

РУССКИЙ ЖУРНАЛ

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

ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

RUSSIAN JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Динамика ведения моногенных эпилепсий и энцефалопатий развития и эпилептических в реальной клинической практике

Детский церебральный паралич: современное состояние проблемы

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина в детской неврологии: проблема безопасности

Синдром задержки интеллектуального развития с врожденными аномалиями 99-го типа, ограниченный женским полом, обусловленный новой мутацией в гене USP9X

Научно-практическая конференция «Абсансная эпилепсия» (26.10.2024, г. Воронеж): тезисы докладов

№
4

2 0 2 4

ТОМ 19 / VOL. 19

<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 Ь 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

<http://rjdn.abvpress.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 19
№ 4
2 0 2 4

Учредители:

А.С. Петрухин, К.Ю. Мухин

Издатель: ООО «ИД «АБВ-пресс»
115478 Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15

Адрес редакции:

115478 Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел.: +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. Моисеева

Редактор **А.В. Лукина**
Корректор **Н.А. Виленкина**
Дизайн **Е.В. Степанова**
Верстка **Е.В. Степанова**

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, 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, информа-
ционных 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.
2024. Том 19. № 4. 1–96.

Периодичность: 4 выпуска в год.
© Оформление, верстка.

ООО «ИД «АБВ-пресс», 2024
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 88083
Отпечатано в типографии
«Мэйл Текнолоджи», 105082, Москва,
Переведеновский пер., 13, стр. 16.

Тираж 2000 экз. Бесплатно
<http://rjdn.abvpress.ru>

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Петрухин Андрей Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ 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 детской неврологии 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 ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Власов Павел Николаевич, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

Влодавец Дмитрий Владимирович, к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, врач-невролог, ведущий научный сотрудник отдела психоневрологии и эпилептологии, руководитель Российского детского нервно-мышечного центра ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, президент Ассоциации детских неврологов в области миологии «НЕОМИО» (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)

Мальберг 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 ФГАОУ 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)

Карлов Владимир Алексеевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» 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 ФГАОУ 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, нейрорепедиатр, президент научного совета Французского фонда по исследованию эпилепсии (Париж, Франция)

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

Клюгер Герхард, доктор медицины, профессор Зальцбургского Университета, старший консультант отделения нейрорепедиатрии 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 Index of Science Citation (RISC) 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

<http://rjdn.abvpress.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.

VOL. 19
№ 4
2 0 2 4

FOUNDED IN 2006

Founders:

A.S. Petrukhin, K.Yu. Mukhin

Publisher PH “ABV-Press”

24 Kashirskoe Shosse, Build. 15,
Moscow 115478

Editorial Office:

Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, Build. 15, 24 Kashirskoe
Shosse, Moscow, 115478.

Tel.: +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 N.A. Vilenkina

Designer E.V. Stepanova

Maker-up E.V. Stepanova

Subscription & Distribution Service:

I.V. Shurgaeva, 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

(ПИ No. ФС 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.
2024. Volume 19. № 4. 1–96.

Periodicity: 4 issues per year.

© Design, layout PH “ABV-Press”,
2024

Pressa Rossii catalogue index: 88083.
Printed at the Mail Technology Ltd.
105082, Moscow, Perevedenovskiy
lane, 13 building 16.

2000 copies. Free distribution.

<http://rjdn.abvpress.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

Pylyayeva, 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, 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 Astrakhan State Medical University, 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 Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Vlodavets, Dmitry V., MD, Associate Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics named after L.O. Badalyan, Faculty of Pediatrics of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Neurologist, Leading Researcher of the Department of Psychoneurology and Epileptology, Head of the Russian Children Neuromuscular Center, Yu.E. Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, President of the Association of Child Neurologists in the Field of Myology "NEOMIO" (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 Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Zykov, Valeriy P., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Childhood Neurology of the Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Ministry of Health of Russia (Moscow, 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 Kazan State Medical Academy, 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 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 N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 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. Gorkiy Donetsk National Medical University (Donetsk)

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 Russian University of Medicine, 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 M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute (Moscow, Russia)

Fedin, Anatoliy 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 N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 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)

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- О.А. Рахманина, И.В. Волков, Т.Р. Томенко, О.И. Шестакова, О.К. Волкова*
Динамика ведения моногенных эпилепсий и энцефалопатий развития и эпилептических в реальной клинической практике10

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

- Е.В. Колесникова, И.А. Вышлова, С.М. Карнов, О.А. Соболева*
Детский церебральный паралич: современное состояние проблемы (обзор литературы)20
- Н.А. Шнайдер, Е.А. Макаров, А.В. Кидяева, В.В. Гречкина, М.М. Петрова, Р.Ф. Насырова*
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина в детской неврологии: проблема безопасности (систематический обзор)29

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- А.М. Пивоварова, С.В. Папиж, Д.О. Казаков, З.К. Горчханова, И.А. Мельников*
Болезнь мойя-мойя у ребенка с нефропатическим цистинозом: клиническое наблюдение и обзор литературы42
- А.Ш. Латыпов, Е.В. Проскура, О.П. Сидорова, И.А. Василенко, Д.В. Кассина, М.С. Бунак*
Синдром задержки интеллектуального развития с врожденными аномалиями 99-го типа, ограниченный женским полом (OMIM: 300968), обусловленный новой мутацией в гене *USP9X*52

КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ, СОВЕЩАНИЯ

- Научно-практическая конференция «Абсансная эпилепсия».** .58

НЕКРОЛОГ

- Памяти Константина Юрьевича Мухина (1961–2025).** .93

CONTENTS

ORIGINAL REPORTS

- O.A. Rakhmanina, I.V. Volkov, T.R. Tomenko, O.I. Shestakova, O.K. Volkova*
Dynamics of management of monogenic epilepsies, developmental and epileptic encephalopathies in routine clinical practice10

REVIEWS AND LECTURES

- E.V. Kolesnikova, I.A. Vyshlova, S.M. Karpov, O.A. Soboleva*
Cerebral palsy: current status of the problem (review of literature)20
- N.A. Shnayder, E.A. Makarov, A.V. Kidyaeva, V.V. Grechkina, M.M. Petrova, R.F. Nasyrova*
Selective serotonin reuptake inhibitors in pediatric neurology: a safety issue (systematic review).29

CLINICAL CASES

- A.M. Pivovarova, S.V. Papizh, D.O. Kazakov, Z.K. Gorchkhanova, I.A. Melnikov*
Moya-moya disease in a child with nephropatic cystinosis: a case report and literature review42
- A.Sh. Latypov, E.V. Proskurina, O.P. Sidorova, I.A. Vasilenko, D.V. Kassina, M.S. Bunak*
Intellectual development disorder syndrome with congenital anomalies of type 99, female-restricted (OMIM: 300968), updated mutation in the *USP9X* gene.52

CONFERENCES, SYMPOSIA, MEETINGS

- Scientific and practical conference “Absence epilepsy”** .58

OBITUARY

- In memory of Konstantin Yurievich Mukhin (1961–2025).** .93

Динамика ведения моногенных эпилепсий и энцефалопатий развития и эпилептических в реальной клинической практике

О.А. Рахманина¹, И.В. Волков², Т.Р. Томенко^{3, 4}, О.И. Шестакова⁵, О.К. Волкова^{2, 6}

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

²ООО «Сибнейромед»; Россия, 630091 Новосибирск, ул. Вокзальная магистраль, 5;

³ООО «Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье»; Россия, 620144 Екатеринбург, ул. Шейнкмана, 113;

⁴ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3;

⁵ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 644099 Омск, ул. Ленина, 12;

⁶ГБУЗ НСО «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи»; Россия, 630091 Новосибирск, Красный проспект, 3

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

Введение. Не вызывает сомнений, что генетическое тестирование должно быть одним из основных исследований в современной клинической диагностике эпилептических синдромов.

Цель исследования – описать и сравнить спектр выявляемых генных мутаций у пациентов с эпилепсиями и энцефалопатиями развития и эпилептическими (ЭРЭ) за последние 3 года клинической практики неврологов-эпилептологов, включая анализ диагностированных эпилептических синдромов, сроков установления этиологического диагноза, вариантов и эффективности лечения.

Материалы и методы. Проведено мультицентровое ретроспективное исследование с включением пациентов любого возраста и пола с эпилепсией или ЭРЭ (с обязательным наличием эпилептических приступов) и верифицированными генными мутациями. Анализ выполнялся по состоянию на 2020 и 2023 г. За 3-летний период число поступивших в исследование данных выросло и составило 100 и 205 пациентов соответственно, 87–90 % из которых – дети до 18 лет.

Результаты и обсуждение. За 3-летний период количество генов с мутациями выросло с 67 до 98 вариантов. Однозначным лидером остаются мутации в гене *SCN1A*. На практике в 2 раза увеличилось количество направлений на полноэкзомное секвенирование – с 9 до 18,6 % и доля пациентов с подтверждением мутации секвенированием по Сэнгеру – с 32 до 50,7 %. До 68 % пациентов с подтвержденной генной мутацией составляют пациенты с тем или иным вариантом ЭРЭ. Подходы к терапии противоэпилептическими препаратами не претерпели значимых изменений, но несколько снизился объем альтернативных методов – с 52 до 45 %, при наметившейся тенденции к росту эффективности терапии (увеличение доли пациентов с отсутствием приступов с 46 до 54 %).

Выводы. Аналитическая обработка и расширение опыта в этиологической диагностике моногенных эпилепсий и ЭРЭ отражаются на более целевом подборе и эффективности терапии в данной категории пациентов.

