristic	Ремиссия достигнута Remission achieved	Ремиссия не достигнута Remission not achieved
Очаговая патология до дебюта спазмов Local pathology prior to onset of spasms	28	33
Прием антиэпилептических препаратов до дебюта спазмов Introduction of antiepileptic drugs prior to onset of spasms	30	31
Симметричные спазмы Symmetrical spasms	33	26
Менее 100 спазмов в сутки Less than 100 spasms per day	33	26
Дебют спазмов до 4 мес Onset of spasms prior to 4 months of age	24	33
Дебют спазмов в 4–8 мес Onset of spasms at 4–8 months of age	38	17
Дебют спазмов после 8 мес* Onset of spasms after 8 months of age*	10	33
Начало лечения в течение 1 мес с момента дебюта спазмов Start of treatment in the 1 month after onset of spasms	39 (из них 14 % с компенсированным психоречевым и моторным развитием) 39 (among them 14 % with compensated mental, verbal and motor development)	27 (нет детей с компенсированным психоречевым и моторным развитием) 27 (no children with compensated mental, verbal and motor development)
Патология зрения** Vision pathology**	17	45
Патология слуха*** Hearing pathology***	0	64
Изменения на магнитно-резонансной томограмме Changes on the magnetic resonance images	28 (диффузные 24 %, локальные 43 %) 28 (diffuse 24 %, local 43 %)	57
Гипсаритмия на электроэнцефалограмме Hypsarrhythmia on encephalogram	30	35
Применение гормонотерапии Use of hormone therapy	28 (синактен депо 12 %, дексазон 82 %, кортеф 6 %) 28 (synacthen depot 12 %, dexasone 82 %, cortef 6 %)	38 (синактен депо 9 %, дексазон 73 %, кортеф 11 %, преднизолон 7 %) 38 (synacthen depot 9 %, dexasone 73 %, cortef 11 %, prednisolone 7 %)
Эффект от стартовой терапии препаратами вальпроевой кислоты Effect from starting therapy with valproic acid drugs	8 (при этом спазмы купированы в 18 % случаев) 8 (spasms stopped in 18 % of cases)	—
Стартовая терапия вигабатрином Starting therapy with vigabatrin	25 (при этом спазмы купированы в 25 % случаев) 25 (spasms stopped in 25 % of cases)	—
Присоединение других типов приступов* Addition of other types of seizures*	24	55
Политерапия** Polytherapy**	11	40

* $p < 0,05$.

** $p < 0,01$.

*** $p < 0,001$.

Таблица 3. Частота двигательных и когнитивных нарушений в зависимости от достижения ремиссии, %

Table 3. Rate of motor and cognitive disorders depending on achievement of remission, %

Показатель Characteristic	Ремиссия достигнута Remission is achieved	Ремиссия не достигнута Remission is not achieved
Компенсированное моторное развитие* Compensated motor development*	72	27
Компенсированное психическое развитие Compensated mental development	12	2
Отсутствие речи* Absence of speech*	16	79
Аутистический синдром Autism-like syndrome	20	23
Синдром Леннокса–Гастро Lennox – Gastaut syndrome	4	7

* $p < 0,001$.

Обсуждение

Согласно полученным результатам частота достижения ремиссии была ниже при симптоматических формах синдрома Веста, что коррелирует с данными зарубежных исследований [1, 7, 15, 20, 29].

У детей с симптоматической формой синдрома Веста в анамнезе чаще встречается указание на преждевременные роды, неонатальные судороги, наличие очаговой патологии до дебюта спазмов, регистрацию гипсаритмии и прием АЭП до дебюта спазмов.

Симптоматическая форма синдрома Веста в сравнении с формой с неизвестным этиологическим фактором является прогностически менее благоприятной, поскольку при ней реже достигается ремиссия и чаще отмечаются нарушения психомоторного развития, что сопоставимо с данными D. Nikolić и соавт. (2012) [23]. M. Djugić и соавт. (2014) также отмечают хорошую компенсацию психического развития у детей

при идиопатической форме заболевания [6]. Достижение ремиссии повышает вероятность компенсации моторного и психоречевого развития, но не оказывает положительного влияния на частоту формирования аутистического синдрома и синдрома Леннокса–Гастро.

При сравнительном анализе результатов лечения установлено, что на фоне гормональной терапии пациенты чаще достигали ремиссии, чем без нее, а прием вигабатрина не всегда приводил к достижению ремиссии. Подобные данные получены В.Р. Mohamed и соавт. (2011), которые показали преимущество терапии глюкокортикостероидами перед вигабатрином в лечении спазмов при неустановленной этиологии, в то время как при симптоматической форме синдрома Веста четкого преимущества в выборе того или иного препарата выявлено не было [20].

Гипсаритмия чаще регистрировалась при симптоматических формах заболевания, что коррелирует с данными Z.R. Primes и соавт. (2006) [25].

Частота развития других приступов после дебюта спазмов была выше при симптоматической форме синдрома Веста, причем в ≥ 50 % случаев происходила трансформация в фокальные и мультифокальные формы эпилепсии. Полученные данные подтверждают результаты проведенных ранее исследований [11, 25].

Заключение

На основании полученных данных можно выделить следующие предикторы неблагоприятного исхода синдрома Веста: симптоматические формы заболевания (структурная, генетическая, инфекционная), нарушение нервно-психического развития до дебюта спазмов, возраст дебюта спазмов > 8 мес, наличие других приступов кроме эпилептических спазмов, необходимость политерапии. Патология беременности, период адаптации, неонатальные судороги, стартовая терапия и ответ на нее не всегда имеют значение при прогнозировании ремиссии. Необходимо проведение дальнейших исследований, которые помогут оптимизировать тактику лечения, определить необходимые сроки динамического наблюдения и позволят прогнозировать исход уже при первичной консультации ребенка.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Краева Л.С., Алифинова В.М., Гребенюк О.В. Синдром Веста: этиология, лечение, отдаленные исходы. Бюллетень сибирской медицины 2009;4(2):137–40. [Kraeva L.S., Alifirova V.M., Grebenyuk O.V. West syndrome: etiology, management, long-term outcomes. Bulletin sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine 2009;4(2):137–40. (In Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2009-4(2)-137-141.
2. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис Лтд, 2011. С. 95–156. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Kholin A.A. Epileptic encephalopathies and similar syndromes in children. Moscow: ArtServis Ltd, 2011. Pp. 95–156. (In Russ.)].

3. Appleton R.E. The treatment of infantile spasms by paediatric neurologists in the UK and Ireland. *Dev Med Child Neurol* 1996;38(3):278–9. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1996.tb15091.x.
4. Auvichayapat N., Tassniyom S., Treerotrphon S., Auvichayapat P. Treatment of infantile spasms with sodium valproate followed by benzodiazepines. *J Med Assoc Thai* 2007;90(9):1809–14.
5. Auvin S., Hartman A.L., Desnoux B. et al. Diagnosis delay in West syndrome: misdiagnosis and consequences. *Eur J Pediatr* 2012;171(11):1695–701. DOI: 10.1007/s00431-012-1813-6.
6. Djuric M., Kravljanc R., Tadic B. et al. Long-term outcome in children with infantile spasms treated with vigabatrin: a cohort of 180 patients. *Epilepsia* 2014;55(12):1918–25.
7. Dulac O., Plouin P., Jambaqué I. Predicting favorable outcome in idiopathic West syndrome. *Epilepsia* 1993;34(4):747–56.
8. Dulac O., Tuxhorn I. Infantile spasms and West syndrome. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 3rd edn. Eds.: J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet et al. London: John Libbey, 2002. Pp. 47–63.
9. Fois A. Infantile spasms: review of the literature and personal experience. *Ital J Pediatr* 2010;36:15. DOI: 10.1186/1824-7288-36-15.
10. Güveli B.T., Çokar Ö., Dörtcan N. et al. Long-term outcomes in patients with West syndrome: an outpatient clinical study. *Seizure* 2015;25:68–71. DOI: 10.1016/j.seizure.2015.01.001.
11. Hamano S., Yoshinari S., Higurashi N. et al. Developmental outcomes of cryptogenic West syndrome. *J Pediatr* 2007;150(3):295–9. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.12.004.
12. Hancock E.C., Osborne J.P., Edwards S.W. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD001770.
13. Iype M., Saradakutty G., Kunju P.A., Mohan D. et al. Infantile spasms: A prognostic evaluation. *Ann Indian Acad Neurol* 2016;19(2):228–35. DOI: 10.4103/0972-2327.173314.
14. Jonas R., Asarnow R.F., LoPresti C. et al. Surgery for symptomatic infant-onset epileptic encephalopathy with and without infantile spasms. *Neurology* 2005;64(4):746–50. DOI: 10.1212/01.WNL.0000151970.29205.70.
15. Karvelas G., Lortie A., Scantlebury M.H. et al. A retrospective study on aetiology based outcome of infantile spasms. *Seizure* 2009;18(3):197–201.
16. Kivity S., Lerman P., Ariel R. Long-term cognitive outcomes of a cohort of children with cryptogenic infantile spasms treated with high-dose adrenocorticotropic hormone. *Epilepsia* 2004;45(3):255–62. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2004.30503.x.
17. Mackay M.T., Weiss S.K., Adams-Webber T. et al. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology* 2004;62(10):1668–81. DOI: 10.1212/01.wnl.0000127773.72699.c8.
18. Maheshwari N., Zaiwalla Z., McShane M.A. Management of infantile spasms in a regional centre before and after the United Kingdom infantile spasms study (UKISS). *Arch Dis Child* 2008;93(5):448. DOI: 10.1136/adc.2008.137125.
19. Millichap J.G. Visual Function in West Syndrome. *Pediatric Neurology Briefs* 2004;18(7):55.
20. Mohamed B.P., Scott R.C., Desai N. et al. Seizure outcome in infantile spasms – A retrospective study. *Epilepsia* 2011;52:746–52.
21. Nabbout R., Melki I., Gerbaka B. et al. Infantile Spasms in Down Syndrome: Good Response to a Short Course of Vigabatrin. *Epilepsia* 2001;42:1580–3.
22. Nelson G.R. Management of infantile spasms. *Transl Pediatr* 2015;4(4):260–70. DOI: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.09.01.
23. Nikolić D., Ivanovski P., Bogičević D. et al. Evaluation of psycho-motor development in children with West syndrome. *Srp Arh Celok Lek* 2012;140(5–6):278–84. DOI: 10.2298/sarh1206278n.
24. Osborne J.P., Lux A. Towards an international consensus on definitions and standardized outcome measures for therapeutic trials (and epidemiological studies) in West syndrome. *Brain Dev* 2001;23:677–82. DOI: 10.1016/s0387-7604(01)00282-0.
25. Primec Z.R., Stare J., Neubauer D. The risk of lower mental outcome in infantile spasms increases after three weeks of hypsarrhythmia duration. *Epilepsia* 2006;47(12):2202–5.
26. Rando T., Baranello G., Ricci D. et al. Cognitive competence at the onset of West syndrome: correlation with EEG patterns and visual function. *Dev Med Child Neurol* 2005;47(11):760–5. DOI: 10.1017/S0012162205001593.
27. Riikonen R.S. Epidemiological data of West syndrome in Finland. *Brain Dev* 2001;23(7):539–41. DOI: 10.1016/s0387-7604(01)00263-7.
28. Riikonen R.S. Favourable prognostic factors with infantile spasms. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14(1):13–8. DOI: 10.1016/j.ejpn.2009.03.004.
29. Riikonen R.S. Long-term outcome of patients with West syndrome. *Brain Dev* 2001;23(7):683–7. DOI: 10.1016/j.ejpn.2009.03.004.
30. Riikonen R.S. The latest of infantile spasms. *Curr Opin Neurol* 2005;18(2):91–5. DOI: 10.1097/01.wco.0000162847.91531.9c.
31. Shields W.D., Shewmon D.A., Chugani H.T., Peacock W.J. The role of surgery in the treatment of infantile spasms. *J Epilepsy* 1990;3(Suppl):321–4.
32. Wang C.J., Jonas R., Fu C.M. et al. Quality-of-care indicators for infantile spasms. *J Child Neurol* 2013;28(1):13–20. DOI: 10.1177/0883073812443590.
33. Yilmaz S., Tekgul H., Serdaroglu G. et al. Evaluation of ten prognostic factors affecting the outcome of West syndrome. *Acta Neurol Belg* 2016;116(4):519–27. DOI: 10.1007/s13760-016-0611-8.

ORCID автора/ORCID of author

T.M. Прыгунова/T.M. Prygunova: <http://orcid.org//0000-0001-8009-6177>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 20.12.2019. Принята к публикации: 21.01.2020.

Article submitted: 20.12.2019. Accepted for publication: 21.01.2020.

Сравнительный анализ применения зонисамида и топирамата при эпилепсии у детей в реальной клинической практике: результаты ретроспективного исследования и клинические примеры

О.А. Рахманина^{1,2}, Е.В. Левитина¹, Е.Б. Храмова¹, О.Л. Кельн³, В.А. Змановская⁴

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54;

²ГАУЗ ТО «Областной лечебно-реабилитационный центр»; Россия, 625048 Тюмень, ул. Шорса, 11;

³ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1»; Россия, 625023 Тюмень, ул. Котовского, 55;

⁴ГАУЗ ТО «Детский психоневрологический лечебно-реабилитационный центр «Надежда»; Россия, 625000 Тюмень, ул. Хохрякова, 80

Контакты: Ольга Александровна Рахманина olga-rakh@yandex.ru

Введение. Сравнительное исследование антиэпилептических препаратов между собой позволяет осуществлять оптимальный выбор в терапии.

Цель исследования – сравнительный анализ эффективности и переносимости зонисамида и топирамата при применении в амбулаторной практике в лечении эпилепсии у детей.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт равных по численности ($n = 18$) групп пациентов с разными формами эпилепсии, получавших зонисамид и топирамат в моно- и комбинированной терапии.

Результаты. В целом не получено ($p = 0,692$) статистически значимого различия в эффективности зонисамида и топирамата. Эффективность при структурных фокальных эпилепсиях также была сопоставима (отсутствие приступов – 54,6 и 45,5 % соответственно). При сопоставимой эффективности зонисамид назначался пациентам значительно позже в линейке антиэпилептических препаратов ($Me = 5$), чем топирамат ($Me = 3$). Побочные эффекты зонисамида зарегистрированы у 27,8 % пациентов, побочные эффекты топирамата – у 38,9 % ($p = 0,480$). Отмечена разница во влиянии данных препаратов на когнитивные функции.

Выводы. Зонисамид показывает свою эффективность при разных формах эпилепсии у детей, несмотря на более позднее назначение в практике. Препарат хорошо переносится и, возможно, оказывает меньшее влияние на когнитивные функции детей, чем топирамат.

Ключевые слова: антиэпилептическая терапия, зонисамид, топирамат, эпилепсия, дети, фокальные приступы

Для цитирования: Рахманина О.А., Левитина Е.В., Храмова Е.Б. и др. Сравнительный анализ применения зонисамида и топирамата при эпилепсии у детей в реальной клинической практике: результаты ретроспективного исследования и клинические примеры. Русский журнал детской неврологии 2019;14(4):17–25. (In Russ.).

DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-4-17-25



COMPARATIVE ANALYSIS OF ZONISAMIDE AND TOPIRAMATE USE IN TREATMENT OF PEDIATRIC EPILEPSY IN REAL CLINICAL PRACTICE: THE RESULTS OF A RETROSPECTIVE STUDY AND RELATED CLINICAL CASES

O.A. Rakhmanina^{1,2}, E.V. Levitina¹, E.B. Khramova¹, O.L. Keln³, V.A. Zmanovskaya⁴

¹Tumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tumen 625023, Russia;

²Regional Treatment and Rehabilitation Center; 11 Schorsa St., Tumen 625048, Russia;

³Regional Clinical Hospital No. 1; 55 Kотовского St., Tumen 625023, Russia;

⁴Children's Psychoneurological Treatment and Rehabilitation Center "Hope"; 80 Khokhryakova St., Tumen 625000, Russia

Background. Comparative study of antiepileptic drugs allows to make the optimal choice in therapy.

The aim of the study: a comparative analysis of the administration of two similar by chemical structure antiepileptic drugs (zonisamide and topiramate) in the outpatient practice in epilepsy in children, taking into account the efficacy and tolerability.

Materials and methods. A retrospective analysis of outpatient charts of equal in number ($n = 18$) groups of patients with different forms of epilepsy treated with zonisamide and topiramate in monotherapy and in combined therapy was carried out.

Results. In general, no statistically significant difference in the efficacy of zonisamide and topiramate was obtained ($p = 0.692$). Efficacy in structural focal epilepsy was also comparable (absence of seizures 54.6 % and 45.5 %, respectively). With comparable efficacy, zonisamide was administered to patients much later in the antiepileptic drugs ($Me = 5$) than topiramate ($Me = 3$). Side effects on zonisamide were registered in 27.8 %, side effects on topiramate – in 38.9 % ($p = 0.480$). The difference in the effect of these drugs on cognitive functions was noted.

Conclusions. Zonisamide shows its effectiveness in different forms of epilepsy in children, despite the later appointment in practice. The drug is well tolerated and probably has less negative effect on children's cognitive functions than topiramate.

Key words: antiepileptic therapy, zonisamide, topiramate, epilepsy, children, focal seizures

For citation: Rakhmanina O.A., Levitina E.V., Khramova E.B. et al. Comparative analysis of zonisamide and topiramate use in treatment of pediatric epilepsy in real clinical practice: the results of a retrospective study and related clinical cases. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2019;14(4):17–25. (In Russ.).

Введение

Одной из актуальных проблем современной эпилептологии является выбор оптимального лечения при различных формах заболевания. Значительную роль в расширении этих знаний могут играть сравнительные исследования антиэпилептических препаратов (АЭП) между собой. Однако такие исследования немногочисленны, поскольку как в многоцентровых рандомизированных, так и в локальных исследованиях доминирует метод сравнения препаратов с плацебо.

Выбор АЭП для лечения эпилепсии у детей является особенно трудным и ответственным, поскольку специалисту необходимо принимать во внимание прямое влияние препарата не только на текущее состояние ребенка, но и на развитие нервной системы в долгосрочной перспективе. Также ряд эпилептических синдромов встречается только в детском и подростковом возрасте, поэтому выбор АЭП для детей может отличаться от такового во взрослой практике [2, 15].

Зонисамид – АЭП нового поколения с широким спектром терапевтического действия, является синтетическим производным сульфонамида (бензизоксазола) и применяется в европейских странах с 2005 г. [5–7, 15]. Топирамат – современный АЭП, разработанный и внедренный в клиническую практику в 1995 г. В химическом отношении он представляет собой сульфатзамещенное производное D-фруктозы [4, 21].

Препараты имеют сходный механизм действия, заключающийся в блокаде вольтажзависимых натриевых и кальциевых каналов, увеличении проводимости ГАМК-медиаторных хлоридных каналов, ингибировании карбоангидразы. Именно схожесть химической структуры и механизмов действия этих 2 препаратов явилась предпосылкой для данного исследования. Однако механизмы их действия не совсем идентичны: топирамат воздействует на кальциевые каналы L-типа, подавляет активность возбудительных глутаматергических рецепторов каинатного типа, зонисамид же влияет на кальциевые каналы T-типа и обладает серотонинергическим и дофаминергическим действием [5, 6, 8, 10, 16].

Цель исследования – сравнительный анализ эффективности и переносимости зонисамида и топирамата при применении в амбулаторной практике в лечении эпилепсии у детей.

Материалы и методы

Ретроспективное наблюдательное продольное исследование проводилось на базе ГАУЗ «Областной лечебно-реабилитационный центр» г. Тюмени. Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт: 18 случаев терапии зонисамидом и 18 случаев лечения топираматом.

В группы сравнения было отобрано равное число пациентов со структурной фокальной эпилепсией, эпилептической энцефалопатией с электрическим эпилептическим статусом в фазу медленного сна, эпилептической энцефалопатией детского возраста, фокальной эпилепсией неизвестной этиологии, самокупирующейся (идиопатической) фокальной эпилепсией и неуточненной формой. У всех пациентов отмечались фокальные приступы. Группы сравнения формировались методом «случай–контроль» по форме эпилепсии и были статистически сопоставимы по полу, возрасту пациентов, длительности заболевания, соотношению моно- и политерапии и другим признакам (табл. 1). Однако, учитывая ретроспективный и наблюдательный характер исследования, в ходе обработки данных выявлено 2 различия в сравниваемых группах: топирамат применялся у пациентов с более высокой частотой фокальных приступов, а при необходимости замены АЭП зонисамид назначался пациентам достоверно позже, чем топирамат. Влияние этих различий на показатели эффективности будет обсуждено ниже.

Статистическую достоверность различий оценивали с использованием критерия χ^2 Пирсона и критерия Манна–Уитни при величине 95 % доверительного интервала ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

При сравнительной оценке зонисамида и топирамата в группах не получено статистически значимых различий по эффективности ($p = 0,692$). Эффективность при структурных фокальных эпилепсиях также была сопоставима (табл. 2). Как мы отмечали ранее, в группе топирамата изначальная частота фокальных приступов была выше. Возможно, это один из факторов более низкого показателя отсутствия приступов на фоне применения данного препарата (при структурной фокальной эпилепсии: ремиссия + контроль приступов – 45,5 % на фоне приема топирамата против 54,6 % на фоне применения зонисамида). С другой

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

Table 1. Characteristics of the studied groups

Показатель Characteristic	Зонисамид (n = 18) Zonisamide (n = 18)	Топирамат (n = 18) Topiramate (n = 18)	p
Пол, мужской/женский, n Sex, male/female, n	10/8	9/9	0,739
Возраст, лет Age, years	9,1 ± 2,4	8,6 ± 2,1	>0,05
Форма эпилепсии, n: Epilepsy type, n:			
СФЭ* SFE*	11	11	1,000
ЭЭ с ЭЭСМ EE with ESES	3	3	
ЭЭ EE	1	1	
ФЭнЭ FEuE	1	1	
СкФЭ SIFE	1	1	
Энф Eun	1	1	
Дебют заболевания, лет Disease onset, years	2,8 ± 2,8	2,7 ± 1,9	
Длительность заболевания, лет Disease duration, years	6,1 ± 3,5	5,1 ± 2,5	>0,05
Частота фокальных приступов в месяц Number of focal seizures per month	15 [1; 90]	17 [0,5; 90]	<0,05
Число детей с билатеральными тонико-клоническими приступами Number of patients with bilateral tonic-clonic seizures	7	10	0,317
Каким по счету назначался данный препарат Number of the prescribed drug	5,2 ± 2,25	2,8 ± 1,4	<0,05
Соотношение дуо- и тритерапии Ratio between duo- and tritherapy	8/8	12/4	0,145
Доза, мг/кг/сут Dose, mg/kg/day	5,2 ± 1,5	4,0 ± 1,9	–
Суточная доза, мг Daily dose, mg	123,2 ± 38,5	98,6 ± 50,5	–

Примечание. СФЭ – структурная фокальная эпилепсия; ЭЭ с ЭЭСМ – эпилептическая энцефалопатия с электрическим эпилептическим статусом в фазу медленного сна; ЭЭ – эпилептическая энцефалопатия детского возраста (2 ребенка с вероятно генетическими формами эпилептической энцефалопатии и энцефалопатии развития); ФЭнЭ – фокальная эпилепсия неизвестной этиологии (2 ребенка с микроцитогенетическими синдромами, но не исключается структурный вариант эпилепсии); СкФЭ – самокупирующаяся (идиопатическая) фокальная эпилепсия (2 ребенка с роландической эпилепсией); Энф – неуточненная форма эпилепсии.