Ключевые слова: эпилепсия, энцефалопатия развития и эпилептическая, генные мутации, секвенирование

Для цитирования: Рахманина О.А., Волков И.В., Томенко Т.Р. и др. Динамика ведения моногенных эпилепсий и энцефалопатий развития и эпилептических в реальной клинической практике. Русский журнал детской неврологии 2024;19(4):10–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-4-10-19>

Dynamics of management of monogenic epilepsies, developmental and epileptic encephalopathies in routine clinical practice

O.A. Rakhmanina¹, I.V. Volkov², T.R. Tomenko^{3, 4}, O.I. Shestakova⁵, O.K. Volkova^{2, 6}

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

²Sibneiromed LLC; 5 Vokzalnaya Magistral St., Novosibirsk 630091, Russia;

³European medical center "UMMC-Health" LLC; 113 Sheinkmana St., Yekaterinburg 620144, Russia;

⁴Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Repina St., Yekaterinburg 620028, Russia;

⁵Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 12 Lenina St., Omsk 644099, Russia;

⁶Children's City Clinical Hospital of Emergency Medical Care; 3 Krasnyy Prospekt, Novosibirsk 630091, Russia

Contacts: Olga Aleksandrovna Rakhmanina olga-rakh@yandex.ru

Background. There is no doubt that genetic testing should be one of the main studies in modern clinical diagnosis of epileptic syndromes.

Aim. To describe and compare the spectrum of detected gene mutations in patients with epilepsy and developmental and epileptic encephalopathies (DEE) over the last 3 years of clinical practice of neurologists-epileptologists, including: analysis of diagnosed epileptic syndromes, timing of etiological diagnosis, treatment options and effectiveness.

Materials and methods. A multicenter retrospective study including patients of any age and gender with epilepsy or DEE (with the obligatory presence of epileptic seizures) and verified gene mutations. The analysis was carried out as of 2020 and 2023. Over a three-year period, the number of data received in the study increased and amounted to 100 and 205 patients, respectively, 87–90 % of whom were children under 18 years of age.

Results and discussion. Over a three-year period, the number of genes with mutations increased from 67 to 98 variants. The clear leader remains mutations in the *SCN1A* gene. In practice, the number of referrals for whole exome sequencing has doubled from 9 to 18.6 % and the proportion of patients with mutation confirmation by Sanger sequencing has doubled from 32 % to 50.7 %. Up to 68 % of patients with a confirmed gene mutation are patients with one or another variant of DEE. Approaches to therapy with antiepileptic drugs have not undergone significant changes. But the volume of alternative methods decreased slightly from 52 to 45 %, with an emerging trend toward an increase in the effectiveness of therapy (an increase in the percentage of patients with no seizures from 46 to 54 %).

Conclusion. Analytical processing and expansion of experience in the etiological diagnosis of monogenic epilepsies and DEE is reflected in a more targeted selection and effectiveness of therapy for this category of patients.

Keywords: epilepsy, developmental and epileptic encephalopathy, gene mutations, sequencing

For citation: Rakhmanina O.A., Volkov I.V., Tomenko T.R. et al. Dynamics of management of monogenic epilepsies, developmental and epileptic encephalopathies in routine clinical practice. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2024;19(4):10–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-4-10-19>

Введение

Не вызывает сомнений, что генетическое тестирование должно быть одним из основных исследований в современной клинической диагностике эпилептических синдромов [7, 14]. В России отмечается значительное увеличение числа генетических исследований при эпилепсии [3]. Считается, что интерпретация результатов должна проводиться в сотрудничестве с генетиками, если только лечащий невролог не имеет достаточного опыта и понимания генетики [2, 7, 17, 18]. Российская практика показывает, что ведение этих пациентов, включая выбор и интерпретацию генетического тестирования, часто ложится на плечи неврологов-эпилептологов [10]. С точки зрения практики это является неизбежным и логичным. Во-первых, решение вопроса, какой именно из методов молекулярно-генетического анализа в настоящее время является наиболее информа-

тивным и выгодным, зависит от поставленной клинической задачи [4]. Во-вторых, действительно, генетика эпилепсии смещается от чисто научного поиска причинных генов к реальной клинической практике, которая использует ее на этапе диагностики, помогает в реализации таргетной терапии и определения прогноза [4–6, 12, 21]. Нами уже публиковались первичные результаты мультицентрового опыта неврологов-эпилептологов по этиологической диагностике и эффективности лечения пациентов с моногенными эпилепсиями и эпилептическими энцефалопатиями [10]. Но данная работа была продолжена, и за последние годы число пациентов с необходимыми данными увеличилось более чем в 2 раза.

Цель исследования — описать и сравнить спектр выявляемых генных мутаций у пациентов с эпилепсиями и энцефалопатиями развития и эпилептическими (ЭРЭ) за последние 3 года клинической практики неврологов-

эпилептологов, включая анализ диагностированных эпилептических синдромов, сроков установления этиологического диагноза, вариантов и эффективности лечения.

Материалы и методы

Организовано мультицентровое описательное ретроспективное исследование. В него включались пациенты любого возраста и пола с эпилепсией или ЭРЭ (с обязательным наличием эпилептических приступов) и верифицированными генными мутациями. Эпилептологи из городов Российской Федерации (Тюмень, Новосибирск, Екатеринбург, Омск) через удаленный доступ заполняли специально разработанную таблицу в Microsoft Excel. Таблица содержала обезличенные данные о возрасте, поле пациентов, гены, в которых выявлена мутация, тип мутации, клиническую значимость, способ выявления, наличие подтверждения по Сэнгеру, диагностированный эпилептический синдром, возраст дебюта эпилептических приступов и возраст выявления мутации, типы приступов, данные о методах лечения, их эффективности и другие. Сбор данных стартовал в 2018 г., а анализ таблицы проводился по состоянию на 2020 и 2023 г. За 3-летний период число поступивших в исследование данных выросло и составило 100 и 205 пациентов соответственно (табл. 1).

Достоверность различий оценивалась по критерию χ^2 Пирсона для качественных и критерию Манна–Уитни для количественных признаков, при значении $p \leq 0,05$. Значения количественных признаков, представленные медианой, сопровождаются указанием 25-го и 75-го квартилей.

Результаты

В 2020 г. у 100 пациентов выявлено 67 вариантов генов с мутациями, в то время как к 2023 г. при двукратном увеличении числа пациентов количество генов с мутациями увеличилось в 1,5 раза и составило 98 вариантов. Значительная часть мутаций (2020 г. – 44 %; 2023 г. – 34 %) встречалась однократно. Однако спектр лидирующих генов с мутациями остается достаточно стабильным (табл. 2). Однозначным лидером остаются мутации в гене, отвечающем за функцию натриевых каналов, *SCN1A*. Также стабильно в практике эпилептологов встречаются пациентки с мутациями в генах *CDKL5* и *MECP2*.

При этом эпилептологи по-прежнему не учитывают в клинической практике тип мутации. Так, в 2020 г. тип мутации указан у 68 %, а в 2023 – у 58 % пациентов. Вместе с тем спектр по типу мутаций значимо не изменился, в большинстве случаев (65–72 %) были выявлены миссенс-мутации (рис. 1).

С другой стороны, спектр методов выявления мутации претерпел значимые изменения. Основным методом остается секвенирование нового поколения по панели «Наследственные эпилепсии» (рис. 2). Однако за 3 года частота секвенирования по панели значимо снизилась, а количество направлений на полноэкзомное секвенирование увеличилось в 2 раза, с 9 до 18,6 % ($p = 0,026$). Также достоверно изменилась доля пациентов с подтверждением мутации секвенированием по Сэнгеру (2020 г. – 32 %, 2023 г. – 50,7 %, $p = 0,003$). Кроме того, за 3 года несколько снизилась медиана времени разрыва диагностики от дебюта приступов до обнаружения мутации – с 3 [1; 6] до 2 [0,8; 5,1] лет ($p = 0,899$).

Таблица 1. Основные характеристики групп пациентов, включенных в исследование к 2020 и 2023 г.

Table 1. Main characteristics of patient groups included in the study by 2020 and 2023

Показатель Parameter	2020 (n = 100)		2023 (n = 205)	
	Абсолютное число Absolute number	Доля, % Proportion, %	Абсолютное число Absolute number	Доля, % Proportion, %
Пол, мужской/женский Gender, male/female	40/60	40/60	98/107	48/52
Средний возраст, лет Average age, years	6,9 ± 5,1		6,5 ± 5,4	
До 12 лет, n Up to 12 years, n	85	85	178	87
12–17 лет, n 12–17 years, n	13	13	21	10
18 лет и старше, n 18 years and older, n	2	2	6	3

Таблица 2. Динамический спектр и соотношение лидирующих генов с мутациями
Table 2. Dynamic spectrum and the ratio of leading genes with mutations

2020 (n = 100)		2023 (n = 205)	
Ген Gene	Абс = % Abs = %	Ген Gene	Абс/% Abs/%
SCN1A	15	SCN1A	29/14,0
CDKL5, PCDH19	5	CDKL5, KCNQ2	9/4,4
MECP2, SMC1A, UBE3A	4	MECP2	8/4,0
GABRA1	3	PCDH19, KIAA2022	6/3,0
		STXBP1, UBE3A, TSC1/2	5/2,4
CACNA1H, EPM2A, GRIN2B, KCNQ2, KIAA2022, MEF2C, PIGV, SCN2A, SCN5A, SCN8A, SLC2A1, SNRPN, TPP1, TRPM6	2	GABRA1, KCNT1, SCN2A, SCN8A, SLC2A1, SMC1A,	4/2,0
		CACNA1A, GNAO1, GRIN2B, SNRPN,	3/1,5
		CHD2, DYRK1A, EPM2A, GABRB3, GRIN1, NF1, TPP1, TRPM6, WWOX	2/1,0

Примечание. Абс – абсолютное значение признака.
Note. Abs – absolute value.

Анализ эпилептических синдромов показал, что на протяжении всего исследования более половины пациентов с выявленной генной мутацией составляют пациенты с различными вариантами ЭРЭ (2020 г. – 68 %, 2023 г. – 66 %). Даже на примере самого частого мутантного гена, SCN1A, отметим, что в 2020 г. из 15 пациентов 9 (60 %), а в 2023 г. из 29 пациентов 17 (59 %) имели диагноз синдрома Драве, и менее чем в половине случаев диагностирована генетическая эпилепсия с фебрильными судорогами плюс. Весь спектр эпилеп-

тических синдромов, попавших в исследование за весь период, представлен на рис. 3. Отметим только один момент, что эпилептологи у 104 (76,5 %) пациентов не указали конкретный синдром ЭРЭ, в том числе часто встречающийся в младенческом возрасте синдром инфантильных эпилептических спазмов. Однако при указании типа приступов эпилептические спазмы встречались у 76 (56 %), а гипсаритмия на электроэнцефалограмме – у 34 (25 %) пациентов из 136 пациентов с ЭРЭ.