*Изменения по данным магнитно-резонансной томографии при структурной фокальной эпилепсии (n = 11). Группа зонисамида: кистозно-глиозные изменения – 3; атрофические изменения – 4; порэнцефалическая киста – 1; лиссэнцефалия – 1; изменения гиппокампа (ликворная киста, склероз) – 2. Группа топирамата: кистозно-глиозные изменения – 5; атрофические изменения – 2; перивентрикулярная лейкомаляция – 3; порэнцефалическая киста – 1.

Note. SFE – structural focal epilepsy; EE with ESES – epileptic encephalopathy with electrical status epilepticus in slow wave sleep; EE – epileptic encephalopathy in children (2 children with probable genetic forms of epileptic encephalopathy and developmental encephalopathy); FEuE – focal epilepsy of unknown etiology (2 children with microcytogenetic syndromes but structural type of epilepsy was not ruled out); SIFE – self-limited (idiopathic) focal epilepsy (2 children with rolandic epilepsy); Eun – unspecified form of epilepsy.

*Changes per magnetic resonance imaging in structural focal epilepsy (n = 11). Zonisamide group: cystic glial changes – 3; atrophic changes – 4; porencephalic cyst – 1; lissencephaly – 1; hippocampal changes (neuroglial cyst, sclerosis) – 2. Topiramate group: cystic glial changes – 5; atrophic changes – 2; periventricular leukomalacia – 3; porencephalic cyst – 1.

Таблица 2. Сравнение эффективности зонисамида и топирамата

Table 2. Comparison of zonisamide and topiramate effectiveness

Уровень эффекта* Effect level*	Критерий Criterion	Зонисамид (n = 17)** Zonisamide (n = 17)**	Топирамат (n = 17)** Topiramate (n = 17)**	Структурная фокальная эпилепсия Structural focal epilepsy	
				Зонисамид (n = 11) Zonisamide (n = 11)	Топирамат (n = 11) Topiramate (n = 11)
n (%)					
Ремиссия приступов Remission of seizures	Отсутствие приступов ≥12 мес*** Absence of seizures ≥12 months***	4 (23,5)	3 (17,6)	3 (27,3)	2 (18,2)
Контроль приступов Seizure control	Отсутствие приступов <12 мес**** Absence of seizures <12 months****	5 (29,4)	3 (17,6)	3 (27,3)	3 (27,3)
Снижение частоты приступов Decreased seizure frequency	≥50 %	4 (23,5)	4 (23,5)	4 (36,4)	3 (27,3)
Есть эффект Effect present		13 (76,4)	10 (58,7)	10 (91,0)	8 (72,8)
Нет эффекта Effect absent		4 (23,5)	7 (41,2)	1 (9,1)	3 (27,3)
p		0,692		0,719	

*При эпилептических энцефалопатиях с электрическим эпилептическим статусом в фазу медленного сна с учетом электроэнцефалографического критерия.

**Из оценки эффективности исключен пациент с роландической эпилепсией в связи с невозможностью оценить эффект на фоне приема топирамата (редкие приступы, препарат отменен из-за побочных эффектов). Учитывая метод формирования групп «случай—контроль» по формам эпилепсии, для корректности сравнения из оценки эффективности также исключен пациент с роландической эпилепсией, получавший зонисамид.

***Средняя длительность ремиссии приступов в группе зонисамида — 1,6 ± 0,5 года, в группе топирамата — 2,2 ± 0,6 года.

****Средняя длительность контроля приступов в группе зонисамида — 6,0 ± 2,5 мес, в группе топирамата — 6,5 ± 0,5 мес.

*In epileptic encephalopathies with electrical status epilepticus in slow wave sleep taking into account the electroencephalographic criterion.

**A patient with rolandic epilepsy was excluded from effectiveness evaluation due to impossibility of evaluation of effectiveness for topiramate (rare seizures, the drug was discontinued due to side effects). Due to the method of case—control group formation for epilepsy groups, a patient with rolandic epilepsy taking zonisamide was also excluded for correct effectiveness comparison.

***Mean duration of seizure remission in the zonisamide group was 1.6 ± 0.5 years, in the topiramate group it was 2.2 ± 0.6 years.

****Mean duration of seizure control the zonisamide group was 6.0 ± 2.5 months, in the topiramate group it was 6.5 ± 0.5 months.

стороны, известно, что чем раньше в линейке назначений применяется тот или иной АЭП, тем выше его эффективность, и наоборот [13]. В связи с этим важно подчеркнуть, что в нашем исследовании при сопоставимой эффективности зонисамид назначался пациентам значительно позже, чем топирамат (5-м [3,3; 6,8] и 3-м [1,3; 4] препаратом в линейке последовательного назначения АЭП соответственно, $p < 0,05$).

Выполнить сравнение эффективности по другим формам эпилепсии в отдельности не представилось возможным в связи с малым числом пациентов — по 1–3 пациента на каждую форму в группах сравнения, поэтому они представлены в виде клинических наблюдений. Так, при эпилептической энцефалопатии с электрическим эпилептическим статусом в фазу медленного сна добавление в схему лечения зонисамида оказалось эффективным у 2 из 3 таких пациентов, а добавление топирамата не было эффективным ни у одного из пациентов. У пациентов с фокальными

эпилепсиями на фоне микроцитогенетических синдромов и вероятно генетическими эпилептическими энцефалопатиями применение в комбинированной терапии зонисамида не было эффективным, топирамат снизил частоту приступов у 1 пациентки и был неэффективен у другой. Следует отметить, что эти пациентки до добавления в схему терапии препаратов сравнения были абсолютно фармакорезистентны.

На фоне приема зонисамида побочные эффекты отмечены у 5 (27,8 %) пациентов, при приеме топирамата — у 7 (38,9 %) ($p = 0,480$). Отметим, что ретроспективный анализ показал применение более низких доз данных препаратов в реальной клинической практике. И в группе зонисамида, и в группе топирамата средние поддерживающие суточные дозы в расчете мг/кг массы тела были ниже рекомендуемых в инструкциях к препаратам (см. табл. 1). В ряде случаев это было связано с развитием побочных эффектов. Вялость, сонливость возникали у части пациентов

О Р Д И Г И Н А Л Ь Н Ы Е С Т А Т Ь И

как побочные реакции на оба препарата, как правило, транзиторно на время титрации. Применение зонисамида чаще сопровождалось диспепсическими явлениями (запоры, боли в животе) и, возможно, обуславливало снижение аппетита и массы тела (табл. 3). Большинство пациентов с побочными эффектами получали данные препараты в комбинированной терапии. Так, 3 из 6 пациентов со снижением аппетита получали зонисамид в комбинации с леветирацетамом, а тромбоцитопения возникала на фоне приема топирамата в комбинации с вальпроевой кислотой.

Таблица 3. Побочные эффекты зонисамида и топирамата
Table 3. Zonisamide and topiramate side effects

Побочный эффект Side effect	Зонисамид (n = 18) Zonisamide (n = 18)	Топирамат (n = 18) Topiramate (n = 18)	p
Возбуждение Excitation	0	1	0,311
Седация Sedation	4	3	0,674
Когнитивные нарушения Negative cognitive side effects	0	2	0,146
Снижение аппетита/ массы тела Decreased appetite/body mass	6	4	0,457
Расстройства желудочно- кишечного тракта Gastrointestinal tract disorders	2	0	0,146
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	0	2	0,146

Значимым различием в применении зонисамида и топирамата, на наш взгляд, является влияние на когнитивную сферу. Когнитивные нарушения фиксировались в амбулаторных картах пациентов на основании жалоб родителей и клинической оценки врача. Кроме того, у большинства пациентов со структурными фокальными эпилепсиями и эпилептическими энцефалопатиями они имелись изначально, что затрудняло оценку влияния АЭП. Четкое различие влияния зонисамида и топирамата на когнитивные функции отмечено у детей с фокальными формами эпилепсии и отсутствием когнитивных нарушений до терапии. В связи с этим кратко приведем 2 клинических примера из исследуемой группы.

Клинический случай 1

Пациентка Я., 10 лет, с 7 лет дебют роландической эпилепсии с редкими (1 раз в 2–3 мес) фокальными моторными ночными приступами, на электроэнцефало-

грамме — доброкачественные эпилептиформные разряды детства в фазу медленного сна и бодрствования в центрально-височных отведениях низким индексом. У отца пациентки до 13 лет отмечались редкие ночные тонико-клонические приступы, которые без лечения регрессировали самостоятельно. Причиной обращения на прием к эпилептологу явилось не само заболевание, а ухудшение памяти, речи (замедленная речь, трудности в подборе слов), что обусловило невозможность учиться в школе. Данные жалобы появились в течение месяца после назначения топирамата в дозе 50 мг/сут неврологом другого медицинского центра. Пациентке была выполнена отмена препарата с последующим улучшением состояния.

Клинический случай 2

Пациентка В., 13 лет, дебют роландической эпилепсии в 10 лет с фокальными моторными приступами 1 раз в месяц, реже — с билатеральными тонико-клоническими приступами при засыпании. На электроэнцефалограмме — доброкачественные эпилептиформные разряды детства в центрально-передневисочной области справа. С родителями пациентки была обсуждена тактика ведения заболевания, принято решение о назначении АЭП. Применение вальпроевой кислоты 1000 мг/сут сопровождалось сохранением приступов и неприемлемыми для пациентки побочными эффектами в виде выпадения волос, повышения аппетита с увеличением массы тела. Проведена замена вальпроевой кислоты на зонисамид 150 мг/сут — приступы быстро регрессировали, когнитивные нарушения отсутствовали на протяжении всего лечения (девочка обучается в гимназии с физико-математическим уклоном). Через 2 года ремиссии антиэпилептическая терапия была планомерно отменена.

Полученные нами результаты соответствуют данным мировой литературы. Так как топирамат применяется в детском возрасте в течение длительного периода времени, его побочные эффекты хорошо известны: снижение массы тела [24], головокружение, сонливость, замедление мышления, головная боль, утомляемость, парестезии, нефролитиаз [11, 17, 22].

У зонисамида зарегистрированы похожие с топираматом побочные эффекты для взрослых [6], при этом неблагоприятное влияние на функцию почек (нефролитиаз) относится к редким побочным эффектам [14]. J.H. Cross и соавт. сообщили о наличии камней в почках у 4 (1 %) детей из 398, но ни в одном из этих случаев лечение зонисамидом не было прекращено. Хотя риск развития камней в почках у получающих терапию зонисамидом низок, препарат следует использовать с осторожностью у пациентов с факторами риска развития нефролитиаза (например, с отягощенным анамнезом или при приеме других препаратов, вызывающих нефролитиаз) [15].

При изучении влияния АЭП на активацию когнитивной сети у пациентов с фокальной эпилепсией

с применением функциональной магнитно-резонансной томографии было выявлено, что применение обоих препаратов связано с развитием дисфункции нейронных сетей, отвечающих за когнитивные функции, выражающейся в снижении производительности, но использование топирамата, кроме того, ассоциировалось со снижением функций разговорной речи [26].

Нам встретилось только 1 сравнительное исследование у взрослых пациентов, в котором эффективность зонисамида оценивали в сравнении с другим АЭП – карбамазепином пролонгированного действия [12]. В этом исследовании 583 пациента с впервые выявленной фокальной эпилепсией были рандомизированы в 2 группы. Была показана сопоставимая эффективность зонисамида и карбамазепина в качестве стартовой монотерапии фокальной эпилепсии. Так, 79,4 % пациентов, получавших зонисамид, и 83,7 % пациентов, получавших карбамазепин, не имели приступов в течение 26 нед и более. Частота возникновения побочных эффектов лечения составила 60 % в группе зонисамида против 62 % в группе карбамазепина, из которых 5 % против 6 % были серьезными и 11 % против 12 % привели к отмене препарата [12].

Данных литературы об эффективности и переносимости зонисамида в детском возрасте меньше, поскольку препарат позже стал применяться в детской практике. Эксперты Международной противосудорожной лиги отмечают, что трудно сделать какие-либо однозначные выводы в отношении когнитивных и поведенческих эффектов зонисамида в детской популяции, необходимы дальнейшие исследования [9]. Однако сегодня мы располагаем данными нескольких хорошо спланированных клинических исследований.

R. Guerrini и соавт. (2013) в рамках многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования изучали эффективность и безопасность зонисамида у детей 6–17 лет с фокальной эпилепсией [18]. В исследовании приняли участие 207 пациентов, которые были распределены в группы получающих зонисамид и плацебо, длительность терапии составляла до 12 нед. Доля ответивших на терапию в группе зонисамида была достоверно выше в сравнении с группой плацебо: 50 % против 31 %. Доля пациентов, у которых частота приступов снизилась более чем на 75 %, в группе получающих зонисамид составила 27 %, в то время как в группе получающих плацебо – только 12 % (различия достоверны). Доля пациентов с полным прекращением приступов была значительно выше в группе зонисамида (14 %), чем в группе плацебо (3 %). Особенно тщательно исследовалась безопасность. Общее количество нежелательных явлений, возникших в ходе лечения, было сопоставимо в группах на фоне приема зонисамида и плацебо (55,1 и 50 % соответственно). Количество нежелательных явлений, ассоциированных

с терапией, в группе зонисамида составило 33,6 %, в группе плацебо – 24 %. При этом не сообщалось о негативном влиянии на когнитивную сферу [18].

Исследование [18] далее было продолжено, долговременная открытая фаза предполагала наблюдение групп детей, получавших зонисамид и плацебо, до 57 нед [19]. В общей сложности 56 % пациентов, получающих зонисамид, ответили на лечение уменьшением частоты приступов на 50 % и более по сравнению с исходным уровнем. Наиболее частыми нежелательными явлениями были назофарингит (10,4 % случаев), головная боль (6,9 %), уменьшение массы тела (6,9 %), бронхит (5,6 %) и снижение аппетита (4,9 %). Частота нежелательных явлений была одинаковой у детей 6–11 и 12–18 лет. Основными причинами прекращения лечения были отсутствие терапевтической эффективности (18,75 % случаев), ослабление родительского контроля над приемом препарата (5,6 %) и нежелательные явления (3,5 %). Побочными явлениями, приведшими к прекращению лечения, были нефролитиаз, почечная колика, желудочковые экстрасистолы, боли в животе и эпилептический статус у 1 (0,7 %) пациента.

Известно, что при выборе тактики ведения детей и подростков с эпилепсией врач должен принимать во внимание, что влияние АЭП на когнитивные функции, включая успеваемость в школе, может во многом предопределить будущее пациентов [1]. Поэтому большое внимание исследователей было уделено оценке влияния зонисамида на рост и развитие детей. Объективная оценка включала оценку стадий полового созревания по Таннеру (половая, эндокринная системы), рентгеновские снимки рук (оценка развития скелета), заполнение родителями или опекунами пациентов стандартной карты оценки детского поведения для детей в возрасте 6–18 лет (Child Behavior Checklist for Children, CBCL 6/18). Также применяли опросник «Школьная успеваемость» (School Performance Questionnaire) – заполняемый учителем опросник для оценки эффективности обучения, способности к самостоятельному решению проблем, запоминания инструкций, сохранения информации, словарного запаса и усердия в работе, а также контролируемый тест вербальных ассоциаций на заданную букву (Controlled Oral Word Association Test, COWAT), обнаруживающий изменения в беглости речи. Кроме того, собирали обратную связь от лечащего врача и родителей/опекунов пациентов – они давали ответ на вопрос: «Насколько сильно изменилось состояние пациента по сравнению с исходным состоянием?», где вариантами ответа являлись «очень сильно улучшилось», «значительно улучшилось», «минимально улучшилось», «без изменений», «минимально ухудшилось», «значительно ухудшилось» или «очень ухудшилось». Данные тесты не показали серьезных отклонений от исходного уровня в показателях роста

и развития, когнитивных функций, беглости речи. Как врачи, так и родители/опекуны отметили улучшение состояния пациентов: на 62–71-й неделях терапии о том, что состояние детей, принимающих зонисамид, «очень сильно улучшилось» или «значительно улучшилось», сообщили 73,8 % врачей и 75,4 % родителей/опекунов [19]. Таким образом, было убедительно доказано, что долговременное применение зонисамида в составе терапии пациентов с фокальной эпилепсией не влияет на рост и развитие детей.

По данным исследования К. М. Wallander и соавт. (2014), эффективность зонисамида в виде снижения частоты приступов на 50 % и более отмечалась у 35 % детей [25]. Примечательно, что в данном исследовании принимали участие дети младше 6 лет с установленной фармакорезистентностью и высоким показателем коморбидности. Авторы отметили хорошую переносимость препарата. Из побочных эффектов чаще всего встречалась вялость (23 % пациентов), поведенческие нарушения (13 %), когнитивные нарушения и снижение аппетита (5 % пациентов) [25]. Многоцентровое проспективное открытое долгосрочное исследование в США, посвященное изучению эффективности зонисамида в детском возрасте, заключалось в добавлении зонисамида к 1–2 базовым АЭП у 109 детей в возрасте 3–15 лет с различными типами эпилепсии. Исследование продолжалось 15 мес и показало, что с течением времени эффект от терапии нарастал (медиана частоты приступов уменьшалась). Это сопровождалось значительными улучшениями в общих оценках как опекунов пациентов, так и исследователей [23]. Наиболее частыми нежелательными явлениями в данном исследовании были сонливость (28,4 % пациентов), снижение аппетита (25,7 %), враждебность (14,7 %) и нервозность (11 %). Сонливость и нервозность чаще встречались в младшей подгруппе (3–11 лет) по сравнению с подростками (12–18 лет).

L. Lagaе и соавт. (2015) выполнили субанализ данных, полученных в клинических исследованиях R. Guerrini и соавт. Его целью была оценка влияния терапии зонисамидом на индекс массы тела у детей с фокальной эпилепсией. В целом изменения в массе коррелировали с развитием скелета и половым созреванием (по-

скольку исследование было долговременным). Потеря массы тела ≥ 5 % была зарегистрирована у 64 (35,8 %) из 179 детей, получающих зонисамид. Однако 46,9 % из них имели избыточную массу тела на момент начала участия в исследовании, при этом в конце исследования пациентов с избыточной массой тела было 23,4 % (различия достоверны). Напротив, нормальную массу тела имели 48,4 и 65,6 % детей в начале и в конце исследования соответственно. Таким образом, снижение массы тела на фоне терапии зонисамидом было наиболее очевидным у детей с высокими исходными значениями индекса массы тела и не ассоциировалось с влиянием на рост и развитие [20].

Таким образом, в представленных сравнительных исследованиях зонисамида и плацебо препарат показал свою эффективность при фокальных приступах у детей. При этом нарушения когнитивных функций встречались в части исследований, но не были лидирующими нежелательными явлениями во всех исследованиях. Кроме того, зонисамид способствует нормализации массы тела преимущественно у пациентов с исходно повышенным индексом массы тела, также исследования не демонстрируют негативного влияния зонисамида на рост и развитие ребенка.

Известно, что приверженность терапии (комплаентность) при долговременном использовании АЭП у пациентов с эпилепсией во многом определяет стабильность достигнутого успеха [2, 3]. При этом, чем выше кратность приема в течение суток, тем ниже приверженность пациента к назначенной терапии. В связи с этим напомним, что суммарная суточная доза топирамата обычно принимается в 2 приема, в то время как у зонисамида возможен однократный прием.

Выводы

Таким образом, собственные данные и клинические примеры, соответствующие данным зарубежных исследований, показывают эффективность зонисамида при разных формах эпилепсии у детей как при раннем, так и при более позднем назначении. Вероятно, зонисамид оказывает меньшее влияние на когнитивные функции детей, чем топирамат.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бурд С.Г., Миронов М.Б., Гунченко М.М., Саржина М.Н. Перампанел в терапии резистентной эпилепсии в повседневной клинической практике у подростков. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2016;8(4):84–90. [Burd S.G., Mironov M.B., Gunchenko M.M., Sarzhina M.N. Perampanel in the treatment of refractory epilepsy in everyday clinical practice in adolescents. *Epilepsia i paroksizmalnye sostoyaniya* = *Epilepsy and Paroxysmal Conditions* 2016;8(4):84–90. (In Russ.)]. DOI: 10.17749/2077-8333.2016.8.4.084-090.
2. Воронкова К.В., Ермоленко Н.А., Лебедева Д.И., Петрухин А.С. Лечение эпилепсии «уязвимых» возрастов – у подростков и пожилых пациентов. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2017;9(3):32–8. [Voronkova K.V., Ermolenko N.A., Lebedeva D.I., Petrukhin A.S. Treatment of epilepsy in patients of “vulnerable” age: the adolescents and the elderly. *Epilepsia i paroksizmalnye sostoyaniya* = *Epilepsy and Paroxysmal Conditions* 2017;9(3):32–8. (In Russ.)]. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.3.032-038.
3. Воронкова К.В., Никитин А.Э., Рудакова И.Г. и др. Современный выбор антиэпилептической терапии: этапы и рекомендации. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2018;10(2):74–81. [Voronkova K.V., Nikitin A.E., Rudakova I.G. et al. Today’s choice of antiepileptic therapy: stages and recommendations. *Epilepsia i paroksizmalnye sostoyaniya* = *Epilepsy and Paroxysmal Conditions* 2018;10(2):74–81. (In Russ.)]. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.2.074-081.
4. Гузева В.И., Коростовцев Д.Д., Фомина М.Ю. Оценка эффективности препарата Топамакс (топирамат) при лечении различных форм эпилепсии у детей, подростков и взрослых. Нервные болезни 2006;(2):17–23. [Guzeva V.I., Korostovtsev D.D., Fomina M.Yu. Evaluation of the effectiveness of Topamax (topiramate) in the treatment of various forms of epilepsy in children, adolescents and adults. *Nervnye bolezni* = *Nervous Disease* 2006;(2):17–23. (In Russ.)].
5. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Применение зонисамида (Зонегран) в лечении эпилепсии у взрослых и детей (обзор зарубежной литературы и описание случая). Русский журнал детской неврологии 2015;1(1):47–63. [Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Application of zonisamide (Zonegran) in the treatment of epilepsy in adults and children (review of foreign literature and description of the case). *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = *Russian Journal of Child Neurology* 2015;1(1):47–63. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2073-8803-2015-1-47-63.
6. Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Применение зонисамида (зонегран) в лечении эпилепсии: акцент на монотерапию фокальных приступов (обзор зарубежной литературы). Русский журнал детской неврологии 2014;(2):42–9. [Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu. Use of zonisamide (zonegran) in the treatment of epilepsy: emphasis on monotherapy of focal seizures (review of foreign literature). *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = *Russian Journal of Child Neurology* 2014;(2):42–9. (In Russ.)].
7. Рудакова И.Г. Зонегран. Новое в доказательной фармакотерапии эпилепсии: возможности и ожидания. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2014;6(1):64–9. [Rudakova I.G. Zonegran. New in evidential pharmacotherapy of epilepsy: opportunities and expectations. *Epilepsia i paroksizmalnye sostoyaniya* = *Epilepsy and Paroxysmal Conditions* 2014;6(1):64–9. (In Russ.)].
8. Рудакова И.Г. Фармакотерапия эпилепсии: применение топирамата в стартовой и дополнительной терапии. Журнал неврологии и психиатрии 2012;112(6):58–64. [Rudakova I.G. Pharmacotherapy of epilepsy: administration of topiramate in starting and additional therapy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii* = *Journal of Neurology and Psychiatry* 2012;112(6):58–64. (In Russ.)].
9. Aldenkamp A., Besag F., Gobbi G. et al. Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): Adverse cognitive and behavioural effects of antiepileptic drugs in children. *Epileptic Disord* 2016;18(Suppl 1):S55–67.
10. Aneja S., Sharma S. Newer anti-epileptic drugs. *Indian Pediatr* 2013;50(11):1033–40. DOI: 10.1007/s13312-013-0284-9.
11. Arroyo S., Dodson W.E., Privitera M.D. et al. For the EPMN-106/INT-28 study of topiramate as first-line therapy in epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2005;112:214–22. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2005.00485.
12. Baulac M., Brodie M.J., Patten A. et al. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2012;11(7):579–88. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70105-9.
13. Brodie M.J., Barry S.J., Bamagous G.A. et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2012;78(20):1548–54. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182563b19.
14. Crepeau A.Z., Moseley B.D., Wirrell E.C. Specific safety and tolerability considerations in the use of anticonvulsant medications in children. *Drug Healthc Patient Saf* 2012;4:39–54.
15. Cross J.H., Auvin S., Patten A., Giorgi L. Safety and tolerability of zonisamide in paediatric patients with epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2014;18(6):747–58. DOI: 10.1016/j.ejpn.2014.07.005.
16. Gibbs J.W.I., Sombati S., DeLorenzo R.J., Coulter D.A. Cellular actions of topiramate: Blockade of kainate-evoked inward currents in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia* 2000;41(Suppl 1):S10–6. DOI: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb02164.x.
17. Gilliam F.G., Veloso F., Bomhof M.A. et al. A dose-comparison trial of topiramate as monotherapy in recently diagnosed partial epilepsy. *Neurology* 2003;60:196–202. DOI: 10.1212/01.wnl.00000048200.12663.bc.
18. Guerrini R., Rosati A., Segieth J. et al. A randomized phase III trial of adjunctive zonisamide in pediatric patients with partial epilepsy. *Epilepsia* 2013;54(8):1473–80. DOI: 10.1111/epi.12233.
19. Guerrini R., Rosati A., Bradshaw K., Giorgi L. Adjunctive zonisamide therapy in the long-term treatment of children with partial epilepsy: results of an open-label extension study of a phase III, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2014;55:568–578. DOI: 10.1111/epi.12548.
20. Lagae L., Meshram C., Giorgi L., Patten A. Effects of adjunctive zonisamide treatment on weight and body mass index in children with partial epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2015;131(5):341–6. DOI: 10.1111/ane.12373.
21. Langtry H.D., Gillis J.C., Davis R. Topiramate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the management of epilepsy. *Drugs* 1997;54(5):752–73. DOI: 10.2165/00003495-199754050-00009.
22. Privitera M.D., Brodie M.J., Mattson R.H. et al. For the EPMN 105 Study Group. Topiramate, carbamazepine