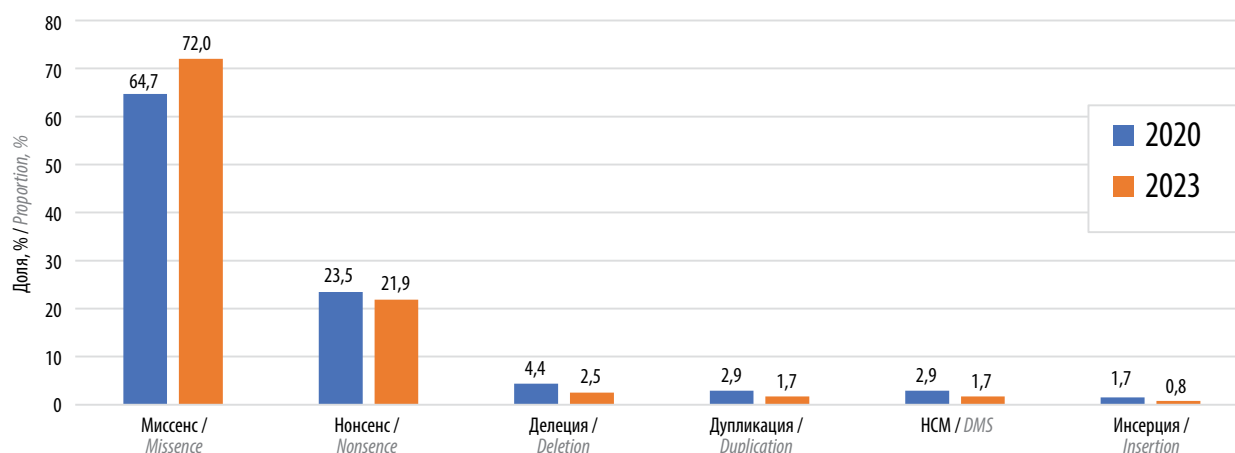


Рис. 1. Типы мутаций, выявленные при эпилепсиях и энцефалопатиях развития и эпилептических в динамике. НСМ – нарушение статуса метилирования

Fig. 1. Types of mutations identified in epilepsies and developmental and epileptic encephalopathies in dynamics. DMS – disturbance of methylation status

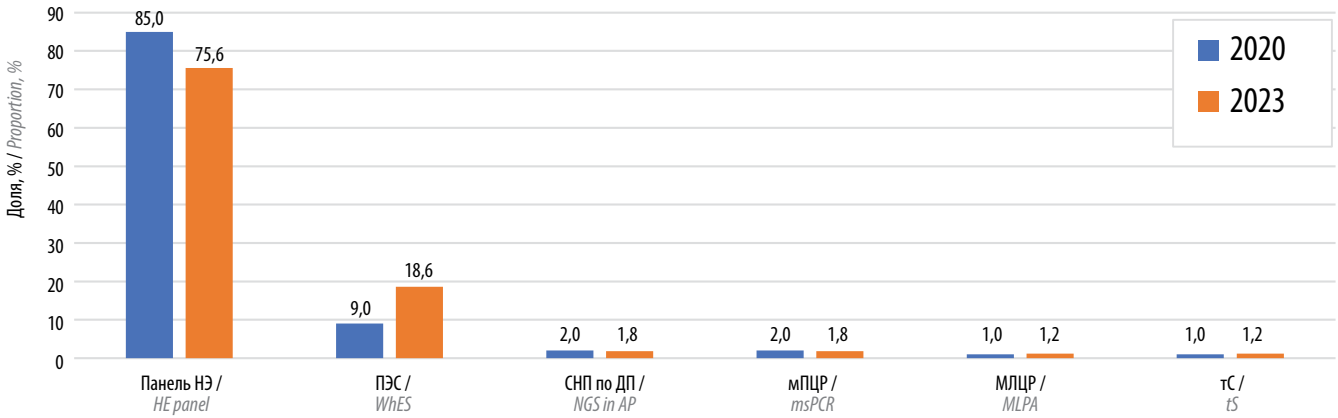


Рис. 2. Методы выявления мутаций. НЭ – наследственные эпилепсии; ПЭС – полноэкзомное секвенирование; СНП по ДП – секвенирование нового поколения по другой панели; мПЦР – метилспецифическая полимеразная цепная реакция; МЛЦР – мультиплексная лигазная цепная реакция; тС – таргетное секвенирование

Fig. 2. Mutation detection methods. HE panel – hereditary epilepsy panel; WhES – whole exome sequencing; NGS in AP – next generation sequencing in another panel; msPCR – methyl-specific polymerase chain reaction; MLPA – multiplex ligase chain reaction; tS – targeted sequencing

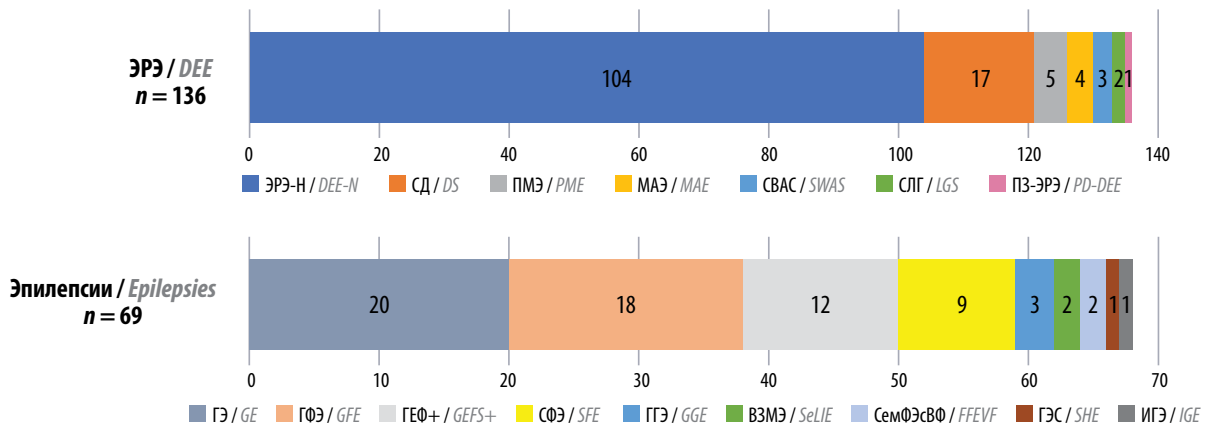


Рис. 3. Синдромальный спектр моногенных эпилепсий и энцефалопатий развития и эпилептических. ЭРЭ – энцефалопатии развития и эпилептические; ЭРЭ-Н – энцефалопатии развития и эпилептические неуточненные; СД – синдром Драве; ПМЭ – прогрессирующие миоклонус-эпилепсии; МАЭ – миоклонически-атоническая эпилепсия, СВАС – энцефалопатии развития и эпилептические со спайк-волновой активацией во сне; СЛГ – синдром Леннокса–Гасто; ПЗ-ЭРЭ – пиридоксинзависимая энцефалопатия развития и эпилептическая; ГЭ – генетическая эпилепсия неуточненная; ГФЭ – генетическая фокальная эпилепсия; ГЕФС+ – генетическая эпилепсия с фебрильными судорогами плюс; СФЭ – структурная фокальная эпилепсия; ГГЭ – генетическая генерализованная эпилепсия; ВЗМЭ – возрастзависимая младенческая эпилепсия семейная/несемейная; СемФЭсВФ – семейная фокальная эпилепсия с вариабельным фокусом; ГЭС – гипермоторная эпилепсия, связанная со сном; ИГЭ – идиопатическая генерализованная эпилепсия

Fig. 3. Syndromic spectrum of monogenic epilepsies and developmental and epileptic encephalopathies. DEE – developmental and epileptic encephalopathies; DEE-N – developmental encephalopathies and epileptic unspecified; DS – Dravet syndrome; PME – progressive myoclonic epilepsies; MAE – myoclonic-atic epilepsies; SWAS – developmental and epileptic encephalopathies with spike-wave activation in sleep; LGS – Lennox–Gastaut syndrome; PD-DEE – pyridoxine-dependent developmental and epileptic encephalopathies; GE – unspecified genetic epilepsy; GFE – genetic focal epilepsy; GEFS+ – genetic epilepsy with febrile seizures plus; SFE – structural focal epilepsy; GGE – genetic generalized epilepsy; SeLIE – self-limited infantile epilepsy familial/non-familial; FFEVF – familial focal epilepsy with variable foci; SHE – sleep-related hypermotor (hyperkinetic) epilepsy; IGE – idiopathic generalized epilepsy

В табл. 3 представлены некоторые клинические характеристики пациентов, включенных в исследование. Как видно из таблицы, генетическому тестированию в эпилептологической практике, как правило, подвергались пациенты с тяжелым течением заболевания: практически у половины пациентов диагностированы гене-

рализованнные или билатеральные тонико-клонические приступы, в 1/4 случаев возникал судорожный эпилептический статус, у 2/3 пациентов выявлялась очаговая неврологическая симптоматика и/или когнитивные нарушения, более чем в половине случаев – в сочетании с эмоционально-поведенческими нарушениями.

Таблица 3. Некоторые клинические характеристики наблюдаемой группы пациентов
Table 3. Some clinical characteristics of the observed group of patients

Показатель Parameter	2020, n = 100 (Абс = %) (Abs = %)	2023, n = 205 (Абс/%) (Abs/%)
Фебрильные приступы в дебюте Febrile seizures at onset	24,0	42/20,5
Тонико-клонические приступы (генерализованные + билатеральные) Tonic-clonic seizures (generalized + bilateral)	51,0	87/42,4
Наличие эпилептических статусов Presence of status epilepticus	25,0	46/23,0
Очаговая неврологическая симптоматика Focal neurological signs	73,0	142/69,0
Когнитивные нарушения Cognitive impairment	88,0	170/83,0
Эмоционально-поведенческие нарушения Emotional and behavioral disorders	61,0	111/54,0
Норма по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга Normal magnetic resonance imaging of the brain	63,0	147/71,0

Примечание. Абс — абсолютное значение признака.
 Note. Abs — absolute value.