- and valproate monotherapy:
Double-blind comparison in newly
diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand*
2003;107:165–75.
DOI: 10.1034/j.1600-0404.2003.00093.
23. Shinnar S., Pellock J.M., Conry J.A.
Open-label, long-term safety study
of zonisamide administered to children
and adolescents with epilepsy. *Eur J Ped*
Neurol 2009;13(1):3–9.
DOI: 10.1016/j.ejpn.2008.01.004.
24. Tassinari C.A., Michelucci R., Chauvel P.
et al. Double-blind, placebocontrolled
trial of topiramate (600 mg daily)
for the treatment of refractory partial
epilepsy. *Epilepsia* 1996;37:763–8.
DOI: 10.1111/j.1528-1157.1996.
tb00649.x.
25. Wallander K.M., Ohman I., Dahlin M.
Zonisamide: pharmacokinetics, efficacy,
and adverse events in children with epilepsy.
Neuropediatrics 2014;45(6):362–70.
DOI: 10.1055/s-0034-1387815.
26. Wandschneider B., Burdett J., Townsend L.
et al. Effect of topiramate and zonisamide
on fMRI cognitive networks. *Neurology*
2017;88(12):1165–71.

ORCID авторов/ORCID of authors

О.А. Рахманина/O.A. Rakhmanina: <https://orcid.org/0000-0001-9218-2531>

Конфликт интересов и финансирование. Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Conflict of interest and financing. This publication has been produced with the financial support of Eisai Co., Ltd. Authors are solely responsible for the content of the publication and the editorial decisions.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Современные нейрогенетические представления о синдроме MELAS. Описание клинических случаев (лекция)

А. В. Шаталин, Е. В. Мухина, А. С. Котов, М. Г. Амирханян

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2

Контакты: Алексей Сергеевич Котов alex-013@yandex.ru

Представленная авторами лекция с описанием клинических случаев отражает современные сведения о митохондриальном заболевании из группы наследственных болезней обмена — синдроме MELAS (код в базе данных OMIM: 540000). Основными проявлениями данного прогрессирующего заболевания выступают инсультоподобные эпизоды и специфическая форма энцефалопатии, включающая эпилептические приступы, наличие феномена «рваных красных волокон» и раннюю деменцию. Клинические случаи, приводимые в данной лекции, пополняют копилку генетически верифицированных митохондриальных заболеваний, приводящих к развитию полиморфных неврологических нарушений и характерной нейровизуализационной картины, а именно появлению полиморфных ишемических очагов в височной, теменной или затылочной областях головного мозга, не соответствующих зонам магистрального сосудистого кровоснабжения (так как в основе формирования таких очагов лежит феномен митохондриальной ангиопатии, а не тромбоза). Помимо приведенных данных клинического течения заболевания рассмотрены результаты генетической интерпретации синдрома MELAS, а также современные методы диагностики и терапии.

Ключевые слова: митохондриальное заболевание, синдром MELAS, рваные красные волокна, инсультоподобные эпизоды, подкорковый миоклонус, эпилептические приступы, митохондриальная ангиопатия

Для цитирования: Шаталин А. В., Мухина Е. В., Котов А. С., Амирханян М. Г. Современные нейрогенетические представления о синдроме MELAS. Описание клинических случаев (лекция). Русский журнал детской неврологии 2019;14(4):26–31.

DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-4-26-31



MODERN NEUROGENETIC REPRESENTATIONS OF MELAS SYNDROME. CLINICAL CASES (THE LECTURE)

A. V. Shatalin, E. V. Mukhina, A. S. Kotov, M. G. Amirkhanyan

M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

This lecture with a description of clinical cases presents information on such a mitochondrial disease from the group of hereditary metabolic diseases, like MELAS syndrome (OMIM: 540000). The main manifestations of this progressive disease are stroke-like episodes and a specific form of encephalopathy, including epileptic seizures with the presence of a phenomenon of "ragged red fibers" and early dementia. Clinical cases, given in this lecture, supplement the piggy bank of genetically verified mitochondrial diseases leading to the development of polymorphic neurological disorders and characteristic neuroimaging picture, namely the appearance of polymorphic ischemic changes in the temporal, parietal or occipital regions of the brain, that do not correspond to the zones of the main vascular blood supply, as the basis for the formation of such focus is the phenomenon of mitochondrial angiopathy, and not thrombosis. The description of clinical cases reflects our own observations and the main steps in the diagnosis of this severe hereditary disease, taking into account of the latest neurogenetic representations. In addition to the data given in the clinical course of the disease, the results of the genetic interpretation of the MELAS syndrome are given; modern methods of diagnosis and therapy are considered.

Key words: mitochondrial disease, MELAS syndrome, ragged red fibers, stroke-like episodes, subcortical myoclonus, epileptic seizures, mitochondrial angiopathy

For citation: Shatalin A. V., Mukhina E. V., Kotov A. S., Amirkhanyan M. G. Modern neurogenetic representations of MELAS syndrome. Clinical cases (the lecture). Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2019;14(4):26–31. (In Russ.).

По современным данным, около 44% первых клинических проявлений наследственных болезней составляют различные неврологические симптомы [2]. Большая часть таких заболеваний манифестирует в детском возрасте [3, 4, 6]. В связи с этим одним из приоритетных направлений профессионального роста

детских неврологов является совершенствование знаний о наследственных заболеваниях, преимущественно поражающих нервную систему [4, 7].

Внимание многих исследователей, особенно в последние 2 десятилетия, приковано к особой группе нейрометаболических болезней — подвиду

митохондриальных заболеваний. Основные «поставщики» клинических проявлений этих наследственных болезней обмена — мутации клеточной митохондриальной ДНК и патология окислительного фосфорилирования [6, 7]. Для этой группы генетических заболеваний характерны следующие основные особенности:

- множество нозологических форм (известно более 150 таких заболеваний; часть из них обнаружена методом секвенирования генома нового поколения);
- высокая суммарная частота встречаемости (около 1:5000–1:10 000 родившихся живыми);
- клинические проявления и особенности наследования связаны с дефектом организации дыхательной цепи митохондрий.

Данные заболевания по механизму наследования являются «материнскими», или митохондриальными, т. е. передаются от матери к детям любого пола, а передачи заболевания от больного отца к потомству не происходит.

В группе этих заболеваний чаще встречаются некоторые формы, обратившие на себя максимальное внимание исследователей, например синдром MELAS (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes) [5, 9].

Синдром MELAS — это прогрессирующее заболевание из группы наследственных болезней обмена, подгруппы митохондриальных, основными проявлениями которого являются инсультоподобные эпизоды и специфическая форма энцефалопатии, включающая эпилептические приступы, феномен «рваных красных волокон» и раннее развитие деменции. Этот синдром занял прочное место в базе данных OMIM под номером 540000.

Следует подробнее остановиться на общих характеристиках синдрома:

- 1) возраст дебюта — до 40 лет (в среднем первые, так называемые инсультоподобные, симптомы заболевания проявляются с возраста 5 лет и старше, до 35 лет);
- 2) выраженная очаговая неврологическая симптоматика с тенденцией к быстрому и почти полному восстановлению (подобные ситуации требуют проведения дифференциальной диагностики, в том числе и с мигренью, которая часто может сочетаться с синдромом MELAS или входить в его клиническую картину — таким образом, одно не исключает другого) [5, 8];
- 3) яркая нейровизуализационная картина — локализация полиморфных ишемических очагов в височной, теменной или затылочной областях головного мозга (интересно заметить, что ишемические очаговые изменения головного мозга сочетаются с выраженной астроцитарной пролиферацией и не соответствуют зонам магистрального сосудистого

кровоснабжения, поскольку в основе формирования таких очагов лежит феномен митохондриальной ангиопатии, а не тромбоза).

Очаговая неврологическая симптоматика может включать моторные патологические феномены: гемипарез, гемианопсию (в том числе сочетающуюся с явлениями корковой агнозии); сенсорные расстройства в виде гемигипестезии (нередко появляющейся до формирования гемипареза). Также могут наблюдаться разнородные фокальные эпилептические приступы и приступы с тенденцией к вторичной генерализации [1, 3, 5, 8]. Подкорковая симптоматика, обусловленная выключением контрольных корковых зон и ишемическим повреждением подкорковых структур, выражается мышечной дистонией, подкорковым миоклонусом и другими гиперкинетическими нарушениями.

При морфологическом исследовании наблюдается феномен «рваных красных волокон», представляющий собой специфическое изменение миофибрилл вследствие митохондриальной пролиферации и формирования митохондриальных конгломератов по периферии мышечного волокна.

Развитие яркой клинической картины заболевания иллюстрирует следующий клинический случай.

Клинический случай 1

Пациентка М., 19 лет, находилась на лечении в неврологической клинике ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» (МОНКИ) с диагнозом: «Митохондриальная энцефалопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобным течением (MELAS). Симптоматическая фокальная эпилепсия с частыми простыми моторными и вторично-генерализованными судорожными приступами. Динамическая, афферентно-моторная, акустико-гностическая, акустико-мнестическая, семантическая афазия. Гипотрофия III степени». Развернутая клиническая картина заболевания, как следует из диагноза, включала рецидивирующие ишемические атаки тяжелого течения, сопровождающиеся афазией, правосторонней пирамидной недостаточностью, периодически — гемиклониями в правой руке. Наблюдались значительный когнитивный дефицит, отказ от приема пищи, эмоциональная лабильность с приступами плача. Неврологическая картина заболевания, а также общий тяжелый соматический фон создали необходимость в госпитализации пациентки в реанимационное отделение, где проводилась комплексная нейрометаболическая, антибактериальная, седативная, нутритивная и противозипелитическая терапия, на фоне которой значительно регрессировал неврологический дефицит — уменьшилась очаговая неврологическая симптоматика, удалось добиться снижения степени гипотрофии и частоты гемиклонических приступов. Магнитно-резонансная томография (МРТ) от 10 сентября 2013 г. выявляла соответствующие ишемические изменения (рис. 1).

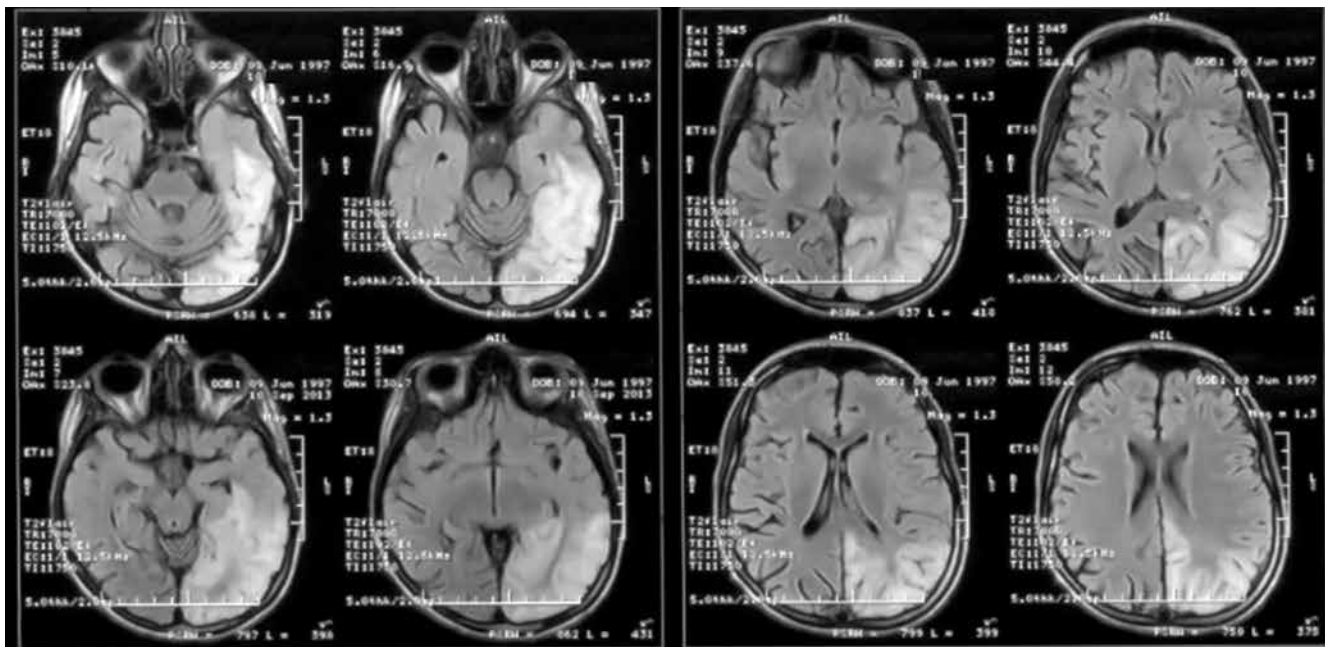


Рис. 1. Пациентка М., 16 лет, магнитно-резонансная томография головного мозга: картина обширного ишемического поражения левого полушария большого мозга, преимущественно в задних отделах

Fig. 1. Patient M., 16 years old. Magnetic resonance image of the brain: extensive ischemic lesions in the left hemisphere, primarily in the posterior portions

Интересно отметить, что на более ранних снимках (представленных только на пленке без описания) отмечалось грубое поражение задних отделов правой гемисферы, не соответствующее бассейнам кровоснабжения, — характерный признак синдрома MELAS (рис. 2).

При анализе ранних снимков наряду с острыми ишемическими событиями удалось обнаружить корково-подкорковую атрофию, признаки атрофии червя мозжечка, гипотрофии мозолистого тела, умеренно выраженную наружную гидроцефалию.

Следует заметить, что атрофические изменения вещества головного мозга наряду с повторными массивными ишемическими атаками создавали почву для развития фармакорезистентных симптоматических эпилептических приступов, и катamnестическое наблюдение за пациенткой в течение 1 года после выписки из клиники подтвердило опасения — произошла трансформация приступов в сложные парциальные симптоматические с вторичной генерализацией, в дальнейшем у пациентки развился эпилептический статус. Положительной динамики в терапии фокальных моторных приступов во время госпитализации удалось достичь с применением парентеральной формы левитирацетама (1000 мг внутривенно 2 раза в сутки), а нейрометаболическая поддержка, помимо других препаратов, включала левокарнитин. Существенной динамики в снижении уровня афатических нарушений удалось достигнуть за счет комплексной логопедической работы, однако полной компенсации нарушенных функций не было достигнуто.

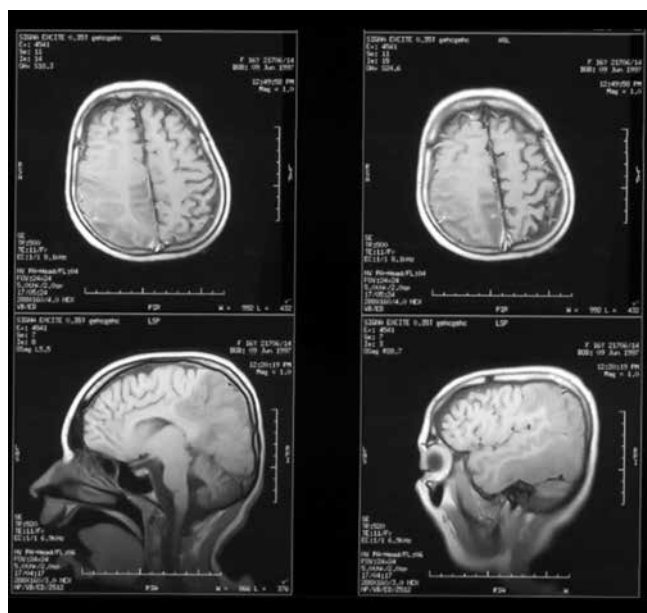


Рис. 2. Пациентка М., 10 лет, магнитно-резонансная томография головного мозга: картина обширного специфического поражения правой височно-теменно-затылочной области

Fig. 2. Patient M., 10 years old. Magnetic resonance image of the brain: extensive specific lesions in the temporoparietooccipital area

реабилитации и логопедической коррекции, также оказалась эффективной.

Патогенетической терапии синдрома MELAS в настоящее время не разработано. Считается, что основное внимание следует уделять массивной (но при этом рациональной) симптоматической терапии. Многие авторы также указывают на необходимость применения в комплексной терапии этой митохондриальной патологии L-аргинина [9].

Диагностика синдрома MELAS по-прежнему представляет трудности. Известно, что наиболее часто мутация происходит в результате точечной замены A3243G в гене транспортной РНК лейцина (UUR). Существенно реже встречаются мутации A3252G и G13513A в митохондриальной ДНК того же гена, а также точечная замена T3271C (7,5% наблюдаемых случаев). Точечные мутации могут отмечаться в гене *COX III* [10]. Мигреноподобные эпизоды, описываемые в литературе, встречались и у нашей пациентки, частоту развития мигренозных пароксизмов впоследствии отследить оказалось невозможным из-за афатических нарушений и когнитивного дефицита. Анамнестические данные указывают на первый ишемический эпизод в возрасте 10 лет с полным восстановлением левосторонней пирамидной недостаточности. Мигренозные приступы возникли спустя 2 мес после эпизода ишемии, продолжаясь с нарастающей частотой до 2–3 раз в сутки до появления повторного ишемического эпизода спустя 9 мес после первого. У отца пациентки нет указаний на развитие мигрени, однако у матери наблюдаются эпизодические приступы мигрени с аурой, хотя случаев инсульта или инфаркта у нее и ближайших родственников не отмечалось.

У представленной пациентки диагностирована наиболее частая мутация — A3243G, а также повышение уровней пирувата (до 0,84 ммоль/л) и лактата (до 13,4 ммоль/л) в крови в состоянии покоя.

Несмотря на благоприятный исход лечения пациентки в описываемый период, данные долгосрочного катамнестического наблюдения оказались более пессимистичными — пациентка погибла в 2018 г. от резистентного эпилептического статуса в условиях реанимационного отделения МОНИКИ.

Второй клинический случай иллюстрирует необходимость раннего включения синдрома MELAS в дифференциально-диагностический поиск.

Клинический случай 2

Пациент В., 14 лет, поступил в детскую неврологическую клинику с жалобами на эпизод сильнейший односторонней головной боли в височной области справа, с иррадиацией в правый глаз, с нарушением зрения в правом глазу по типу «пелены». Указанные симптомы возникли поздно вечером и длились всю ночь, в связи с чем родители мальчика вызвали бригаду скорой

медицинской помощи, и ребенок был госпитализирован в стационар по месту жительства с подозрением на приступ мигрени. Неспецифическая обезболивающая терапия, применение спазмолитиков существенного облегчения состояния не принесли, однако вскоре после поступления (спустя несколько часов) приступ головной боли и нарушения зрения полностью купировались самостоятельно. Дифференциальная диагностика проводилась с мигренозным инсультом, височным артериитом и острой ишемией сетчатки. Пациенту выполнено нейровизуализационное исследование — МРТ головного мозга на аппарате с магнитной индукцией 0,3 Т, которое выявило очаговые изменения лобной и теменной долей правой гемисферы, слабоинтенсивное накопление контрастного вещества, минимальное расширение наружных ликворных пространств. Слабоинтенсивное накопление контрастного вещества позволило лечащим врачам пациента высказать предположение о развитии демиелинизирующего процесса в центральной нервной системе — проведенная в дальнейшем МРТ шейного и грудного отделов позвоночника с МР-миелографией и контрастированием не обнаружила патологии. Пациент был направлен в клинику детской неврологии МОНИКИ на 5-е сутки пребывания в стационаре по месту жительства. В МОНИКИ ребенку проведена МРТ головного мозга на аппарате с магнитной индукцией 1,5 Т, которая показала поражение серого вещества правого полушария большого мозга с признаками нарушения целостности гематоэнцефалического барьера — синдром MELAS? (рис. 3). Достоверно оценить динамику изменений по сравнению с предыдущим исследованием не представлялось возможным ввиду низкого разрешения сканирования предыдущего исследования.

Пациент консультирован генетиком, проведено генетическое исследование с применением методики прицельного поиска мутаций митохондриальной ДНК методом MLPA — результат оказался положительным: выявлена типичная мутация A3243G. После получения результатов исследования начата активная метаболическая терапия, проведено исследование уровня лактата в периферической крови (отмечено повышение до 14,1 ммоль/л). Примечательно, что уровень пирувата соответствовал лабораторной норме для рассматриваемого возраста, а ультразвуковое сканирование экстракраниальных сосудов показало деформацию хода обеих позвоночных артерий (больше выраженную слева) без признаков нарушения параметров локальной гемодинамики. Иммуноферментный анализ не показал нарастания уровня иммуноглобулинов, при исследовании крови ДНК методом полимеразной цепной реакции патогенов не обнаружено. С положительной динамикой — полным регрессом неврологической симптоматики, прежде всего головной боли и нарушения зрения на правый глаз — ребенок был выписан из стационара. В настоящее время проводится катамнестическое наблюдение.

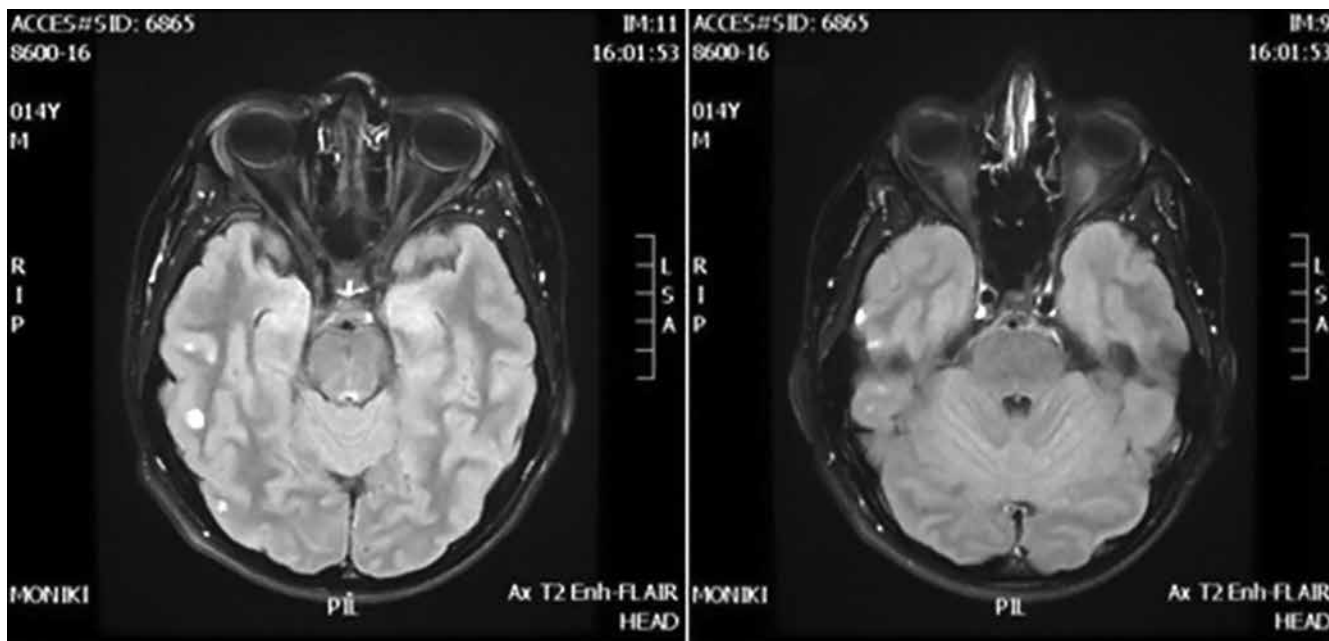


Рис. 3. Пациент В., 14 лет, магнитно-резонансная томография головного мозга, режим T2-FLAIR: визуализируются мелкие очаги в кортикальной пластинке теменной и височной долей

Fig. 3. Patient B., 14 years old. T2-FLAIR magnetic resonance image of the brain: small lesions in the cortical plate of the parietal and temporal lobes

В заключение следует добавить, что синдром MELAS с совершенствованием диагностики и повышением информированности врачей постепенно перестает быть орфанной патологией [2–7]. В круг дифференциальной диагностики ишемических эпизодов у молодых пациентов, помимо объемного образования, патологической извитости прецеребральных

и аномалий развития интрацеребральных сосудов, а также специфических васкулитов, обязательно следует добавлять и дебют митохондриальных энцефалопатий. Очевидным становится, наряду с ранней диагностикой, как можно более раннее начало энергокорректирующей терапии, имеющей патогенетическое приложение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Амирханян М.Г., Котов А.С., Елисеев Ю.В., Шаталин А.В. Варианты патоморфоза клинической картины фокальных эпилепсий. Русский журнал детской неврологии 2017;12(3):34–43. [Amirkhanyan M.G., Kotov A.S., Eliseev Yu.V., Shatalin A.V. Variants of pathomorphosis of clinical manifestations of focal epilepsy. Russian Journal of Child Neurology 2017;12(3):34–43. (In Russ.)].
2. Гинтера Е.К., Пузырева В.П. Наследственные болезни: национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2017. С. 184–7. [Gintera E.K., Puzyreva V.P. Hereditary diseases: a national guideline. A brief edition. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. Pp. 184–7. (In Russ.)].
3. Захарова Е.Ю., Михайлова С.В., Руденская Г.Е. и др. Дифференциальная диагностика лейкоцистозов. Медицинская генетика 2004;(10):453–9. [Zakharova E.Yu., Mikhaylova S.V., Rudenskaya G.E. et al. Differential diagnosis of leukodystrophy. Meditsinskaya genetika = Medical Genetics 2004;(10):453–9. (In Russ.)].
4. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. М.: МИА, 2002. 591 с. [Illarioshkin S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A., Markova E.D. DNA diagnostics and medical genetic counseling in neurology. Moscow: MIA, 2002. 591 p. (In Russ.)].
5. Котов С.В., Стаховская Л.В. Инсульт: руководство для врачей. М.: МИА, 2009. 400 с. [Kotov S.V., Stakhovskaya L.V. Stroke: a guideline for physicians. Moscow: MIA, 2009. 400 p. (In Russ.)].
6. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению. М.: Литера, 2015. 352 с. [Mikhaylova S.V., Zakharova E.Yu., Petrukhin A.S. Neurometabolic diseases in children and adolescents: approaches to the diagnosis and treatment. Moscow: Litera, 2015. 352 p. (In Russ.)].
7. Сидорова О.П., Неретин В.Я., Агафонов Б.В. Медико-генетическое консультирование при наследственных и врожденных болезнях нервной системы. М.: МИА, 2004. 224 с. [Sidorova O.P., Neretin V.Ya., Agafonov B.V. Medical and

- genetic counseling for hereditary and congenital diseases of the nervous system. Moscow: MIA, 2004. 224 p. (In Russ.)].
8. Anglin R.E., Garside S.L., Tarnopolsky M.A. et al. The psychiatric manifestations of mitochondrial disorders: a case and review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2012;73(4):506–12. DOI: 10.4088/JCP.11r07237.
9. Koga Y., Povalko N., Nishioka J. et al. MELAS and L-arginine therapy: pathophysiology of stroke-like episodes. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1201:104–10. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05624.x.
10. Tang S., Wang J., Zhang V.W. et al. Transition to next generation analysis of the whole mitochondrial genome: a summary of molecular defects. *Hum Mutat* 2013;34(6):882–93. DOI: 10.1002/humu.22307.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.В. Шаталин/A.V. Shatalin: <https://orcid.org/0000-0003-1169-5437>

Е.В. Мухина/E.V. Mukhina: <https://orcid.org/0000-0002-8145-7023>

А.С. Котов/A.S. Kotov: <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706>

М.Г. Амирханян/M.G. Amirkhanyan: <https://orcid.org/0000-0002-7117-7423>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Синдром Клифстра и эпилепсия

Р. Г. Гамирова^{1, 2}, Н. Г. Люкшина³, Р. Р. Гамирова², М. Е. Фарносова⁴

¹Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 420012 Казань, ул. Муштары, 11;

²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18;

³Медицинский центр «МИДЕАЛ»; Россия, 445020 Тольятти, ул. Ленинградская, 43;

⁴ГАУЗ «Детская городская больница №8» г. Казани; Россия, 420061 Казань, ул. Бари Галеева, 11

Контакты: Римма Габдульбаровна Гамирова r-gamirov@mail.ru

Синдром Клифстра — редкое генетическое аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное гаплоинтенсивностью *EHMT1* (*Euchromatic Histone Methyltransferase 1*). Клиническая картина синдрома Клифстра включает умеренную или тяжелую интеллектуальную недостаточность с отсутствием речи, выраженную мышечную гипотонию, микробрахицефалию, врожденные пороки сердца, почек, урогенитального тракта, типичный для синдрома лицевой дисморфизм.

В статье представлены 2 схожих клинических случая сочетания синдрома Клифстра с эпилепсией. У обоих пациентов наряду с типичной картиной основного заболевания в клинике отмечаются серийные эпилептические спазмы с дебютом после 1-го года, модифицированная, склонная к синхронизации гипсаритмия на электроэнцефалограмме, фармакорезистентное течение эпилепсии. Это может свидетельствовать о том, что синдром Клифстра может включать развитие эпилепсии как один из симптомов заболевания.

Ключевые слова: синдром Клифстра, эпилепсия, эпилептические спазмы, ген *EHMT1*, клинический случай

Для цитирования: Гамирова Р. Г., Люкшина Н. Г., Гамирова Р. Р., Фарносова М. Е. Синдром Клифстра и эпилепсия. Русский журнал детской неврологии 2019;14(4):32–7.

DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-4-32-37



KLEEFSTRA SYNDROME AND EPILEPSY

R. G. Gamirova^{1, 2}, N. G. Lyukshina³, R. R. Gamirova², M. E. Farnosova⁴

¹Kazan State Medical Academy, branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; 11 Mushtari St., Kazan 420012, Russia;

²Kazan Federal University; 18 Kremlevskaya St., Kazan 420000, Russia;

³Medical Center "MIDEAL"; 43 Leningradskaya St., Togliatti 445020, Russia;

⁴Children's City Hospital No. 8; 11 Bari Galeeva St., Kazan 420061, Russia

Kleefstra syndrome is a rare autosomal dominant genetic disorder caused by haploinsufficiency of the *EHMT1* (*Euchromatic Histone Methyltransferase 1*). Patients with Kleefstra syndrome have following most common symptoms: moderate or severe intellectual deficiency, absence of speech, significant diffuse muscular hypotonia, micro-brachycephaly, congenital defects of heart, kidneys, genitourinary tract and recognizable dysmorphic features of face.

The article presents 2 similar clinical cases of Kleefstra syndrome in combination with epilepsy. Both patients, along with a typical clinical picture of the underlying disease, have serial epileptic spasms with an onset after first year of life, modified hypsarhythmia with tendency to synchronization on the electroencephalogram, pharmacoresistant epilepsy. This indicates that Kleefstra syndrome can include epilepsy as one of symptoms of the disease.

Key words: Kleefstra syndrome, epilepsy, epileptic spasms, gene *EHMT1*, clinical case

For citation: Gamirova R. G., Lyukshina N. G., Gamirova R. R., Farnosova M. E. Kleefstra syndrome and epilepsy. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = *Russian Journal of Child Neurology* 2019;14(4):32–7. (In Russ.).

Синдром Клифстра (синонимы: синдром делеции 9q34.3 хромосомы, 9q-синдром, синдром субтеломерной делеции 9q) (OMIM: 610253) — редкое (предположительная частота 1:200000) генетическое аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное гаплоинтенсивностью *EHMT1* (*Euchromatic Histone*

Methyltransferase 1) [3]. Ген *EHMT1* (OMIM: 607001), локализующийся на субтеломерном участке длинного плеча 9-й хромосомы (9q34.3), кодирует гистон-метилтрансферазу, способную диметилировать 9-й лизин в гистоне H3 (H3K9me2) в эухроматиновых регионах генома [4, 8].

Пациенты с синдромом Клифстра характеризуются узнаваемыми клиническими признаками, которые обычно включают умеренную или тяжелую интеллектуальную недостаточность с отсутствием речи, расстройства аутистического спектра, поведенческие нарушения, выраженную гипотонию, микробрахицефалию, врожденные пороки развития, включая пороки сердца, почек, урогенитального тракта и лицевой дисморфизм (гипертелоризм, синофриз, макроглоссию, прогнатизм, плоское лицо, «рот карпа» и т. д.). Синдром одинаково часто встречается у мужского и женского пола, распространен во всех этнических группах [9].

В литературе описано более 100 случаев, в каждом случае при генетическом обследовании была обнаружена либо микроделеция участка хромосомы в локусе 9q34.3, частично или полностью захватывающего ген *EHMT1*, либо патогенная мутация в самом гене *EHMT1* [7, 12, 14]. Ген характеризуется полной пенетрантностью — клинические особенности синдрома Клифстра проявляются у всех лиц с инактивацией 1 аллели *EHMT1*, однако степень и тяжесть клинических проявлений варьируют [11]. Все описанные случаи заболевания были спорадическими (*de novo*), за редким исключением, когда у одного из родителей обнаруживалась сбалансированная хромосомная транслокация, включающая участок 9q34.3, или в случае мозаицизма [9, 15]. Но также встречаются описания *EHMT1*-отрицательных случаев, когда возникновение идентичной клинической картины предположительно обусловлено мутациями в генах, имеющих схожую с *EHMT1* биологическую роль (например, *KMT2C* (OMIM: 606833)) [10].

Исследования показали, что белок *EHMT1* (также известный как *GLP* — G9a-подобный белок) регулирует гомеостазную пластичность посредством контроля синаптического масштабирования [2], эпигенетически регулирует экспрессию гена посредством ремоделирования хроматина и, по-видимому, играет важную роль в нейрональном развитии [11].

Фенотипический спектр, вызванный изменениями *EHMT1*, может быть довольно широким. Текущие данные свидетельствуют о том, что у пациентов с патогенными вариантами гена *EHMT1* (например, с наличием миссенс или нонсенс-мутации) и с короткой (<1 Мб) микроделецией участка 9q34.3 нет явных различий в клинических проявлениях. Однако у лиц с большими (≥1 Мб) делециями участка 9q34.3 соматические нарушения гораздо более выраженные, чем при внутригенных мутациях *EHMT1* [9].

Во всех случаях были представлены следующие типичные симптомы: черепно-лицевые особенности, гипотония, микробрахицефалия, задержка речевого развития, умственная отсталость, поведенческие и психические расстройства, невозможность ходить,

частые инфекционные заболевания респираторного тракта. Несмотря на то что в некоторых публикациях упоминается о сочетании в 23–30 % случаев синдрома Клифстра с эпилептическими приступами, такими как абсансы, фокальные или генерализованные тонико-клонические приступы, мы не обнаружили подробного описания особенностей клинической картины и течения эпилепсии у этих пациентов [9, 13].

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей эпилепсии, которая встречается при синдроме Клифстра.

Проанализированы данные анамнеза, а также результаты клинического, генетического, электроэнцефалографического, магнитно-резонансного исследований 2 пациентов с подтвержденным синдромом Клифстра, у которых клиническая картина основного заболевания сочеталась с эпилептическими приступами. Диагноз синдрома Клифстра был подтвержден при генетическом исследовании в обоих случаях.

Приводим истории болезни наблюдаемых нами пациентов.

Клинический случай 1

Пациент Ч., 3 лет 2 мес, с рождения наблюдался у невролога по поводу выраженной мышечной гипотонии, множественных стигм дизэмбриогенеза, задержки психического и двигательного развития (в возрасте 3 лет — сидит неуверенно, не встает у опоры, не ходит самостоятельно), отсутствия речи (не говорит, не понимает обращенную речь), слабости мышц, вялости, повышенной утомляемости, затруднения жевания твердой пищи. Также пациент наблюдается у нефролога в связи с пороком развития в виде уретерогидронефроза левой почки, удвоения левой почки; у кардиолога — с врожденным пороком сердца в виде открытого овального окна и множественными коронаро-левожелудочковыми фистулами коронарной артерии; у уролога — с правосторонним крипторхизмом. У мальчика отмечаются очень частые простудные заболевания, он плохо прибавляет в массе.

Наследственный анамнез неотягощен. Ребенок от 2-й беременности (искусственная инсеминация), протекавшей на фоне обострения бронхиальной астмы и приема преднизолона у матери, от 2-х самостоятельных срочных родов. Масса тела при рождении — 2730 г, оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. В неонатальном периоде ребенок был переведен в отделение патологии новорожденных в связи с симптомами неврологических нарушений. С первых месяцев жизни мать ребенка отметила низкую двигательную активность мальчика, повышенную сонливость, высокий порог болевой чувствительности, снижение реакции на звуки. Ребенок развивался с задержкой: начал держать голову в 4,5 мес, сидеть с поддержкой — в 12 мес жизни.

В возрасте 1 года 10 мес появились эпилептические приступы по типу кластерных инфантильных (эпилептических) спазмов с частотой 1–2 серии в день по 3–10 спазмов в серию. С начала заболевания принимал вальпроат, далее вальпроат в комбинации с топираматом – без эффекта; терапия сопровождалась выраженной заторможенностью ребенка. Далее введен вигабатрин (в дозе до 500 мг/сут) в комбинации с вальпроатом. Приступы стали несколько реже, однако отмечалась плохая переносимость терапии в виде нарушения сна. В настоящее время на фоне комбинации вигабатрина в дозе 500 мг/сут и вальпроата в дозе 300 мг/сут сохраняются единичные серии приступов с частотой 1 раз в 5 дней с периодическим учащением при инфекционных заболеваниях.

В неврологическом статусе обращают на себя внимание множественные стигмы дизэмбриогенеза. Со стороны черепных нервов – непостоянное альтернирующее расходящееся косоглазие, больше слева. Выраженная диффузная выраженная мышечная гипотония до рекурвации в суставах. Опора на стопы полностью с плосковальгусной установкой стоп. Сухожильные рефлексy с рук и ног умеренно снижены (больше с нижних конечностей). Задержка психоречевого развития: не говорит, лепет отсутствует, мало интересуется окружающим. При вертикализации себя не удерживает. Не ходит самостоятельно. Игрушки берет уверенно, но интерес к ним резко снижен.

Магнитно-резонансная томография головного мозга (3 Т): ретроцереbellарная киста и расширение субарахноидальных пространств.

Видеоэлектроэнцефалографический мониторинг с включением дневного сна после депривации сна: замедление основной активности фона. В бодрствовании и во сне зарегистрирована эпилептиформная активность в виде диффузных коротких и продолженных (до 2–6 с) разрядов нерегулярных комплексов пик-, полипик–медленная волна амплитудой до 100–500 мкВ с преобладанием в лобно-височных областях, больше слева, с тенденцией к частоте 2,0–2,5 Гц (данные изменения были расценены как модифицированная гипсаритмия с тенденцией к синхронизации). При пробуждении зафиксированы серийные симметричные эпилептические спазмы.

При проведении генетического исследования методом секвенирования нового поколения (панель «Наследственные эпилепсии») по итогам анализа покрытия (избыточности прочтения) секвенированных генов (анализ вариаций числа копий) получены данные в пользу наличия гетерозиготной делеции сегмента 9-й хромосомы с приблизительными границами 139981441–141016461 п. о., захватывающей участки 37 генов (LOD 2.51), в том числе гена ЕНМТ1. Гетерозиготные делеции гена ЕНМТ1 описаны у пациентов с синдромом Клифстра (OMIM: 610253).

Клинический случай 2

Пациентка В., 4 лет 11 мес (рис. 1). Клинические характеристики во многом сходны с таковыми пациента Ч. (см. таблицу). У пациентки В. также выявлены краниофациальные аномалии, задержка двигательного и психического развития с аутистиподобным поведением и отсутствием речи, врожденный порок сердца.

Наследственность отягощена по эпилепсии (у отца ребенка височная эпилепсия), родители не родственники. Ребенок от 1-й беременности, 1-х родов, масса тела при рождении – 2540 г, оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. Выраженная диффузная мышечная гипотония с первых дней жизни. Развитие с задержкой формирования моторных навыков: голову начала держать с 4 мес, сидеть – с 9 мес, ходить – с 1 года 2 мес.



Рис. 1. Пациентка В., 4 лет 11 мес. Диагноз: синдром Клифстра. Эпилептическая энцефалопатия с серийными эпилептическими спазмами, фармакорезистентное течение; выраженная задержка психоречевого развития (фотография предоставлена Н. Г. Люкшиной)

Fig. 1. Patient V., female, 4 years 11 months old. Diagnosis: Kleefstra syndrome. Epileptic encephalopathy with cluster epileptic spasms, pharmacoresistant course; severe delay of mental and speech development (photo provided by N. G. Liukshina)

Клинические характеристики 2 пациентов с синдромом Клифстра

Clinical characteristics of 2 patients with Kleefstra syndrome

Показатель Parameter	Пациент Ч. Patient Ch.	Пациент В. Patient V.
Возраст в настоящее время Current age	3 года 1 мес 3 years 1 month	4 года 11 мес 4 years 11 months
Пол Sex	Мужской Male	Женский Female
Умственная отсталость Mental retardation	+*	+
Отсутствие речи Lack of speech	+	+

Окончание таблицы
End of table

Показатель Parameter	Пациент Ч. Patient Ch.	Пациент В. Patient V.
Диффузная мышечная гипотония Diffuse muscular hypotonia	+	+
Низкий рост Low growth	+	+
Брахицефалия Brachycephaly	+	+
Повышенная масса тела Overweight	— *	+
Синофрив Synophrys	+	+
Широкая переносица Broad nasal bridge	+	+
Гипертелоризм Hypertelorism	+	+
Аркообразные брови Arched eyebrows	+	+
Губы «лук Купидона» «Cupid bow» upper lip	+	+
Толстые вывернутые губы Thick/everted lower lip	+	+
Короткий нос Short nose	+	+
Вывернутые ноздри Anteverted nostrils	+	+
Макроглоссия Macroglossia	+	+
Дисплазия наружного уха External ear dysplasia	—	+
Брахидактилия Brachydactyly	—	+
Страбизм Strabismus	+	—
Врожденные пороки развития сердца Congenital heart malformation	+	+
Врожденные пороки развития почек Congenital malformation of the kidneys	+	—
Урогенитальные аномалии Urogenital anomalies	+	—

Показатель Parameter	Пациент Ч. Patient Ch.	Пациент В. Patient V.
Снижение слуха Hearing loss	+	—
Атрезия ануса Atresia of the anus	—	—
Частые инфекции Frequent infections	+	+
Симптомы по данным магнитно-резонансной томографии Symptoms according to magnetic resonance imaging	Ретроцереbellарная киста, расширение субархноидальных пространств Retrocerebellar cyst, enlargement of subarchnoid spaces	Перивентрикулярная лейкопатия Periventricular leukopathy
Дополнительные симптомы Additional symptoms	Низкорасположенные уши, запоры Low-lying ears, constipation	Атрофия диска зрительных нервов, аномальное положение стоп, низкорасположенные уши Atrophy of the optic disc, abnormal position of the feet, low-lying ears

*Символы «+» или «—» означают наличие или отсутствие признака у пациента.

*“+“ or “—“ symbols indicate the presence or absence of a symptom in the patient.

Дебют эпилепсии в возрасте 1 года также в виде частых серийных инфантильных спазмов. По кинематике эпилептические спазмы характеризовались кивком с раскидыванием рук и ног, заведением глаз вверх, с частотой до 10–15 серий в сутки. Применение препаратов вальпроевой кислоты, вигабатрина, гидрокортизона, окскарбазепина, леветирацетама, клобазама в виде моно- и комбинированной терапии — без существенного эффекта; отмечена резистентность приступов к фармакотерапии. Применение кетогенной диеты также не дало отчетливого положительного эффекта.

Магнитно-резонансная томография головного мозга: перивентрикулярная лейкопатия.

Видеоэлектроэнцефалографический мониторинг с включением дневного сна после депривации сна: корковая ритмика бодрствования представлена высокоамплитудной медленноволновой активностью дельта- и тета-диапазона с включениями мультифокальных комплексов острая-, пик-, полипик–медленная волна, острыми волнами в правых переднелобных, в правых

задневисочных, левых височных, левых переднелобных, левых медиальных лобных, в левых теменных отведениях. Сон не дифференцирован на фазы, физиологические паттерны сна отсутствуют. Во сне регистрируется модифицированная гипсаритмия со склонностью к синхронизации. За время исследования эпилептических приступов и электроэнцефалографических паттернов приступов не зарегистрировано.

При проведении генетического исследования методом секвенирования нового поколения (панель «Наследственные эпилепсии») по итогам анализа покрытия (избыточности прочтения) секвенированных генов получены данные в пользу наличия гетерозиготной делеции сегмента 9-й хромосомы с приблизительными границами 139982516–141016461 п. о., захватывающей участки 37 генов (LOD 2.88), в том числе гена *EHMT1*.