В отношении антиэпилептических препаратов (АЭП) соотношение моно- и политерапии (рис. 4) при моногенных эпилепсиях и ЭРЭ остается стабильным ($p = 0,620$). Медиана количества примененных в анамнезе АЭП также неизменна и равна 3. «Пятерка» АЭП, лидирующих по назначениям при моногенных эпилепсиях и ЭРЭ, также осталась прежней (вальпроевая кислота, леветирацетам, топирамат, вигабатрин, перампанел):

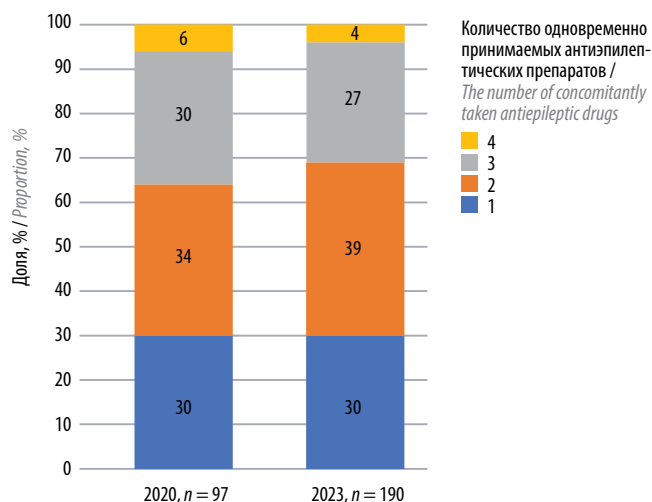


Рис. 4. Соотношение моно- и политерапии антиэпилептическими препаратами

Fig. 4. Ratio of mono- and polytherapy with antiepileptic drugs

- 2020 г.: вальпроевая кислота — 63 %, леветирацетам — 43 %, топирамат — 22 %, вигабатрин — 13 %, перампанел — 12 %;
- 2023 г.: вальпроевая кислота — 60 %, леветирацетам — 47 %, топирамат — 17 %, вигабатрин — 15 %, перампанел — 9 %.

Однако доля практически всех лидирующих препаратов (за исключением леветирацетама и вигабатрина) несколько снизилась в пользу разнообразия других АЭП.

Альтернативные методы терапии применялись у 52 % пациентов к 2020 г. и 45 % к 2023 г. ($p = 0,277$). При этом у части пациентов применялось несколько методов, данные по которым представлены в табл. 4.

Несмотря на то что в целом эффективность терапии в динамике достоверно не изменилась (табл. 5), доля пациентов без приступов (независимо от длительности ремиссии более или менее 12 мес) за 3 года выросла с 46 до 54 % ($p = 0,09$). Средняя длительность отслеженной ремиссии (отсутствие приступов ≥ 12 мес) не изменилась — $2,8 \pm 2,0$ и $2,7 \pm 1,98$ года соответственно. Однако отмечена тенденция к увеличению средней продолжительности контроля приступов (отсутствие < 12 мес): 2020 г. — $4,4 \pm 2,8$ мес, 2023 г. — $5,4 \pm 4,2$ мес ($p = 0,844$). Также увеличилась медиана срока рецидива приступов: 2020 г. — 0,6 года, 2023 г. — 1 год.

Обсуждение

В исследуемой когорте обращает на себя внимание выраженное преобладание (87 %, или 3/4) пациентов дет-

Таблица 4. Динамический спектр альтернативных методов терапии
Table 4. Dynamic range of alternative therapies

Альтернативный метод Alternative therapy	2020, n = 52		2023, n = 93	
	Абсолютное число Absolute number	Доля, % Proportion, %	Абсолютное число Absolute number	Доля, % Proportion, %
Стероиды: Steroids:	37	71,0	68	73,0
неоднократные курсы multiple courses	20	38,5	30	32,0
АКТГ/ГКС ACTH/GCS	17/20	32,7/38,5	29/42	31,0/45,2
Кетогенная диета Ketogenic diet	20	38,5	26	28,0
Модификации кетогенной и другие диеты (безглютен-безказеиновая) Modifications of ketogenic and other diets (gluten-free-casein-free)	10	19,0	12	13,0
Стимулятор блуждающего нерва Vagus nerve stimulation	6	11,5	10	11,0
Резективная хирургия Resective neurosurgery	1	2,0	2	2,0
Прочие* Others*	7	13,5	10	10,8

*Прочие методы: витамин B₆, фолиевая кислота, магний, диакарб, специализированные масла, акатинола мемантин.

Примечание. АКТГ – аденокортикотропный гормон; ГКС – глюкокортикостероиды.

*Others: vitamin B₆, folic acid, magnesium, diacarb, specialty oils, akatinol memantine.

Note. ACTH – adrenocorticotrophic hormone; GCS – glucocorticosteroids.