Представленное описание клинической картины и данных обследования 2 пациентов с синдромом Клифстра указывает на сходство не только клинических картин основного заболевания, но и типа приступов, возраста начала и течения эпилепсии.

Впервые о синдроме с узнаваемым фенотипом и набором клинических симптомов, при котором обнаружили делецию 9q34.3 хромосомы, T. Kleefstra упоминает в начале 1990-х годов [9]. В дальнейшем информация о синдроме накапливалась, были выявлены полисистемность поражения при данном генетическом заболевании, варианты мутаций гена *EHMT1* и широкая вариабельность тяжести проявления клинической картины. Во многих публикациях в длинном списке симптомов упоминаются и эпилептические приступы. Однако ни в одной из них нет подробного описания того, как протекает эпилепсия у пациентов с синдромом Клифстра. Причем при обновлении информации о синдроме в 2011 г. T. Kleefstra указал на то, что из 37 пациентов с этим заболеванием эпилепсия возникла у 7 из 16 пациентов с микроделецией 9q34.3 хромосомы и у 2 из 11 пациентов с внутригенной мутацией *EHMT1* [14]. Таким образом, согласно наблюдениям Kleefstra, эпилепсия несколько чаще встречается у пациентов с микроделецией 9-й хромосомы, чем у лиц с внутригенной мутацией. Но с уверенностью говорить об этом невозможно в связи с маленькой выборкой пациентов.

Сходство эпилепсии у представленных нами пациентов проявляется в том, что в обоих случаях эпилепсия манифестировала в виде серийных инфантильных (эпилептических) спазмов с поздним началом на 2-м году жизни. Эпилептические спазмы не купировались традиционно применяемыми при лечении данного вида приступов антиэпилептическими препаратами и сохраняются после 3 лет жизни [1, 5], тогда как обычно инфантильные спазмы в дальнейшем трансформируются в другой тип приступов. Важно

отметить, что в электроэнцефалографической картине обоих пациентов также прослеживается значительное сходство (рис. 2, 3) – она соответствует паттерну модифицированной гипсаритмии со склонностью к синхронизации по классификации Hrachovy [6].

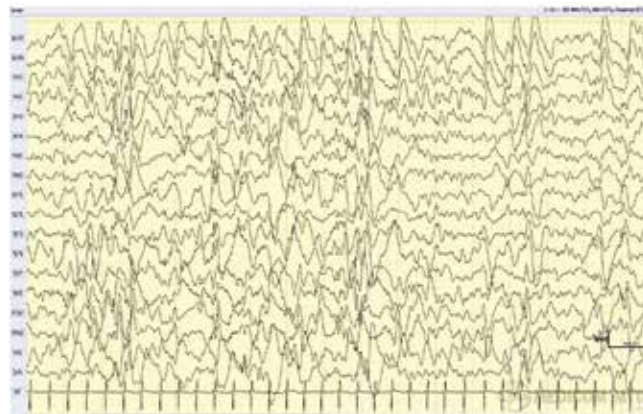


Рис. 2. Пациент Ч., 3 лет 1 мес. Диагноз: синдром Клифстра. Эпилептическая энцефалопатия с серийными эпилептическими спазмами, фармакорезистентное течение; выраженная задержка психоречевого развития. Электроэнцефалограмма (запись сна)

Fig. 2. Patient Ch., male, 3 years 1 month old. Diagnosis: Kleefstra syndrome. Epileptic encephalopathy with cluster epileptic spasms, pharmacoresistant course; severe delay of mental and speech development. Electroencephalogram (sleep)

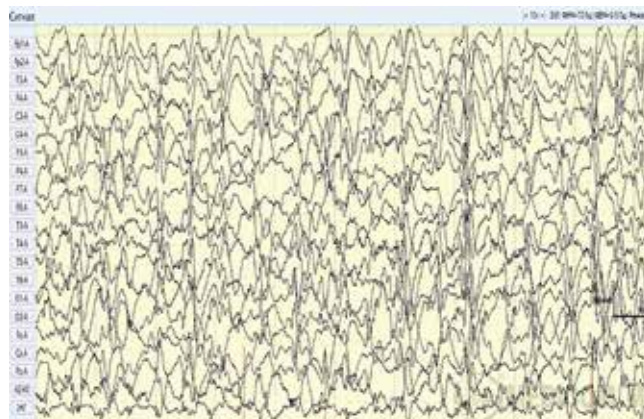


Рис. 3. Пациентка В., 4 лет 11 мес. Диагноз: синдром Клифстра. Эпилептическая энцефалопатия с серийными эпилептическими спазмами, фармакорезистентное течение; выраженная задержка психоречевого развития. Электроэнцефалограмма (запись сна)

Fig. 3. Patient V., female, 4 years 11 months old. Diagnosis: Kleefstra syndrome. Epileptic encephalopathy with cluster epileptic spasms, pharmacoresistant course; severe delay of psycho-speech development. Electroencephalogram (sleep)

Таким образом, триада симптомов (эпилептические (инфантильные) спазмы, гипсаритмия на электроэнцефалограмме, задержка психомоторного развития), наблюдаемая у наших пациентов, позволяет говорить о том, что эпилепсия в данных случаях

протекает по типу младенческой эпилептической энцефалопатии – синдрома Веста. Конечно, учитывая обнаруженную у обоих пациентов делецию достаточно большого участка 9-й хромосомы, включающего ген *EHMT1*, можно предположить, что этот участок может включать также другие гены, мутации которых могли бы быть причиной развития эпилепсии, однако в нашем случае делеция у представленных пациентов не включает гены, мутация которых была бы известна как причина развития инфантильных спазмов.

Наш опыт наблюдения и лечения 2 пациентов с данным генетическим заболеванием в сочетании с эпилепсией, проявляющейся инфантильными спазмами с поздним дебютом, свидетельствует о том, что, вероятно, синдром Клифстра может включать развитие эпилепсии как один из симптомов заболевания, и эпилепсия может развиваться по типу фармакорезистентной эпилептической энцефалопатии. Необходимо дальнейшее накопление информации об этом редком генетическом синдроме.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Фарносова М.Е., Гамирова Р.Г. Сравнительный анализ результатов терапии синдрома Веста тетракозактидом и другими антиэпилептическими препаратами. Русский журнал детской неврологии 2017;12(3):44–50. [Farnosova M.E., Gamirova R.G. Comparative analysis of therapy outcomes in patients with West syndrome receiving tetraosactide and other antiepileptic drugs. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology* 2017;12(3):44–50. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-3-44-50.
2. Benevento M., Iacono G., Selten M. et al. Histone methylation by the Kleefstra syndrome protein EHMT1 mediates homeostatic synaptic scaling. *Neuron* 2016;91(2):341–55. DOI: 10.1016/j.neuron.2016.06.003.
3. Blackburn P.R., Tischer A., Zimmermann M.T. et al. A novel Kleefstra syndrome associated variant that affects the conserved tplx motif within the ankyrin repeat of EHMT1 leads to abnormal protein folding. *J Biol Chem* 2017;292:3866–76. DOI: 10.1074/jbc.M116.770545.
4. Blackburn P.R., Williams M., Cousin M.A. et al. A novel *de novo* frameshift deletion in EHMT1 in a patient with Kleefstra syndrome results in decreased H3K9 dimethylation. *Mol Genet Genomic Med* 2017;5(2):141–6. DOI: 10.1002/mgg3.268.
5. Gamirova R.G., Shaimardanova R.M., Ziganshina L.E. Pharmacoeconomics of antiepileptic drugs in children: Comparative analysis of efficacy and safety. *Int J Risk Saf Med* 2012;24(3):179–85. DOI: 10.3233/JRS-2012-0565.
6. Hrachovy R.A., Frost Jr.J.D., Kellaway P. Hypsarrhythmia: variations on the theme. *Epilepsia* 1984;25:317–25.
7. Kleefstra T., Brunner H.G., Amiel J. et al. Loss-of-function mutations in euchromatin histone methyltransferase 1 (EHMT1) cause the 9q34 subtelomeric deletion syndrome. *Am J Hum Genet* 2006;79(2):370–7. DOI: 10.1086/505693.
8. Kleefstra T., Kramer J.M., Neveling K. et al. Disruption of an EHMT1-associated chromatin-modification module causes intellectual disability. *Am J Hum Genet* 2012;91(1):73–82. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.05.003.
9. Kleefstra T., Nillesen W.M., Yntema H.G. Kleefstra syndrome. Eds.: Pagon R.A., Bird T.D., Dolan C.R., Stephens K. *GeneReviews*. Last update 2015. University of Washington, Seattle, 1993–2018.
10. Koemans T.S., Kleefstra T., Chubak M.C. et al. Functional convergence of histone methyltransferases EHMT1 and KMT2C involved in intellectual disability and autism spectrum disorder. *PLoS Genet* 2017;13(10):e1006864. DOI: 10.1371/journal.pgen.1006864.
11. Nagy J., Kobolak J., Berzsenyi S. et al. Altered neurite morphology and cholinergic function of induced pluripotent stem cell-derived neurons from a patient with Kleefstra syndrome and autism. *Translational Psychiatry* 2017;7(7):e1179–89. DOI: 10.1038/tp.2017.144.
12. Noruzinia M., Ahmadvand M., Bashti O. et al. Kleefstra syndrome: the first case report from Iran. *Acta Medica Iranica* 2017;55(10):650–4.
13. Vermeulen K., de Boer A., Janzing J.G. et al. Adaptive and maladaptive functioning in Kleefstra syndrome compared to other rare genetic disorders with intellectual disabilities. *Am J Med Genet Part A* 2017;173(7):1821–30. DOI: 10.1002/ajmg.a.38280.
14. Willemsen M.H., Vulto-van Silfhout A.T., Nillesen W.M. et al. Update on Kleefstra syndrome. *Mol Syndromol* 2011;2(3–5):202–12. DOI: 10.1159/000335648.
15. Willemsen M.H., Beunders G., Callaghan M. et al. Familial Kleefstra syndrome due to maternal somatic mosaicism for interstitial 9q34.3 microdeletions. *Clin Genet* 2011;80(1):31–8. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2010.01607.x.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.Г. Гамирова / R.G. Gamirova: <https://orcid.org/0000-0002-8582-592X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информированное согласие. Родители пациентов подписали информированное согласие на публикацию их данных.

Informed consent. There is given the parental informed consent to the publication of children's data.

Статья поступила: 28.08.2018. **Принята к публикации:** 10.09.2019.

Article submitted: 28.08.2018. **Accepted for publication:** 10.09.2019.

Коморбидность фетального алкогольного синдрома и синдром смешанного апноэ/гипопноэ сна у 7-летней девочки (клинический случай)

К.Д. Яковлева, О.В. Алексеева, Н.А. Шнайдер, Д.Р. Сидоренко, Д.В. Дмитренко

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Контакты: Кристина Дмитриевна Яковлева Kris_995@mail.ru

Фетальный алкогольный синдром является результатом пренатального воздействия алкоголя на плод и проявляется нарушением нервно-психического развития и различными врожденными пороками развития, приводящими к коморбидным состояниям. Среди врожденных пороков развития при данной патологии описана и аденонозиллярная патология. Сужение просвета носоглотки, челюстно-лицевые дисморфии и мышечная гипотония могут приводить к формированию синдрома апноэ сна. В статье представлен клинический случай фетального алкогольного синдрома и синдрома апноэ сна у девочки 7 лет с множественными врожденными пороками развития, рожденной от злоупотреблявшей алкоголем матери.

Нарушение дыхания во сне необходимо дифференцировать по характеру и причине возникновения. С целью диагностики респираторных нарушений проводится кардиореспираторный мониторинг, результаты которого определяют тактику ведения больного. Междисциплинарный подход к наблюдению и лечению ребенка с фетальным алкогольным синдромом необходим с целью повышения эффективности реабилитационных мероприятий и качества жизни пациента.

Ключевые слова: фетальный алкогольный синдром, врожденные пороки развития, дети, синдром апноэ сна, хронический аденоидит, аденонозиллярная патология, кардиореспираторный мониторинг, клинический случай, междисциплинарный подход, коморбидность

Для цитирования: Яковлева К.Д., Алексеева О.В., Шнайдер Н.А. и др. Коморбидность фетального алкогольного синдрома и синдром смешанного апноэ/гипопноэ сна у 7-летней девочки (клинический случай). Русский журнал детской неврологии 2019;14(4):38–42.

DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-4-38-42



THE COMORBIDITY OF FETAL ALCOHOL SYNDROME AND SLEEP APNEA /HYPOPNEA SYNDROME IN A 7-YEAR-OLD GIRL (A CLINICAL CASE)

K. D. Yakovleva, O. V. Alekseeva, N. A. Shnayder, D. R. Sidorenko, D. V. Dmitrenko

Prof. V. F. Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia

Fetal alcohol syndrome is the result of prenatal effect of alcohol on the fetus and manifests as disorders of neural and mental development and various congenital developmental disorders leading to comorbid diseases. Among congenital developmental disorders for the pathology, adenotonsillar pathology was described. Narrowing of the nasopharyngeal opening, faciomaxillary dysmorphias and muscle hypotony can lead to sleep apnea syndrome. The article presents a clinical case of fetal alcohol syndrome and sleep apnea in a 7-year-old girl with multiple developmental disorders born from alcohol-abusing mother.

Breathing abnormalities during sleep must be differentiated per character and cause. Cardiorespiratory monitoring is used to diagnose respiratory abnormalities, the results determine patient management tactics. Interdisciplinary approach to observation and treatment of a child with fetal alcohol syndrome is necessary to increase the effectiveness of rehabilitation measures and patient's quality of life.

Key words: fetal alcohol syndrome, congenital malformations, children, sleep apnea syndrome, chronic adenoiditis, adenotonsillar pathology, cardiorespiratory monitoring, clinical case, interdisciplinary approach, comorbidity

For citation: Yakovleva K. D., Alekseeva O. V., Shnayder N. A. et al. The comorbidity of fetal alcohol syndrome and sleep apnea/hypopnea syndrome in a 7-year-old girl (a clinical case). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2019;14(4):38–42. (In Russ.).

Введение

Фетальный алкогольный синдром (ФАС) является результатом пренатального воздействия алкоголя на плод и проявляется нарушением нервно-психического развития и различными врожденными пороками

развития [12]. Согласно данным литературы за прошедшие 3 года доля беременных женщин, употребляющих алкоголь, увеличилась с 7,6 до 10,2 % [2]. Расстройства алкогольного спектра имеют пожизненные последствия и проявляются целым рядом различных

патологических состояний [7, 9]. Помимо формирования в рамках ФАС врожденных пороков развития головного мозга и сердца, для них характерно также развитие стигм дизэмбриогенеза, челюстно-лицевых дисморфий [1]. Наличие врожденных челюстно-лицевых дисморфий при ФАС, наряду с аденотонзиллярной патологией, может приводить к развитию синдрома апноэ сна у детей [2, 3]. В дошкольном и младшем школьном возрасте относительные размеры небных и глоточной миндалин в сравнении с дыхательными путями наибольшие, что может приводить к обструкции дыхательных путей [8]. По данным зарубежных авторов, частота встречаемости синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна составляет 1–2 % [4, 11]. К развитию как обструктивного апноэ, так и центрального апноэ сна у детей (за счет предшествующих нарушений в эмбриональном периоде развития) с ФАС приводят мышечная гипотония и челюстно-лицевая дисморфия [5, 10, 13].

Представляем клинический случай сочетания ФАС и синдрома смешанного апноэ/гипопноэ сна у 7-летней девочки.

Клинический случай

Пациентка А.Ж., 7 лет. Впервые была проконсультирована неврологом в Неврологическом центре эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (далее – НЦ УК) в январе 2017 г. в возрасте 7 лет. Бабушка ребенка обратилась с жалобами на задержку развития речи у девочки, снижение памяти, трудности концентрации внимания и усвоения новой информации, медленное выполнение заданий в детском саду по сравнению со сверстниками, трудности контроля за своими эмоциями, стереотипные движения с подъемом рук и перебиранием пальцев кистей, приступы «закатывания» на высоте плача с задержкой дыхания, обмяканием и падением, раскачивание в положениях сидя и лежа (в том числе в течение длительного времени перед засыпанием), увеличение продолжительности засыпания в вечернее время до 1 ч с повторным раскачиванием.

Из анамнеза известно, что пациентка – 3-й ребенок у матери, родилась от 3-й незапланированной беременности, протекавшей на фоне хронического злоупотребления алкоголем до зачатия ребенка, на период зачатия и во время всего срока беременности. Во время вынашивания беременности женщина на учете у акушера-гинеколога не состояла, вела асоциальный образ жизни. Роды преждевременные, на сроке гестации 36 нед. При рождении диагностированы врожденная гипотрофия плода II степени, врожденная белково-энергетическая недостаточность. Со слов бабушки, самостоятельная ходьба у девочки появилась с 1 года 3 мес.

В пищевом рационе ребенка преобладали хлебобулочные изделия, отмечался выраженный дефицит массы тела. Выявлялись аутистические черты поведения с отказом от ласки, стереотипиями, задержкой речевого развития. В возрасте 1 года ребенок был взят на воспитание бабушкой и бабушкой (по материнской линии).

Объективный статус: состояние ребенка удовлетворительное. Девочка в сознании. Ориентация в месте, времени и собственной личности сохранена. Умеренно повышен уровень ситуативной тревожности, но сопротивления осмотру врача девочка не оказывает, глазной контакт сохранен, немногословна, фразовая речь сформирована. Масса тела 14,5 кг при росте 114 см, индекс массы тела 11,16 кг/м². Астенический тип телосложения. Гиперэластоз кожи и подкожной клетчатки, межпальцевый птеригиум, наиболее выраженный на левой кисти, кожная частичная синдактилия II–III пальцев обеих стоп. Алкогольная челюстно-лицевая дисморфия (короткие и узкие глазные щели, широкая плоская переносица, сглаженный губной желобок, тонкая верхняя губа (кайма верхней губы, «готическое» небо), негрубая микроцефалия, эпикантус, гипогнатия, микрогнатия. Диффузная мышечная гипотония. Дисплазия костей левой голени с укорочением ноги на 1 см, прихрамывание при ходьбе (рис. 1).



Рис. 1. Пациентка А.Ж., 7 лет. Внешний вид ребенка, стигмы дизэмбриогенеза

Fig. 1. Female patient A. Zh., 7 years old. Appearance of the child, dysembryogenic stigmata

Неврологический статус: черепно-мозговые нервы: гипотония мягкого нёба; дисфония, дизартрия; нарушения глотания нет. Мышечный тонус негрубо диффузно снижен, физиологические рефлексы умеренные, патологических рефлексов не выявлено, парезов нет. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Расстройств чувствительности не выявлено. Тазовых нарушений нет.

После осмотра неврологом НЦ УК девочка была направлена на консультацию оториноларинголога НЦ УК для верификации фоновой патологии лор-органов и согласования дальнейшей тактики ведения пациентки.

Жалобы со стороны лор-органов (со слов бабушки) на гнусавость голоса, регулярную заложенность носа с обильным слизистым отделяемым, храп во время ночного сна, беспокойный непродолжительный сон. **Лор-статус:** дыхание через нос на момент осмотра умеренно затруднено. Носовая перегородка умеренно искривлена влево. Слизистая оболочка носа умеренно гиперемирована, истончена. Нижние носовые раковины гипертрофированы. При эндоскопическом исследовании – обтурация аденоидной тканью на 2/3. Наружный слуховой проход AS, AD узкий, свободный. Реакция на звук живая,

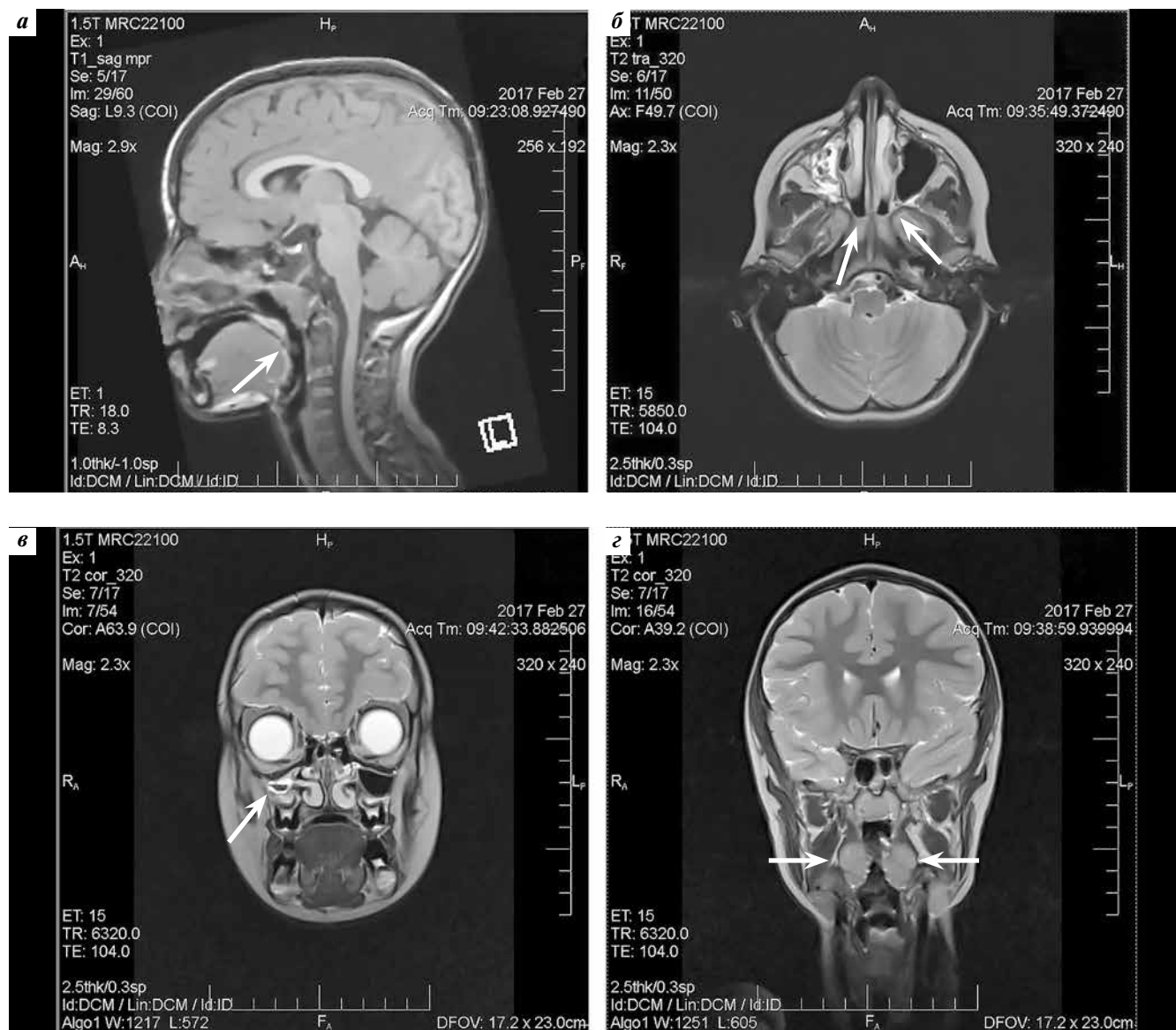


Рис. 2. Пациентка А.Ж., 7 лет. Магнитно-резонансная томография головного мозга: а – сагиттальная проекция. Гипертрофия глоточной миндалины II степени (указана стрелкой); б – аксиальная проекция. Симметричная гипертрофия нижних носовых раковин (указана стрелками); в, з – коронарная проекция. Гипертрофия нёбных миндалин II степени, гипоплазия верхнечелюстной пазухи справа (указаны стрелками)

Fig. 2. Female patient A. Zh., 7 years old. Magnetic resonance imaging of the brain: a – sagittal projection. Grade II hypertrophy of the palatal tonsils (arrow); б – axial projection. Symmetrical hypertrophy of the inferior nasal concha (arrows); в, з – coronary projection. Grade II hypertrophy of the palatal tonsils, hypoplasia of the maxillary sinus on the right (arrows)

ЖИЗНЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

выполняет просьбы врача. Рот при дыхании приоткрыт. Язык влажный, умеренно обложен белым тонким налетом. «Готическое» нёбо. Запах изо рта. Слизистая оболочка полости рта розовая, чистая. Слизистая оболочка задней стенки глотки розовая, чистая, стекание слизи по задней стенке глотки. Нёбные миндалины: гипертрофия I степени, лакуну чистые, рыхлые, увеличенные, без видимого казеозного детрита. Голос назализован.

Совместно неврологом и оториноларингологом НЦ УК был определен план дополнительного обследования.

Магнитно-резонансная томография головного мозга (1,5 T): мелкие очаговые изменения в веществе головного мозга дистрофического характера, асимметрия гиппокампов без видимых структурных изменений, незначительная асимметрия боковых желудочков. Подозрение на фокальную кортикальную дисплазию в передних базальных отделах левой лобной доли. Гипоплазия правой верхнечелюстной пазухи, гипертрофия глоточной миндалины II степени, гипертрофия нижних носовых раковин, гипертрофия нижних полюсов нёбных миндалин, сужающих просвет гортани (рис. 2).

Электроэнцефалография: базовый ритм в пределах возрастной нормы, интериктальная и иктальная эпиплеформная активность не зарегистрирована.

Кардиореспираторный мониторинг: индекс апноэ/гипопноэ 2,1/ч. Храп регистрировался не более 5 % времени. Зарегистрировано 16 эпизодов дыхательных нарушений: 3 эпизода обструктивного апноэ максимальной продолжительностью до 22 с, 2 эпизода центрального апноэ максимальной продолжительностью до 41 с, 11 эпизодов

гипопноэ максимальной продолжительностью до 32 с. Минимальный уровень сатурации 76 %. Средний уровень сатурации 98 %. Индекс десатурации 1,1/ч.

Электрокардиография: синусовый ритм, средняя частота сердечных сокращений 68 уд/мин, регистрировались эпизоды синусовой аритмии с минимальной частотой сердечных сокращений 48 уд/мин и максимальной частотой 108 уд/мин.

Заключение: синдром смешанного апноэ/гипопноэ легкой степени тяжести. Ночная гипоксемия тяжелой степени. Синусовая аритмия на фоне респираторных событий (рис. 3).

Таким образом, у ребенка имеют место множественные нарушения со стороны органов и систем, обусловленные ФАС, с поражением нервной системы: нарушения в эмоционально-волевой сфере, аффективно-респираторные приступы, стереотипии, задержка речевого и психического развития, снижение памяти, дефицит внимания, нарушение обучаемости; костно-суставной системы: врожденный челюстно-лицевой дисморфизм, гипоплазия верхнечелюстной пазухи справа, гипертрофия нижних носовых раковин, врожденная гипоплазия костей левой голени с укорочением нижней конечности слева на 1 см, плосковальгусные стопы.

Кроме того, у пациентки регистрируется сопутствующая патология со стороны лор-органов: гипертрофия глоточной миндалины II степени, гипертрофия нёбных миндалин I–II степени, а также метаболические нарушения в миокарде и белково-энергетическая недостаточность I степени.

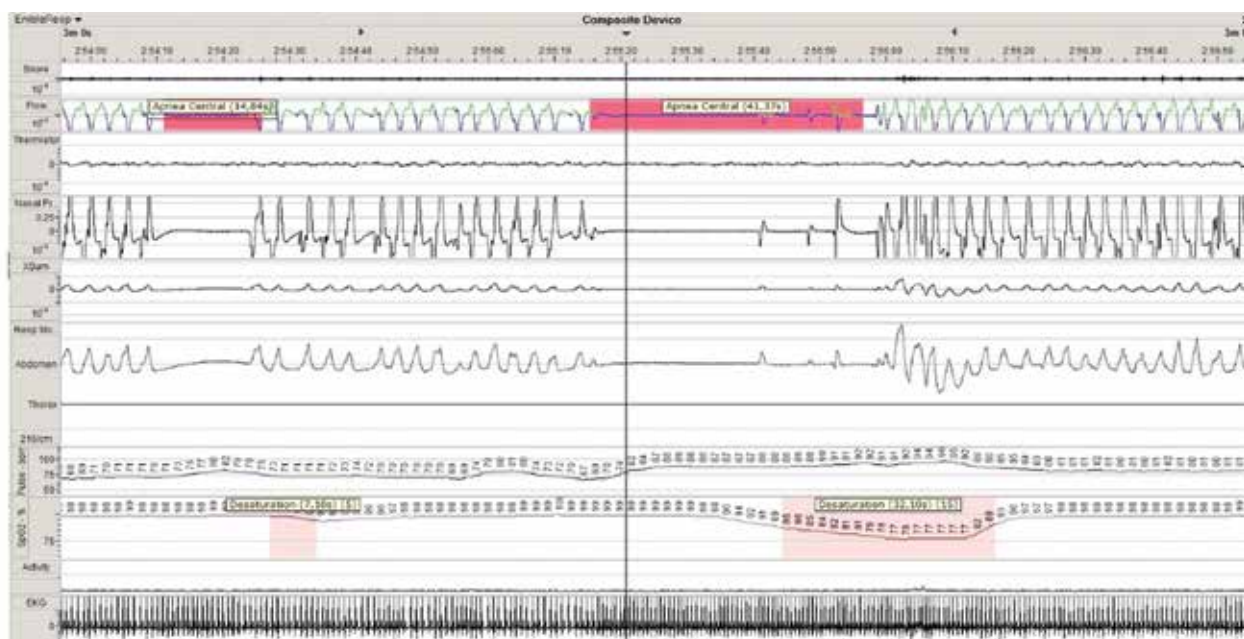


Рис. 3. Пациентка А. Ж., 7 лет. Паттерн кардиореспираторного мониторинга с использованием диагностического оборудования Embla ResMed (Австралия): красным цветом выделена зона центрального апноэ длительностью до 40 с, розовым — зона десатурации длительностью до 30 с
 Fig. 3. Female patient A. Zh., 7 years old. Pattern of cardiorespiratory monitoring using Embla ResMed diagnostic equipment (Australia): red shows the area of central apnea lasting 40 seconds, pink shows the area of desaturation lasting 30 seconds

Осложнение: синдром смешанного апноэ/гипопноэ сна.

Принимая во внимание данные клинического неврологического и оториноларингологического осмотра, эндоскопического осмотра лор-органов, результаты объективных методов исследования, в рамках консилиума принято совместное решение оториноларинголога

и невролога о плановом оперативном лечении в объеме холодно-плазменной аденотомии под общей анестезией.

Представленный клинический случай демонстрирует значимость междисциплинарного подхода к ведению ребенка с ФАС в обеспечении повышения эффективности реабилитационных мероприятий и улучшения качества жизни пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бахшиева С., Зорина Е., Мудрова Л. и др. Критерии фетального алкогольного синдрома и предупреждение нарушений развития детей. *Врач* 2015;(1):58–9. [Bakhshieva S., Zorina E., Mudrova L. et al. Criteria of fetal alcohol syndrome and prevention of developmental disorders in children. *Vrach = Doctor* 2015;(1):58–9. (In Russ.)].
2. Сидоренко Д.Р., Терскова Н.В., Шнайдер Н.А. Выбор тактики ведения ребенка с хроническим аденоидитом, осложненным синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна: клинический случай. *Вестник клинической больницы* 2016;7(2):48–51. [Sidorenko D.R., Terskova N.V., Shnayder N.A. Choice of tactics of reference of the child with chronic adenoiditis complicated by obstructive sleep apnea/hypopnea: clinical case. *Vestnik klinicheskoy bolnitsi = Clinical Hospital Bulletin* 2016;7(2):48–51. (In Russ.)].
3. Терскова Н.В. Хронический аденоидит. *Сибирское медицинское обозрение* 2015;(94):85–92. [Terskova N.V. Chronic adenoiditis. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review* 2015;(94):85–92. (In Russ.)].
4. Aubertin G., Beydon N. Obstructive sleep apnea syndrome in children. *Rev Pneumol Clin* 2013;69(4):229–36. DOI: 10.1016/j.pneumo.2013.05.004.
5. Bozzini M.F., Di Francesco R.C. Managing obstructive sleep apnoea in children: the role of craniofacial morphology. *Clinics (Sao Paulo)* 2016;71(11):664–6. DOI: 10.6061/clinics/2016(11)08.
6. Denny L., Coles S., Blitz R. Fetal alcohol syndrome and fetal alcohol spectrum disorders. *Am Fam Physician* 2017;96(8):515–22.
7. Dörrie N., Föcker M., Freunschit I. et al. Fetal alcohol spectrum disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2014;23(10):863–75. DOI: 10.1007/s00787-014-0571-6.
8. Esteller E. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in children: Beyond adenotonsillar hypertrophy. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2015;66(2):111–9. DOI: 10.1016/j.otorri.2014.05.001.
9. Feldman H.S., Jones K.L., Lindsay S. et al. Prenatal alcohol exposure patterns and alcohol-related birth defects and growth deficiencies: a prospective study. *Alcohol Clin Exp Res* 2012;36(4):670–6. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2011.01664.x.
10. Felix O., Amadeo A., Olmo Arroyo J. et al. Central sleep apnea in children: experience at a single center. *Sleep Med* 2016;25:24–8. DOI: 10.1016/j.sleep.2016.07.016.
11. Joosten K.F., Larramona H., Miano S. et al. How do we recognize the child with OSAS? *Pediatr Pulmonol* 2017;52(2):260–71. DOI: 10.1002/ppul.23639.
12. Landgraf M., Nothacker M., Heinen F. Diagnosis of fetal alcohol syndrome (FAS): German guideline version 2013. *Eur J Paediatr Neurol* 2013;17(5):437–46. DOI: 10.1016/j.ejpn.2013.03.008.
13. Qiu Z.H., Wu Y.X., Yan H.C. et al. Prevalence of central sleep apnea in different age groups of children with sleep apnea-hypopnea. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2013;93(6):419–21.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информированное согласие. Родители пациентки подписали информированное согласие на публикацию ее данных.
Informed consent. There is given the parental informed consent to the publication of child's data.

Статья поступила: 05.05.2019. **Принята к публикации:** 08.09.2019.
Article submitted: 05.05.2019. **Accepted for publication:** 08.09.2019.

Обеспечение пациентов с эпилепсией бесплатными лекарственными препаратами

А. П. Герцен¹, В. В. Румянцев², А. А. Искандерова², А. А. Баkitова²

¹ГБУЗ «Оренбургский областной клинический психоневрологический госпиталь ветеранов войн»; Россия, 460035 Оренбург, ул. Комсомольская, 202;

²ООО «ЭПИЛЕПСИЯ 56»; Россия, 460050 Оренбург, ул. Ноябрьская, 43/5

Контакты: Антон Петрович Герцен antngercen@yandex.ru

Эпилепсия — распространенное заболевание нервной системы, требующее многолетнего, нередко пожизненного применения лекарственных препаратов, что позволяет многим людям с таким диагнозом вести активную социальную жизнь, избегая угрозы инвалидизации или жизнеугрожающих ситуаций.

Несмотря на имеющиеся нормативно-правовые акты, достаточно полно регламентирующие вопросы обеспечения пациентов с диагнозом «эпилепсия» бесплатными лекарственными препаратами, остается много вопросов в части соответствия действующего законодательства заявленным в Конституции РФ нормам, а также в части доступности лицам с эпилепсией бесплатных лекарственных препаратов в рамках, обозначенных законодательством.

В этой статье мы постарались отразить основные нормы действующего законодательства, регламентирующие вопросы обеспечения пациентов с эпилепсией бесплатными лекарственными препаратами, знакомство с которыми поможет всем заинтересованным лицам (врачам и пациентам) в преодолении бюрократических барьеров при противостоянии с чиновниками от медицины в отстаивании законных прав пациентов.

Ключевые слова: эпилепсия, бесплатные лекарственные препараты, клинические рекомендации, стандарт медицинской помощи, незарегистрированные лекарственные препараты, набор социальных услуг, программа госгарантий

Для цитирования: Герцен А. П., Румянцев В. В., Искандерова А. А., Баkitова А. А. Обеспечение пациентов с эпилепсией бесплатными лекарственными препаратами. Русский журнал детской неврологии 2019; 14(4):43–56.

DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-4-43-56



PROVISION OF FREE MEDICINES TO PATIENTS WITH EPILEPSY

A. P. Gertsen¹, V. V. Romyantsev², A. A. Iskanderova², A. A. Bakitova²

¹Orenburg Regional Clinical Psychoneurological Hospital for War Veterans; 202 Komsomolskaya St., Orenburg 460035, Russia;

²EPILEPSY 56 LLC; 43/5 Noyabrskaya St., Orenburg 460050, Russia

Epilepsy is a common disease of the nervous system that requires long-term (often lifelong) use of drugs that allow many people with this diagnosis to lead an active social life with no risk of disability or life-threatening situations.

Despite the existing normative acts regulating the provision of free medicines to epilepsy patients, there are still many problems associated with the compliance with the current legislation (Constitution of the Russian Federation) and the availability of free medicines for patients with epilepsy.

In this article, we tried to cover the main norms of the current legislation regulating the issues of providing patients with epilepsy with free medicines; this can be helpful for both physicians and patients in overcoming bureaucratic barriers when confronting medical officials in defending the rights of patients.

Key words: epilepsy, free medicines, clinical guidelines, standard of care, unregistered medicines, set of social services, program of state guarantees

For citation: Gertsen A. P., Romyantsev V. V., Iskanderova A. A., Bakitova A. A. Provision of free medicines to patients with epilepsy. Russian Journal of Child Neurology 2019; 14(4):43–56. (In Russ.).

Введение

Правовым основанием обязанности государства по разработке и осуществлению мер по охране здоровья граждан являются положения ст. 41 Конституции РФ [12], в которой закреплено право граждан на охрану здоровья и бесплатную медицинскую помощь в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения.

Законодательные гарантии обеспечения пациентов с эпилепсией бесплатными лекарственными препаратами

Особенность заболевания эпилепсией заключается в том, что пациенты, регулярно получающие правильно подобранную, адекватную терапию, могут вести полноценную и активную социальную жизнь, избегая инвалидизации. Подобная терапия

подразумевает необходимость значительных финансовых затрат. Именно поэтому проблема доступности бесплатного лекарственного обеспечения очень ошущима для пациентов с эпилепсией.

Право на бесплатную медицинскую помощь входит в число конституционно защищаемых ценностей и является неотъемлемым и неотчуждаемым благом, принадлежащим каждому от рождения (ст. 17 Конституции РФ). Это фундаментальное, отправное законодательное положение (юридическое установление), базовое для всей системы конкретных прав и свобод, закрепленных за человеком в сфере здравоохранения, обладающее наивысшей юридической силой [11]. Однако современная правовая база не в полной мере обеспечивает конституционное право граждан на охрану здоровья и получение бесплатной медицинской помощи.

Большая часть наших граждан реализует свое право на бесплатное лекарственное обеспечение в соответствии с законодательными гарантиями в общем правовом режиме по программам обязательного медицинского страхования. Наряду с общим можно выделить также специальный правовой режим лекарственного обеспечения по признаку наличия у граждан того или иного заболевания, в том числе эпилепсии, отнесенного законодателем к соответствующему перечню, либо определенного правового статуса [31].

Обеспечение пациентов с эпилепсией бесплатными лекарственными препаратами

В составе набора социальных услуг. В рамках специального правового режима осуществляется лекарственное обеспечение граждан из числа категорий, приведенных в ст. 6.1 Федерального закона «О государственной социальной помощи» от 17.07.1999 № 178-ФЗ (далее — Закон № 178-ФЗ): инвалиды, участники Великой Отечественной войны, ветераны боевых действий, жители блокадного Ленинграда и др. [36], в соответствии с утвержденным правительством РФ перечнем лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (п. 2 ст. 6.2 Закона № 178-ФЗ, приложение № 2 к Распоряжению Правительства РФ от 10.12.2018 № 2738-р [32] (далее — Распоряжение № 2738-р)). В отношении данных категорий граждан упомянутым Федеральным законом в п. 1 ст. 6.2 закреплено право на обеспечение в соответствии со стандартами медицинской помощи необходимыми лекарственными препаратами в составе набора социальных услуг, т. е. в рамках реализации права на социальное обеспечение.

Финансовое обеспечение расходов, связанных с предоставлением социальных услуг категориям

граждан согласно ст. 6.1 Закона № 178-ФЗ, осуществляется за счет средств, предусмотренных в федеральном бюджете на соответствующий год (п. 3 ст. 6.5 Закона № 178-ФЗ, п. 4 Правил финансового обеспечения расходов по предоставлению гражданам государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг, утвержденных Постановлением Правительства РФ от 29.12.2004 № 864, ред. от 29.06.2018 с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2019 (далее — Постановление № 864)) [20].

В рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Пациенты с диагнозом «эпилепсия» имеют право на обеспечение бесплатными лекарственными препаратами из средств регионального бюджета в рамках территориальной программы государственных гарантий.

Перечень групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные средства отпускаются по рецептам врачей бесплатно, был установлен Постановлением Правительства РФ от 30.07.1994 № 890 [21]. Эпилепсия входит в этот перечень.

Статьей 19 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (далее — Закон № 323-ФЗ) предусмотрено право каждого на медицинскую помощь в гарантированном объеме, оказываемую без взимания платы, в соответствии с программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи [37].

В ст. 80 Закона № 323-ФЗ регламентировано оказание гражданам бесплатной медицинской помощи. Согласно п. 3 этой статьи при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и территориальных программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи не подлежат оплате за счет личных средств граждан:

- 1) оказание медицинских услуг, назначение и применение лекарственных препаратов, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) по медицинским показаниям в соответствии со стандартами медицинской помощи;
- 2) назначение и применение по медицинским показаниям лекарственных препаратов, не входящих в перечень ЖНВЛП в случаях их замены из-за индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям по решению врачебной комиссии.

При этом согласно п. 2 Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения (утвержденных Постановлением Правительства РФ от 28.08.2014 № 871) перечень важнейших лекарственных препаратов формируется

по международным непатентованным наименованиям этих лекарственных препаратов, в том числе с учетом стандартов медицинской помощи [22].

В п. 5 ст. 80 Закона № 323-ФЗ в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи устанавливаются:

- 1) перечень видов, форм и условий медицинской помощи, оказание которой осуществляется бесплатно;
- 2) перечень заболеваний и состояний, оказание медицинской помощи при которых осуществляется бесплатно;
- 3) категории граждан, оказание медицинской помощи которым осуществляется бесплатно.

Право предоставления лекарственного обеспечения гражданам с диагнозом «эпилепсия» за счет средств региональных бюджетов регламентировано в территориальных программах государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утвержденных органами государственной власти субъектов РФ в соответствии с программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (ст. 81 Закона № 323-ФЗ).

Неотъемлемое право всех пациентов с эпилепсией на обеспечение бесплатными лекарственными препаратами. Граждане с диагнозом «эпилепсия» обеспечиваются бесплатными лекарственными препаратами за счет средств и федерального, и региональных бюджетов.

Если лицо с диагнозом «эпилепсия» входит в категорию граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг (ст. 6.1 Закона № 178-ФЗ) и включенных в федеральный регистр лиц, имеющих право на получение государственной социальной помощи и не отказавшихся от получения социальной услуги, предусмотренной п. 1 ч. 1 ст. 6.2 Закона № 178-ФЗ, то финансирование обеспечения необходимыми лекарственными препаратами в рамках набора социальных услуг осуществляется за счет средств федерального бюджета (п. 3 ст. 6.5 Закона № 178-ФЗ: «Порядок финансирования расходов по оказанию гражданам государственной социальной помощи в виде социальных услуг, предусмотренной настоящей главой, устанавливается Правительством Российской Федерации»; Постановление № 864).

Граждане с диагнозом «эпилепсия», которым установлена в соответствии с законодательством РФ ежемесячная денежная выплата (например, инвалиды в соответствии с Федеральным законом от 24.11.1995 № 181-ФЗ «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» [38]), отказавшиеся от набора социальных услуг, имеют право на обеспечение бесплатными лекарственными препаратами, как и граж-

дане с диагнозом «эпилепсия», не подпадающие под действие Закона № 178-ФЗ, в рамках территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи за счет регионального бюджета (например, Постановление Правительства Оренбургской области от 29.12.2018 № 911-п «Об утверждении территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам на территории Оренбургской области медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов» (далее – программа госгарантий Оренбургской области), раздел VIII, п. 2.2: «За счет средств областного бюджета в соответствии с законодательством Оренбургской области осуществляется обеспечение лекарственными препаратами в соответствии с перечнем групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные препараты и медицинские изделия в соответствии с законодательством Российской Федерации отпускаются по рецептам врачей бесплатно» [17]).

Таким образом, лекарственное обеспечение лиц с эпилепсией осуществляется по действующему законодательству как на федеральном, так и на региональном уровне. Пациенты с диагнозом «эпилепсия» при амбулаторном лечении имеют право на обеспечение бесплатными лекарственными препаратами независимо от наличия или отсутствия инвалидности и прочих льготных оснований.

Анализ судебной практики свидетельствует о том, что права отдельных граждан на бесплатное лекарственное обеспечение нередко нарушаются, и по разным причинам, чаще экономического свойства, им отказывают в бесплатных лекарствах. За восстановлением своих законных прав граждане обращаются в суд. Так, решением Свердловского районного суда г. Костромы от 21.10.2010 по делу № 2-2369/2010 был восстановлен в правах гражданин, имеющий инвалидность. Согласно материалам дела, инвалид отказался от лекарственного обеспечения за счет средств федерального бюджета и получал ежемесячные денежные выплаты. В лекарственном обеспечении за счет бюджета регионального уровня ему было отказано, также отказано в выписке рецепта региональным медицинским учреждением в связи с выбором денежных выплат за счет средств федерального бюджета. Гражданин вынужден был приобретать лекарственные препараты самостоятельно за счет собственных средств. При обращении в Департамент здравоохранения Костромской области с просьбой о возмещении ему потраченных средств инвалид получил отказ, который он обжаловал в суде.

Суд, рассматривая данные обстоятельства, указал на то, что региональное медицинское учреждение необоснованно отказало гражданину в выписке

рецептов, а региональный Департамент здравоохранения – в возмещении денежных средств. Также суд указал, что независимо от отказа от набора социальных услуг в пользу ежемесячных денежных выплат инвалид имеет право на получение лекарственных средств бесплатно. Кроме того, суд признал, что потраченные инвалидом денежные средства должны быть возмещены за счет средств областного бюджета [33].

При рассмотрении 7 июня 2017 г. Советским районным судом г. Орла дела № 2-997/2017 об отказе Департамента здравоохранения Орловской области инвалиду в получении бесплатного лекарственного препарата из-за отсутствия денежных средств суд обязал Департамент здравоохранения Орловской области бесплатно обеспечивать инвалида лекарственным средством на весь период лечения [34].

Несоответствие региональных программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи Федеральной программе в части перечней лекарственных препаратов, отпускаемых при амбулаторном лечении бесплатно

Проблемным вопросом является несоответствие региональных программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи Федеральной программе государственных гарантий (далее – Федеральная программа) [23, 30]. Согласно п. 3 ч. 1 ст. 16 Закона № 323-ФЗ разработка, утверждение и реализация территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, включающей в себя территориальную программу обязательного медицинского страхования, относятся к полномочиям органов государственной власти субъектов РФ. Федеральный законодатель, наделяя органы государственной власти субъектов РФ указанными выше полномочиями и включая законодательство субъектов РФ в систему правовых регуляторов в области охраны здоровья, одновременно установил объемы и границы осуществления нормотворческих полномочий органов государственной власти субъектов РФ в этой сфере, предусмотрев в ч. 1 и 3 ст. 81 Закона № 323-ФЗ положения, согласно которым органы государственной власти субъектов РФ утверждают территориальные программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в соответствии с Федеральной программой. Предписание о необходимости принимать территориальную программу в соответствии с Федеральной программой также содержится в 3-м абзаце раздела I (Общие положения) Федеральной программы.

Федеральная программа, определяя порядок и условия предоставления медицинской помощи, критерии доступности медицинской помощи (раздел VII),

не предполагает произвольного занижения средних нормативов финансовых затрат на единицу объема медицинской помощи. Более того, в силу ч. 3 ст. 81 Закона № 323-ФЗ территориальные программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи при условии выполнения финансовых нормативов, установленных программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, могут содержать дополнительные виды и условия оказания медицинской помощи, а также дополнительные объемы медицинской помощи.

Тем не менее органы исполнительной власти субъектов РФ позволяют себе отступления от установленных на федеральном уровне гарантий и нарушают права жителей регионов на получение государственных гарантий бесплатной медицинской помощи в объеме, определенном Правительством РФ. В первую очередь это касается перечня лекарственных препаратов, отпускаемых населению в соответствии с перечнем групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные препараты отпускаются по рецептам врачей бесплатно. В нарушение требования федерального законодательства эти перечни во многих регионах не включают некоторые препараты из федерального перечня ЖНВЛП.

Анализ судебной практики свидетельствует о том, что такие ситуации становятся предметом рассмотрения Верховного Суда РФ, который, как правило, признает наличие нарушений. Такие решения Верховный Суд РФ принял по Амурской [1], Вологодской [2], Брянской [3], Пензенской [4], Новгородской [5] областям, Алтайскому [6], Красноярскому [7] и Пермскому [8] краям, Республикам Башкортостан [9] и Чувашской [10] и многим другим субъектам. Допущенные нарушения установленных федеральных гарантий медицинского обслуживания на основании решений Верховного Суда РФ подлежат устранению.

При этом судебная практика во многих случаях исходит из того, что отказ в обеспечении бесплатным лекарственным препаратом в связи с его отсутствием в региональном перечне лекарственных средств не может нарушать права пациента на получение необходимого ему лечения [35].

С целью исключить подобные несоответствия в Федеральную программу государственных гарантий на 2019 г., утвержденную Постановлением Правительства РФ от 10.12.2018 № 1506 [23], внесено существенное дополнение в раздел VIII, абзац 4. Территориальная программа в части определения порядка и условий оказания медицинской помощи должна включать перечень лекарственных препаратов, отпускаемых населению в соответствии с перечнем групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные препараты и медицинские

изделия отпускаются по рецептам врачей бесплатно, сформированный в объеме не менее утвержденного распоряжением Правительства РФ на соответствующий год перечня ЖНВЛП, за исключением лекарственных препаратов, используемых исключительно в стационарных условиях.

Несмотря на прямое указание федерального законодателя, перечень лекарственных препаратов в региональных программах государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 г. зачастую не соответствуют требованиям Федеральной программы. В территориальных программах государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 г. и на плановый период 2020 и 2021 гг., утвержденных правительствами регионов, перечень лекарственных препаратов, отпускаемых населению в соответствии с перечнем групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные препараты и медицинские изделия отпускаются по рецептам врачей бесплатно, включает перечни противосудорожных препаратов, не соответствующие Федеральной программе, и не содержит часть включенных в перечень ЖНВЛП для медицинского применения на 2019 г., утвержденный распоряжением Правительства РФ от 10.12.2018 № 2738-р, а также не включает предусмотренные перечнем ЖНВЛП необходимые лекарственные формы (таблетки, капсулы, сироп, суспензия и др.). Например, в территориальной программе, утвержденной постановлением правительства Архангельской области от 26.12.2018 № 646, в списке противосудорожных препаратов отсутствуют этосуксимид, бриварацетам, перампанел, прегабалин (4 препарата из 14 перечня ЖНВЛП) [15], в Ханты-Мансийском автономном округе отсутствуют этосуксимид, бриварацетам, перампанел, лакосамид (постановление правительства Ханты-Мансийского автономного округа – Югры от 28.12.2018 № 500-п) [19], в Оренбургской области в этом перечне нет бриварацетама и перампанела (постановление правительства Оренбургской области от 29.12.2018 № 911-п) [17], в Смоленской области нет бриварацетама и прегабалина (постановление правительства Смоленской области от 29.12.2018 № 980) [18], в Москве нет бриварацетама (постановление правительства г. Москвы от 27.12.2018 № 1703-пп) [16] и др. Кроме того, в перечне ЖНВЛП вальпроевая кислота представлена 14 лекарственными формами, карбамазепин – 5, левитирацетам, топирамат представлены 3 лекарственными формами, а в территориальных программах отдельных регионов в перечне вообще не предусмотрены разные лекарственные формы (например, в Оренбургской области).

Как видим, несмотря на то что федеральное законодательство предусматривает бесплатное обеспечение необходимыми лекарственными препаратами

всех пациентов, страдающих эпилепсией, в регионах уже на законодательном уровне имеют место ограничения их прав.

Необходимо отметить, что в ряде регионов в перечни дополнительно включены эффективные препараты, например ламотриджин (в Новосибирской, Оренбургской, Смоленской и других областях), габапентин (в Новосибирской, Смоленской и других областях) и некоторые другие препараты.

Практические вопросы обеспечения граждан с эпилепсией бесплатными лекарственными препаратами. Полномочия органов государственной власти субъектов РФ в сфере здравоохранения в части организации обеспечения граждан лекарственными препаратами

Отдельно необходимо остановиться на вопросе доступности пациентам с эпилепсией лекарственных препаратов, включенных в территориальную программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

При оформлении рецепта на необходимые препараты на рабочем месте врача в государственной информационной системе Оренбургской области доступна выписке лишь часть лекарственных препаратов, как правило, это бензобарбитал, фенобарбитал, клоназепам, карбамазепин, окскарбазепин, вальпроевая кислота, топирамат. Еще 6 препаратов из территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи – фенитоин, этосуксимид, лакосамид, левитирацетам, прегабалин и ламотриджин – нельзя выписать пациенту без предварительного письменного обоснования на врачебной комиссии медучреждения, далее заключение врачебной комиссии представляется в управление фармацевтической деятельности регионального министерства здравоохранения, которое выносит решение об обоснованности назначения. Даже при положительном решении обеспечение пациента необходимым препаратом отодвигается еще на неопределенный срок, т. е. бесплатные лекарственные препараты пациентам с эпилепсией доступны лишь самые дешевые, зачастую старые, и с тяжелыми побочными эффектами и сложными лекарственными взаимодействиями. В результате цепь бюрократических преград фактически лишает пациентов с эпилепсией доступа к более безопасным и эффективным лекарственным препаратам.

При этом в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 11.07.2017 № 403н рецепт на лекарственный препарат, отпускаемый бесплатно и не вошедший в минимальный ассортимент лекарственных препаратов для медицинского применения (в эту категорию входят и противоэпилептические препараты), необходимых для оказания медицинской

помощи, обслуживается в течение 10 рабочих дней со дня обращения лица к субъекту розничной торговли. Рецепты на лекарственные препараты, назначаемые по решению врачебной комиссии, обслуживаются в течение 15 рабочих дней со дня обращения лица к субъекту розничной торговли [29], т. е. государственная закупка всех противоэпилептических препаратов в рамках территориальной программы госгарантий и оказания социальной помощи отдельным категориям граждан региональным министерством здравоохранения не производится заблаговременно, невзирая на прямые указания федеральных законов, что организация обеспечения граждан лекарственными препаратами относится к полномочиям органов государственной власти субъектов РФ.

Ст. 6 Федерального закона № 61-ФЗ от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств» (далее – Закон № 61-ФЗ) относит разработку и реализацию региональных программ обеспечения населения лекарственными препаратами к полномочиям органов исполнительной власти субъекта РФ при обращении лекарственных средств [39].

Ст. 16 Закона № 323-ФЗ гласит, что к полномочиям органов государственной власти субъектов РФ в сфере охраны здоровья относятся защита прав человека и гражданина в сфере охраны здоровья, разработка, утверждение и реализация программ развития здравоохранения, организация обеспечения граждан лекарственными препаратами, разработка, утверждение и реализация территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

Ст. 81 Закона № 323-ФЗ: в соответствии с программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи органы государственной власти субъектов РФ утверждают территориальные программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

Постановление Правительства РФ от 30.07.1994 № 890 поручает органам исполнительной власти субъектов РФ осуществлять меры по контролю наличия в аптечных учреждениях независимо от форм собственности лекарственных, профилактических и диагностических средств и изделий медицинского назначения, вошедших в обязательный ассортиментный перечень. При отсутствии в аптечных учреждениях лекарственных, профилактических и диагностических средств и изделий медицинского назначения, входящих в обязательный ассортиментный перечень, – принимать соответствующие меры.

Такая практика обеспечения пациентов с эпилепсией бесплатными лекарственными препаратами является нарушением законодательства РФ и регионального законодательства, согласно которым все противоэпилептические препараты из перечня

территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи или набора социальных услуг должны быть доступны к выписке пациентам с эпилепсией безо всяких ограничений. Федеральный и региональный законодатель не относят противоэпилептические препараты из перечня территориальной программы государственных гарантий или набора социальных услуг к препаратам, которые назначаются по решению врачебной комиссии, и выписка этих препаратов законодательно не требует дополнительных согласований в вышестоящих и прочих инстанциях.

Эта ситуация напрямую нарушает ст. 41 Конституции РФ, в п. 3 которой зафиксировано, что сокрытие должностными лицами фактов и обстоятельств, создающих угрозу для жизни и здоровья людей, влечет за собой ответственность в соответствии с федеральным законом.

Ответственность за обеспечение прав граждан на получение бесплатной медицинской помощи в предусмотренных законодательством пределах закреплена в Законе № 323-ФЗ:

- ст. 11: отказ в оказании медицинской помощи в соответствии с программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и взимание платы за ее оказание медицинской организацией, участвующей в реализации этой программы, и медицинскими работниками такой медицинской организации не допускаются;
- ст. 19: предусмотрено право каждого на медицинскую помощь в гарантированном объеме, оказываемую без взимания платы в соответствии с программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи;
- ст. 98: органы государственной власти и органы местного самоуправления, должностные лица организаций несут ответственность за обеспечение реализации гарантий и соблюдение прав и свобод в сфере охраны здоровья, установленных законодательством РФ.

Необходимо признать, что существующий в Оренбургской области порядок выписывания рецептов с многоступенчатой бюрократической системой обоснований и разрешений безо всяких на то законных оснований носит по факту запретительный дискриминационный характер и закрывает доступ пациентам с эпилепсией даже к тем бесплатным препаратам, которые включены в программы госгарантий или набор социальных услуг и должны быть доступны при необходимости всем пациентам в любое время без дополнительных решений врачебных комиссий медучреждений и уж тем более без согласования с региональным министерством.

Действительно, лекарственное обеспечение является одной из самых сложных проблем в реализации

государственных гарантий бесплатной медицинской помощи населению. При этом качество и доступность медицинской помощи лицам, страдающим эпилепсией, во многом определяется состоянием доступности лекарственных препаратов. Без доступа к современным препаратам и адекватного старта терапии пациенты не достигают ремиссии. Заболевание прогрессирует, переходит в тяжелую форму и требует в дальнейшем более значительных затрат на лечение и содержание.

Нормативно-правовые акты, на основании которых осуществляются диагностика и лечение пациентов с эпилепсией

Представляется необходимым остановиться на проблемах законодательного регулирования в части проведения диагностики и лечения пациентов с эпилепсией, а также оценки качества медицинской помощи.

В силу п. 1 ст. 37 Закона № 323-ФЗ медицинская помощь организуется и оказывается в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, обязательными для исполнения на территории РФ всеми медицинскими организациями, а также с учетом (с 01.01.2019) стандартов медицинской помощи [40].

Федеральный закон от 25.12.2018 № 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций» (далее — Закон № 489-ФЗ) ввел понятие клинических рекомендаций. Это документы, содержащие основанную на научных доказательствах структурированную информацию по вопросам профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, в том числе протоколы ведения (протоколы лечения) пациента, варианты медицинского вмешательства и описание последовательности действий медицинского работника с учетом течения заболевания, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний, иных факторов, влияющих на результаты оказания медицинской помощи. С 01.01.2022 согласно Закону № 489-ФЗ медицинская помощь должна будет осуществляться на основе, в том числе, клинических рекомендаций.

Клинических рекомендаций по различным болезням и состояниям к настоящему времени разработано и действует более 1200. И хотя эпилепсия является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний центральной нервной системы с большим разнообразием форм, радикально отличающихся по тактике лечения и прогнозу, к сожалению, утвержденных клинических рекомендаций ни по одной из форм эпилепсии нет.

Опираясь на прописанный в клинических рекомендациях алгоритм, рядовой врач-невролог и невролог-эпилептолог обретет законодательно обоснованную возможность оказывать квалифицированную

помощь и выписывать пациенту необходимые препараты бесплатно, невзирая на их стоимость, а также обеспечить старт лечения не только с классических препаратов, но и с современных лекарственных средств. У пациентов с эпилепсией своевременное начало правильно подобранной лекарственной терапии является залогом полноценного излечения и/или отсутствия инвалидизации.

В настоящее время в отсутствие утвержденных клинических рекомендаций врач-невролог при выборе бесплатных лекарственных препаратов имеет право руководствоваться стандартами медицинской помощи (п. 4 ст. 37 Закона № 323-ФЗ).

Согласно п. 7 ст. 80 Закона № 323-ФЗ программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи формируется с учетом порядков оказания медицинской помощи и на основе стандартов медицинской помощи, а в соответствии с п. 3 ст. 80 при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и территориальных программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи не подлежат оплате за счет личных средств граждан оказание медицинских услуг, назначение и применение лекарственных препаратов, включенных в перечень ЖНВЛП по медицинским показаниям в соответствии со стандартами медицинской помощи.

При этом стандарт медицинской помощи разрабатывается на основе клинических рекомендаций, одобренных и утвержденных в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти. Клинические рекомендации должны пересматриваться не реже 1 раза в 3 года (пп. 10 и 14 ст. 37 Закона № 323-ФЗ в редакции Закона № 489-ФЗ, действуют с 01.01.2019). В настоящее время в отсутствие утвержденных клинических рекомендаций по лечению эпилепсии действуют стандарты по оказанию медицинской помощи при эпилепсии, утвержденные в 2013 г. [25–28].

Согласно требованиям ст. 6.2 Закона № 178-ФЗ в состав набора социальных услуг включается обеспечение необходимыми лекарственными препаратами в соответствии со стандартами медицинской помощи. При оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и территориальных программ государственных гарантий не подлежит оплате за счет личных средств граждан назначение и применение лекарственных препаратов, включенных в перечень ЖНВЛП по медицинским показаниям в соответствии со стандартами медицинской помощи (п. 3 ст. 80 Закона № 323-ФЗ).

Однако и в перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе

лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (п. 2 ст. 6.2 Закона № 178-ФЗ, приложение № 2 к распоряжению Правительства РФ от 10.12.2018 № 2738-р), и в перечень ЖНВЛП, как правило, входят не все препараты из действующих стандартов первичной медико-санитарной помощи при эпилепсии. Например, в перечне ЖНВЛП на 2019 г. отсутствуют рекомендованные стандартами ламотриджин, зонисамид, эсикарибазепина ацетат.

Обеспечение бесплатными лекарственными препаратами по жизненным показаниям

Согласно ч. 15 ст. 37 Закона № 323-ФЗ назначение и применение лекарственных препаратов, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи или не предусмотренных соответствующей клинической рекомендацией, допускаются в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии, созданной в соответствии со ст. 48 Закона № 323-ФЗ.

В рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и территориальных программ государственных гарантий (п. 3 ст. 80 Закона № 323-ФЗ) не подлежат оплате за счет личных средств лекарственные препараты, не входящие в перечень ЖНВЛП, в случаях их замены из-за индивидуальной непереносимости, а также по жизненным показаниям по решению врачебной комиссии медицинской организации. Решение врачебной комиссии оформляется протоколом и вносится в медицинскую документацию пациента (ст. 48 Закона № 323-ФЗ).

При обращении в суд в случаях нарушения прав граждан на обеспечение бесплатными лекарственными препаратами по медицинским показаниям Верховный Суд становится на сторону истца [13].

Кроме того, необходимо обратить внимание на разъяснения Верховного Суда РФ от 10.09.2018 [14], что при наличии медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) при обращении в региональный департамент или министерство здравоохранения пациент не отвечает за надлежащее оформление медицинских документов, и это не может быть причиной отказа в обеспечении пациента нужным препаратом. Порядок обеспечения бесплатными лекарствами должны знать медицинские чиновники и врачи, а не пациенты, а чиновники обязаны помогать нуждающимся в обеспечении их необходимыми препаратами, а не чинить им бюрократические препятствия.

В своем Определении Верховный суд подчеркивает, что «надлежащее оформление документов является обязанностью врачебной комиссии, а не гражданина,

который не должен нести неблагоприятные последствия в виде необеспечения необходимым лекарственным препаратом из-за несоблюдения лечебным учреждением порядка оформления соответствующей документации». При выявлении недостатков в направленных медицинским учреждением документах о необходимости обеспечения пациента лекарственным препаратом региональный департамент здравоохранения и социальной защиты должен был принять меры по устранению этих недостатков, в том числе указать лечебному учреждению на необходимость исправления документов.

Непринятие Департаментом здравоохранения и социальной защиты населения Белгородской области мер по устранению недостатков медицинской документации и фактическое возложение на истца обязанности самому представить надлежащим образом оформленные необходимые документы о нужде в лекарственном препарате нарушают его право на медицинскую помощь в гарантированном государством объеме и противоречит правовому регулированию.

Обеспечение лекарственными препаратами, не зарегистрированными в РФ

Многие лекарственные препараты, способные спасти жизни пациентов или улучшить качество их жизни, отсутствуют на территории РФ, так как они не зарегистрированы Министерством здравоохранения РФ.

Использование незарегистрированных препаратов возможно на территории РФ при соблюдении дополнительных правил.

В соответствии с ч. 3 ст. 47 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» допускается ввоз конкретной партии зарегистрированных и/или незарегистрированных лекарственных средств, предназначенных для оказания медицинской помощи по жизненным показаниям конкретного пациента на основании разрешения, выданного уполномоченным федеральным органом исполнительной власти по заявлениям лиц, указанных в ст. 48 Закона № 61-ФЗ. К числу таких лиц отнесены медицинские организации, производители лекарственных средств и др.

Рассмотрение Министерством здравоохранения РФ заявления и принятие решения о выдаче разрешения на ввоз конкретной партии незарегистрированных лекарственных средств, предназначенных для оказания медицинской помощи по жизненным показаниям конкретного пациента, либо об отказе в выдаче указанного разрешения производится в срок, не превышающий 5 рабочих дней. Плата за выдачу указанного разрешения не взимается (п. 3 ст. 47 Закона № 61-ФЗ).

Возможность ввоза незарегистрированных лекарственных препаратов для оказания медицинской помощи по жизненным показаниям конкретного пациента установлена п. 10 Правил ввоза лекарственных средств для медицинского применения на территорию РФ, утвержденных Постановлением Правительства РФ от 29.09.2010 № 771 «О порядке ввоза лекарственных средств для медицинского применения на территорию Российской Федерации» (далее – Постановление № 771) [24].

В соответствии с п. 9 Постановления № 771 лекарственные препараты для медицинского применения (как не зарегистрированные в РФ, так и зарегистрированные) могут быть ввезены на территорию РФ без разрешения Министерства здравоохранения РФ, если они предназначены в целях личного использования физическими лицами, прибывшими на территорию РФ.

Таким образом, согласно законодательству, если пациент имеет право на бесплатное лекарственное обеспечение и у него есть жизненные показания к применению незарегистрированного в стране препарата, этот препарат должен предоставляться бесплатно (ч. 15 ст. 37 и п. 3 ст. 80 Закона № 323-ФЗ). Но процедура ввоза таких незарегистрированных препаратов чрезвычайно сложна и требует значительных затрат времени и средств. В связи с этим большинству пациентов такие препараты практически недоступны. При наличии у пациента возможности приобретать такие препараты за собственные средства, он может сделать это при поездке за границу при минимальном количестве бюрократических сложностей.

Недоступность по финансовым причинам современных лекарственных препаратов части пациентов с эпилепсией и, как следствие, невозможность получения качественной медицинской помощи отражаются на их дальнейшей социальной жизни и нарушают основополагающие неотчуждаемые права гражданина на охрану здоровья и бесплатную медицинскую помощь, гарантированную Конституцией РФ.

Выводы

1. По действующему законодательству обеспечение лекарственными препаратами лиц с диагнозом «эпилепсия» осуществляется как на федеральном, так и на региональном уровне. Пациенты с эпилепсией имеют право на обеспечение бесплатными лекарственными препаратами независимо от наличия или отсутствия инвалидности и других оснований, предусмотренных в ст. 6.1 Закона № 178-ФЗ.

2. Несоответствие региональных программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи требованиям федерального законодательства, в частности перечней лекарственных препаратов, отпускаемых населению в соответствии с перечнем групп населения

и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные препараты отпускаются по рецептам врачей бесплатно, нарушает конституционное право гражданина на охрану здоровья и получение бесплатной медицинской помощи.

Территориальная программа должна включать перечень лекарственных препаратов, отпускаемых населению в соответствии с перечнем групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные препараты отпускаются по рецептам врачей бесплатно, сформированный в объеме не менее утвержденного распоряжением Правительства РФ на соответствующий год перечня ЖНВЛП.

3. Существующий порядок выписки рецептов носит по факту запретительный дискриминационный характер и закрывает доступ пациентам с эпилепсией даже к тем бесплатным препаратам, которые включены в программы госгарантий или набор социальных услуг и должны быть доступны в случае необходимости всем пациентам в любое время без дополнительных бюрократических проволочек (не позднее 10 рабочих дней со дня обращения лица к субъекту розничной торговли).

4. Отсутствие утвержденных клинических рекомендаций затрудняет пациентам с эпилепсией доступ к современным бесплатным лекарственным препаратам.

5. Назначение и применение лекарственных препаратов, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи или не предусмотренных соответствующей клинической рекомендацией, допускаются в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии, созданной в соответствии со ст. 48 Закона № 323-ФЗ.

6. При наличии медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) при обращении в региональный департамент или министерство здравоохранения пациент не отвечает за надлежащее оформление медицинских документов, и это не может быть причиной отказа в обеспечении пациента нужным препаратом. Порядок обеспечения бесплатными лекарствами должны знать медицинские чиновники и врачи, а не пациенты, а чиновники обязаны помогать нуждающимся в обеспечении их необходимыми препаратами, а не чинить им бюрократические препятствия.

7. При наличии жизненных показаний к применению незарегистрированного в стране препарата, который должен предоставляться бесплатно, процедура ввоза таких препаратов сложна, требует значительных затрат времени, настойчивости и энергии. Пациентов, имеющих возможность приобретать такие препараты за собственные средства при поездке за границу, ожидает минимальное количество бюрократических сложностей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Апелляционное определение Верховного Суда Российской Федерации от 27.12.2017 № 59-АПГ17-11 «Об оставлении без изменения решения Амурского областного суда от 27.07.2017, которым были признаны недействующими абзацы 3, 4, 6, 9, 12, 13, 15, 16 раздела VII Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов, утвержденной постановлением Правительства Амурской области от 24.01.2017 № 19». Доступно по: <http://www.consultant.ru>. [Appellate resolution of the Supreme Court of the Russian Federation No. 59-APG17-11 dated 27.12.2017 "On leaving unchanged the decision of Amur Regional Court dated 27.07.2017, which invalidated paragraphs 3, 4, 6, 9, 12, 13, 15, 16 of section VII of the Territorial program of state guarantees of free provision of medical care for 2017 and for the planning period of 2018 and 2019, approved by the decree of the Government of Amur region No. 19 dated 24.01.2017". Available at: <http://www.consultant.ru>. (In Russ.)].
2. Апелляционное определение Верховного Суда Российской Федерации от 13.09.2017 № 2-АПГ17-15 «Об оставлении без изменения решения Вологодского областного суда от 22.05.2017, которым частично удовлетворено административное исковое заявление о признании недействующей в части Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на территории Вологодской области на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов, утв. постановлением правительства Вологодской области от 25.01.2017 № 15». Доступно по: <http://www.consultant.ru>. [Appellate resolution of the Supreme Court of the Russian Federation No.2-APG17-15 dated 13.09.2017 "On leaving unchanged the decision of Vologda Regional Court dated 22.05.2017, which partially satisfied the administrative claim for invalidation of the Program of state guarantees of free provision of medical care in Vologda region for 2017 and for the planning period of 2018 and 2019, approved by the decree of the Government of Vologda region No. 15 dated 25.01.2017". Available at: <http://www.consultant.ru>. (In Russ.)].
3. Апелляционное определение Верховного Суда Российской Федерации от 30.08.2017 № 83-АПГ17-13 «Об оставлении без изменения решения Брянского областного суда от 26.05.2017, которым были признаны недействующими отдельные положения постановления Правительства Брянской области от 13.03.2017 № 74-п «О территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов». Доступно по: <http://www.consultant.ru>. [Appellate resolution of the Supreme Court of the Russian Federation No. 83-APG17-13 dated 30.08.2017 "On leaving unchanged the decision of Bryansk Regional Court dated 26.05.2017, which invalidated certain paragraphs of the resolution of Government of Bryansk region No. 74-p dated 13.03.2017 «On the territorial program of state guarantees of free provision of medical care for 2017 and for the planning period of 2018 and 2019". Available at: <http://www.consultant.ru>. (In Russ.)].
4. Апелляционное определение Верховного Суда Российской Федерации от 28.03.2018 № 29-АПГ18-1 «Об оставлении без изменения решения Пензенского областного суда от 30.10.2017, которым были признаны недействующими отдельные положения Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на территории Пензенской области на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов, утвержденной постановлением Правительства Пензенской области от 29.12.2016 № 660-пп». Доступно по: <http://www.consultant.ru>. [Appellate resolution of the Supreme Court of the Russian Federation No. 29-APG18-1 dated 28.03.2018 "On leaving unchanged the decision of Penza Regional Court dated 30.10.2017, which invalidated certain paragraphs of the Territorial program of state guarantees of free provision of medical care in Penza region for 2017 and for the planning period of 2018 and 2019, approved by the decree of the government of Penza region No. 660-shp dated 29.12.2016". Available at: <http://www.consultant.ru>. (In Russ.)].
5. Апелляционное определение Верховного Суда Российской Федерации от 27.12.2017 № 84-АПГ17-12 «Об оставлении без изменения решения Новгородского областного суда от 11.09.2017, которым были признаны недействующими отдельные положения Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов, утв. постановлением правительства Новгородской области от 08.02.2017 № 43». Доступно по: <http://www.consultant.ru>. [Appellate resolution of the Supreme Court of the Russian Federation No. 84-APG17-12 dated 27.12.2017 "On leaving unchanged the decision of Novgorod Regional Court dated 11.09.2017, which invalidated certain paragraphs of the Territorial program of state guarantees of free provision of medical care for 2017 and for the planning period of 2018 and 2019, approved by the decree of the government of Novgorod region No. 43 dated 08.02.2017". Available at: <http://www.consultant.ru>. (In Russ.)].
6. Апелляционное определение Верховного Суда Российской Федерации от 13.09.2017 № 51-АПГ17-14 «Об оставлении без изменения решения Алтайского краевого суда от 27.04.2017, которым было удовлетворено административное исковое заявление о признании недействующими отдельных положений Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов, утвержденной постановлением администрации Алтайского края от 30.12.2016 № 457». Доступно по: <http://www.consultant.ru>. [Appellate resolution of the Supreme Court of the Russian Federation No. 51-APG17-14 dated 13.09.2017 "On leaving unchanged the decision of Altai Regional Court dated 27.04.2017, which satisfied the administrative claim for invalidation of certain paragraphs of the Territorial program of state guarantees of free provision of medical care for 2017 and for the planning period of 2018 and 2019, approved by the decree of the administration of Altai region No. 457 dated 30.12.2016". Available at: <http://www.consultant.ru>. (In Russ.)].
7. Апелляционное определение Верховного Суда Российской Федерации от 11.10.2017 № 53-АПГ17-37 «Об оставлении без изменения решения Красноярского краевого суда от 06.06.2017, которым удовлетворено административное исковое заявление о признании недействующей в части территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам РФ медицинской помощи в Красноярском крае на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов, утв. постановлением правительства Красноярского края от 27.12.2016 № 682-п». Доступно по: <http://www.consultant.ru>. [Appellate resolution of the

- Supreme Court of the Russian Federation No. 53-APG17-37 dated 11.10.2017 "On leaving unchanged the decision of Krasnoyarsk Regional Court dated 06.06.2017, which satisfied the administrative claim for invalidation of the territorial program of state guarantees of free provision of medical care in Krasnoyarsk region for 2017 and for the planning period of 2018 and 2019, approved by the decree of the government of Krasnoyarsk region No. 682-p dated 27.12.2016". Available at: <http://www.consultant.ru>. (In Russ.).
8. Апелляционное определение Верховного Суда Российской Федерации от 25.10.2017 № 44-АПГ17-17 «Об оставлении без изменения решения Пермского краевого суда от 28.06.2017, которыми были признаны недействующими отдельные положения Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов, утвержденной постановлением Правительства Пермского края от 30.12.2016 № 1191-п». Доступно по: <http://www.consultant.ru>. [Appellate resolution of the Supreme Court of the Russian Federation No. 44-APG17-17 dated 25.10.2017 "On leaving unchanged the decision of Perm Regional Court dated 28.06.2017, which invalidated certain paragraphs of the Program of state guarantees of free provision of medical care for 2017 and for the planning period of 2018 and 2019, approved by the decree of the government of the Perm region No. 1191-p dated 30.12.2016". Available at: <http://www.consultant.ru>. (In Russ.).]
 9. Апелляционное определение Верховного Суда Российской Федерации от 13.09.2017 № 49-АПГ17-18 «Об оставлении без изменения решения Верховного Суда Республики Башкортостан от 25.04.2017, которым было удовлетворено заявление о признании недействующими отдельных положений Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Республике Башкортостан на 2017 год и плановый период 2018 и 2019 годов, утвержденной постановлением Правительства Республики Башкортостан от 23.12.2016 № 537». Доступно по: <http://www.consultant.ru>. [Appellate resolution of the Supreme Court of the Russian Federation No. 49-APG17-18 dated 13.09.2017 "On leaving unchanged the decision of the Supreme Court of the Republic of Bashkortostan dated 25.04.2017, which satisfied the application for invalidation of certain paragraphs of the Program of state guarantees of free provision of medical care for 2017 and the planning period of 2018 and 2019, approved by the decree of the Government of the Republic of Bashkortostan No. 537 dated 23.12.2016". Available at: <http://www.consultant.ru>. (In Russ.).]
 10. Апелляционное определение Верховного Суда Российской Федерации от 11.10.2017 № 31-АПГ17-9 «Об оставлении без изменения решения Верховного суда Чувашской Республики от 16.06.2017, которым частично удовлетворено административное исковое заявление о признании не действующей в части программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам в Чувашской Республике медицинской помощи на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов, утвержденной Постановлением Кабинета министров Чувашской Республики от 30.12.2016 № 602». Доступно по: <http://www.consultant.ru>. [Appellate resolution of the Supreme Court of the Russian Federation No. 31-APG17-9 dated 11.10.2017 "On leaving unchanged the decision of the Supreme court of the Chuvash Republic dated 16.06.2017, which partially satisfied the administrative claim for invalidation of certain paragraphs of the program of state guarantees of free provision of medical care for 2017 and for the planning period of 2018 and 2019, approved by the decree of the Cabinet of Ministers of the Chuvash Republic No. 602 dated 30.12.2016". Available at: <http://www.consultant.ru>. (In Russ.).]
 11. Комарова В.В. Социальная государственность России и право на охрану здоровья, медицинскую помощь. Право и государство: теория и практика 2014;(2):35. [Komarova V. V. Social state system in Russia and the right to health protection and medical care. *Pravo i gosudarstvo: teoriya i praktika* = Law and State: Theory and Practice 2014;(2):35. (In Russ.).]
 12. Конституция Российской Федерации (ред. от 21.07.2014). Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_28399/. [Constitution of the Russian Federation (rev. as of 21.07.2014). Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_28399/. (In Russ.).]
 13. Определение Следственного комитета по административным делам Верховного Суда Российской Федерации от 29.05.2018 № 11-КГ18-9 «Дело о признании незаконным бездействия министерства здравоохранения субъекта РФ, выразившегося в необеспечении истицы жизненно необходимым лекарственным препаратом, подлежит направлению на новое рассмотрение, поскольку истицей были предприняты необходимые меры к соблюдению уста-
 - новленного законом порядка назначения ей жизненно важного лекарственного препарата, однако ответчик и медицинское учреждение уклонились от действий по решению вопроса о назначении и обеспечении ее требуемым лекарственным препаратом». Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71881762/>. [Resolution of the Investigative Committee on Administrative Cases of the Supreme Court of the Russian Federation No. 11-KG18-9 dated 29.05.2018 "Case of illegal inactivity of the Ministry of Health of the Russian Federation of a region of the Russian Federation, which did not provide the plaintiff with a vital drug should be sent for a new trial, since the plaintiff had taken the necessary measures to comply with the procedure for prescribing a vital drug to her, but the defendant and the medical institution evaded action to address the issue of prescribing and providing her with the required drug". Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71881762/>. (In Russ.).]
 14. Определение Следственного комитета по гражданским делам Верховного Суда Российской Федерации от 10.09.2018 № 57-КГ18-13 «Об отмене определения: обязан орган местного самоуправления обеспечить истца лекарственным препаратом в необходимом объеме в соответствии с медицинскими показаниями за счет средств бюджета субъекта РФ, суд исходил из того, что установил совокупность юридически значимых обстоятельств, дающих основание для удовлетворения исковых требований». Доступно по: <https://www.referent.ru/7/324572>. [Resolution of the Investigative Committee on Administrative Cases of the Supreme Court of the Russian Federation No. 57-KG18-13 No. dated 10.09.2018 "On the cancellation of a resolution: having obliged local government to provide the plaintiff with a medicine in a necessary quantity according to medical indications at the expense of the budget of the region, the court proceeded from the fact that established set of legally significant circumstances giving the basis for satisfaction of the requirements". Available at: <https://www.referent.ru/7/324572>. (In Russ.).]
 15. Постановление правительства Архангельской области от 26.12.2018 № 646-пп «Об утверждении территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Архангельской области на 2019 год». Доступно по: <https://www.minzdrav29.ru/health/pgg/%D0%9F-646-%D0%BF%D0%BF%20>

- %D0%BE%D1%82%2026.12.2018.pdf. [Decree of the Government of Arkhangelsk region No. 646-pp dated 26.12.2018 "On the approval of the Territorial program of state guarantees of free medical care in Arkhangelsk region for 2019 and for the planning period of 2020 and 2021". Available at: <https://www.minzdrav29.ru/health/pgg/%D0%9F-646-%D0%BF%D0%BF%20%D0%BE%D1%82%2026.12.2018.pdf>. (In Russ.)].
16. Постановление правительства г. Москвы от 27.12.2018 № 1703-пп «О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в городе Москве на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов». Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/49547344/>. [Decree of the Government of Moscow No. 1703-pp dated 27.12.2018 "On the approval of the Territorial program of state guarantees of free medical care in Moscow for 2019 and for the planning period of 2020 and 2021". Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/49547344/>. (In Russ.)].
 17. Постановление правительства Оренбургской области от 29.12.2018 № 911-п «Об утверждении территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам на территории Оренбургской области медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов». Доступно по: <http://www.consultant.ru/regbase/cgi/online.cgi?req=doc;base=RLAW390;n=89340#04575420981044451>. [Decree of the Government of Orenburg region No. 911-p dated 29.12.2018 "On the approval of the Territorial program of state guarantees of free medical care for residents of Orenburg region for 2019 and for the planning period of 2020 and 2021". Available at: <http://www.consultant.ru/regbase/cgi/online.cgi?req=doc;base=RLAW390;n=89340#04575420981044451>. (In Russ.)].
 18. Постановление правительства Смоленской области от 29.12.2018 № 980 «Об утверждении Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов». Доступно по: http://zdrav-dep.admin-smolensk.ru/s_obratnayasyvaz/pgg/index.htm. [Decree of the Government of Smolensk region No. 980 dated 29.12.2018 "On the approval of the Territorial program of state guarantees of free medical care for 2019 and for the planning period of 2020 and 2021". Available at: http://zdrav-dep.admin-smolensk.ru/s_obratnayasyvaz/pgg/index.htm. (In Russ.)].
 19. Постановление правительства Ханты-Мансийского автономного округа – Югры от 28.12.2018 № 500-п «О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов». Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/550306118>. [Decree of the Government of Khanty-Mansi Autonomous Okrug Yugra No. 500-p dated 28.12.2018 "On the Territorial program of state guarantees of free medical care to the residents of Khanty-Mansi Autonomous Okrug Ugra for 2019 and for the planning period of 2020 and 2021". Available at: <http://docs.cntd.ru/document/550306118>. (In Russ.)].
 20. Постановление Правительства Российской Федерации от 29.12.2004 № 864 (ред. от 29.06.2018) «О порядке финансирования расходов по предоставлению гражданам государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2019). Доступно по: <http://legalacts.ru/doc/postanovlenie-pravitelstva-rf-ot-29122004-n-864/>. [Decree of the Government of the Russian Federation No. 864 dated 29.12.2004 (rev. as of 29.06.2018) "On the procedure of financing of state social assistance (social services)" (revised and supplemented, effective since 01.01.2019). Available at: <http://legalacts.ru/doc/postanovlenie-pravitelstva-rf-ot-29122004-n-864/>. (In Russ.)].
 21. Постановление Правительства Российской Федерации от 30.07.1994 № 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшения обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения». Собрание законодательства Российской Федерации, 08.08.1994, № 15, ст. 1791. Доступно по: <https://base.garant.ru/101268/>. [Decree of the Government of the Russian Federation No. 890 dated 30.07.1994 "On the state support of medical industry development and improvement of coverage of the population and healthcare institutions with medicines and medical products". Legislation of the Russian Federation, 08.08.1994, No. 15, Art. 1791. Available at: <https://base.garant.ru/101268/>. (In Russ.)].
 22. Постановление Правительства Российской Федерации от 28.08.2014 № 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препара-
- тов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». Доступно по: <https://base.garant.ru/70728348/>. [Decree of the Government of the Russian Federation No. 871 dated 28.08.2014 "On the approval of the Rules of formation of the lists of medications and the minimum range of the medicines necessary for medical care". Available at: <https://base.garant.ru/70728348/>. (In Russ.)].
23. Постановление Правительства Российской Федерации от 10.12.2018 № 1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов». Доступно по: <http://www.consultant.ru/law/hotdocs/56013.html/>. [Decree of the Government of the Russian Federation No. 1506 dated 10.12.2018 "On the Program of state guarantees of free medical care for 2019 and for the planning period of 2020 and 2021". Available at: <http://www.consultant.ru/law/hotdocs/56013.html/>. (In Russ.)].
 24. Постановление Правительства Российской Федерации от 29.09.2010 № 771 «О порядке ввоза лекарственных средств для медицинского применения на территорию Российской Федерации». Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_105543/. [Decree of the Government of the Russian Federation No. 771 dated 29.09.2010 "On the import of medicines to the Russian Federation". Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_105543/. (In Russ.)].
 25. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.12.2012 № 1107н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при парциальной эпилепсии в фазе ремиссии». Доступно по: <https://base.garant.ru/70321082/>. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 1107n dated 20.12.2012 "On the approval of standard primary health care for patients with partial epilepsy in remission". Available at: <https://base.garant.ru/70321082/>. (In Russ.)].
 26. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24.12.2012 № 1404н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при парциальной эпилепсии (фаза диагностики и подбора терапии)». Доступно по: <https://base.garant.ru/70340758/>. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 1404n dated 24.12.2012 "On the approval

- of standard primary health care for patients with partial epilepsy (phase of diagnosis and choosing therapy)". Available at: <https://base.garant.ru/70340758/>. (In Russ.).
27. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24.12.2012 № 1439н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при генерализованной эпилепсии». Доступно по: <https://base.garant.ru/70344010/>. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 1439n dated 24.12.2012 "On the approval of standard primary health care for patients with generalized epilepsy". Available at: <https://base.garant.ru/70344010/>. (In Russ.).]
 28. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24.12.2012 № 1440н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при генерализованной эпилепсии в фазе ремиссии». Доступно по: <https://base.garant.ru/70349778/>. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 1440n dated 24.12.2012 "On the approval of standard primary health care for patients with generalized epilepsy in remission". Available at: <https://base.garant.ru/70349778/>. (In Russ.).]
 29. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 11.07.2017 № 403н «Об утверждении правил отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе иммунобиологических лекарственных препаратов, аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность». Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_277454/. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 403n dated 11.07.2017 "On the approval of the rules of selling medicines (including immunobiological ones) by pharmacies and individual entrepreneurs licensed for pharmaceutical activity". Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_277454/. (In Russ.).]
 30. Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов. Утв. Постановлением Правительства РФ от 08.12.2017 № 1492. Собрание законодательства Российской Федерации, 18.12.2017, № 51, ст. 7806. [Program of state guarantees of free medical care for people for 2018 and the planning period of 2019 and 2020. Approved by the resolution of the Government of the Russian Federation No. 1492 dated 08.12.2017. Legislation of the Russian Federation, 18.12.2017, No. 51, Art. 7806. (In Russ.).]
 31. Путило Н.В., Волкова Н.С., Цомартова Ф.В. и др. Право граждан на лекарственное обеспечение: монография. Под ред. Н.В. Путило. М.: ИздСП, Контракт, 2017. С. 27. [Putilo N.V., Volkova N.S., Tsomartova F.V. et al. Right of citizens for medicines: a monograph. Ed. by N.V. Putilo. Moscow: IZiSP, Kontrakt, 2017. P. 27. (In Russ.).]
 32. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 10.12.2018 № 2738-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2019 год, перечня лекарственных препаратов для медицинского применения, перечня лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и(или) тканей, а также минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». Доступно по: <https://base.garant.ru/72123048/>. [Decree of the Government of the Russian Federation No. 2738-r dated 10.12.2018 "On the approval of the list of vital and most important medicines for 2019; the list of medicines; the list of the medicines for patients with hemophilia, cystic fibrosis, pituitary nanism, Gaucher's disease, malignant tumors of lymphoid, hematopoietic, and related tissues, multiple sclerosis, patients after transplantation of organs and (or) tissues; the minimum range of the medicines necessary for rendering medical care". Available at: <https://base.garant.ru/72123048/>. (In Russ.).]
 33. Решение Свердловского районного суда г. Костромы от 21.10.2010 по делу № 2-2369/2010. Доступно по: <http://www.gcourts.ru>. [Decision of the Sverdlovsk District Court of Kostroma dated 21.10.2010 No. 2-2369/2010. Available at: <http://www.gcourts.ru>. (In Russ.).]
 34. Решение Советского районного суда г. Орла от 7.06.2017 по делу № 2-997/2017 об отказе Департамента здравоохранения Орловской области инвалиду в получении бесплатного лекарственного препарата из-за отсутствия денежных средств. Доступно по: <https://sudact.ru/regular/doc/AlGm2s6tmS6M/>. [Decision of the Soviet Court of Orel dated 7.06.2017 for case No. 2-997/2017 about the refusal of the Department of Health of Oryol region to a disabled person in a free medicine because of lack of money. Available at: <https://sudact.ru/regular/doc/AlGm2s6tmS6M/>. (In Russ.).]
 35. Решение Советского суда г. Орла от 30.06.2011 по делу № 2-1321/11, решение Ленинского районного суда г. Ульяновска от 03.04.2014 по делу № 2926/14, решение Ленинского районного суда г. Перми от 28.11.2011 по делу № 2-5407/11. Доступно по: <http://www.gcourts.ru>. [Decision of the Soviet Court of Orel dated 30.06.2011 for case No. 2-1321/11; decision of the Leninsky District Court of Ulyanovsk dated 03.04.2014 for case No. 2926/14; decision of the Leninsky District Court of Perm dated 28.11.2011 for case No. 2-5407/11. Available at: <http://www.gcourts.ru>. (In Russ.).]
 36. Федеральный закон «О государственной социальной помощи» от 17.07.1999 № 178-ФЗ (ред. от 27.12.2018). Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_23735/. [Federal Law No. 178-FZ dated 17.07.1999 "Governmental social assistance" (rev. as of 27.12.2018). Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_23735/. (In Russ.).]
 37. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (ред. от 27.12.2018). Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/. [Federal Law No. 323-FZ dated 21.11.2011 "Bases of health protection in the Russian Federation" (rev. as of 27.12.2018). Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/. (In Russ.).]
 38. Федеральный закон от 24.11.1995 № 181-ФЗ (ред. от 29.07.2018) «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2019). Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_8559/51ff79989824064180cc975c836fcee38cef0004/. [Federal Law No. 181-FZ dated 24.11.1995 (rev. as of 29.07.2018) "On social protection of disabled people in the Russian Federation" (amended and supplemented, effective since 01.01.2019). Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_8559/51ff79989824064180cc975c836fcee38cef0004/. (In Russ.).]
 39. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 27.12.2018) «Об обращении лекарственных средств». Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/baabe5b69a3c01bfb8d485891bf8077d6809a94/. [Federal

Law No. 61-FZ dated 12.04.2010 (rev. as of 27.12.2018) "On circulation of medicines". Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/baabe5b69a3c031bfb8d485891bf8077d6809a94/. (In Russ.).

40. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона

«Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций». Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_314269/. [Federal law No. 489-FZ dated 25.12.2018

"On the amendments in paragraph 40 of the Federal Law "On obligatory medical insurance in the Russian" and Federal Law "Bases of health protection in the Russian Federation" on clinical guidelines". Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_314269/. (In Russ.).

Благодарность. Авторы выражают признательность Лидии Федоровне Румянцевой за вдохновение и поддержку при написании этой статьи.
Acknowledgment. The authors are grateful to Lidiya Fedorovna Rumyantseva for inspiration and support in writing this article.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.