Таблица 5. Эффективность терапии моногенных эпилепсий и энцефалопатий развития и эпилептических в динамике
Table 5. Efficiency of therapy for monogenic epilepsies and developmental and epileptic encephalopathies over time

Уровень эффекта Effect level	Критерий Criterion	2020 (n = 100), %	2023 (n = 189), %
Ремиссия приступов Remission of seizures	Отсутствие приступов в течение ≥12 мес No seizures for ≥12 months	24	31
Контроль приступов Seizure control	Отсутствие приступов в течение <12 мес No seizures for <12 months	22	23
Значимое снижение частоты приступов Significant reduction in seizure frequency	≥50 %	20	21
Нет эффекта No effect	—	34	25
p*	—	0,186	

*По критерию χ^2 Пирсона.

*According to Pearson's χ^2 criterion.

ского возраста, подвергшихся молекулярно-генетическому тестированию для установления этиологии эпилептических приступов. Вероятно, это связано с практикой врачей, участвовавших в исследовании, хотя общее соотношение пациентов взрослого и детского возраста на их амбулаторном приеме не анализировалось. Также с ростом числа пациентов в группе нами отмечен логичный рост числа вариантов генов с мутациями. Это перекликается с данными о том, что с развитием судорог ассоциированы 977 генов: 84 гена, вызывающих эпилепсию как основной симптом, 73 гена, связанных с развитием мозга и эпилепсией, 536 генов, связанных с эпилепсией, где судороги являются симптомом другого неврологического расстройства, и 284 гена потенциальной эпилепсии [20]. По данным базы данных генов человека и генетических фенотипов (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM), число генов, ответственных за развитие ранних эпилептических энцефалопатий, за последние несколько лет стремительно увеличилось от нескольких (*ARX*, *CDKL-5*) до более 69, если принимать во внимание другие виды эпилепсии с ранним дебютом и задержкой развития (например, *GLUT1*-синдром, синдром Айкарди-Гутьерес, наследственные болезни обмена и др.) [2].

В описанной нами группе наиболее часто выявлялись мутации в гене *SCN1A*, что согласуется с мировыми и другими российскими данными [5, 13, 19]. На втором месте были мутации в генах *CDKL5* и в 2020 г. – *PCDH19*, а к 2023 г. – *MECP2*. Зарубежные авторы при ЭРЭ показывают лидерство мутаций в генах *CDKL5*, *STXBP1*, *KCNQ2* [15].

Еще в публикации 2021 г. мы обсуждали, что происходящие в мире изменения в соотношении «диагностическая эффективность/стоимость» полноэкзомного секвенирования, вероятно, выведут этот метод на лидирующие позиции и в России [10]. Согласно представленным выше данным, эта тенденция подтверждается: за последние 3 года метод полноэкзомного секвенирования хоть и не стал лидирующим, но частота его применения в практике выросла в 2 раза (18,6%). Существует мнение о том, что прогресс генетических методов диагностики и значительное улучшение качества секвенирования нового поколения в перспективе приведут к тому, что полногеномное секвенирование станет «золотым стандартом» в генетических исследованиях при эпилепсии [1, 7]. Также ранее подчеркивалось, что проверка результатов секвенирования методом Сэнгера трио (ребенок и его родители) обязательна, цена исследования относительно стоимости диагностической панели или полноэкзомного секвенирования невелика, а трактовка результатов без данного подтверждения затруднительна и часто невозможна [10]. В результате нами на практике отмечена положительная достоверная тенденция роста частоты подтверждения мутации по Сэнгеру до 51%.

Известно, что несмотря на все современное разнообразие синдромов ЭРЭ в классификации, частота их встречаемости в популяции и в общей структуре эпилептических синдромов не так высока [8, 9, 11, 13]. С другой стороны, нами показано, что среди диагностированных моногенных эпилептических синдромов доля ЭРЭ является подавляющей и достигает 68%. Несомненно, что это достаточно тяжело протекающие формы заболевания у детей, что подтверждается представленными клиническими характеристиками (см. табл. 3) и фармакоанамнезом. Многие из пациентов, включенных в исследование на протяжении всего периода наблюдения, соответствовали критериям фармакорезистентности [16]: политерапия АЭП – 70%, медиана числа использованных АЭП в анамнезе – 3.

Даже несмотря на применяемую политерапию АЭП, альтернативные методы лечения, наблюдение в специализированных эпилептологических центрах, полученные показатели эффективности терапии моногенных эпилепсий и ЭРЭ в повседневной клинической практике по-прежнему далеки от целевых показателей Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE) – 60–70% [16]. Однако отмечена тенденция роста эффективности терапии в исследуемой группе за последние 3 года в виде увеличения доли пациентов без приступов с 46 до 54%, роста средней продолжительности контроля приступов (отсутствие в течение <12 мес) до 5,4 ± 4,2 мес и увеличения медианы срока рецидива приступов до 1 года. Интересным является наблюдение снижения доли пациентов с применением альтернативных методов – с 52 до 45%, и особенно значимо это коснулось диетотерапии (частота применения кетогенной и других диет снизилась с 53 до 41%, $p = 0,052$). Складывается впечатление, что эти изменения в альтернативных методах при тенденции к росту эффективности терапии в целом связаны с более точным, целевым назначением данных методов.

Выводы

Таким образом, в амбулаторной практике неврологов-эпилептологов отмечается расширение спектра диагностированных генных мутаций. Также выявлен четкий рост частоты полноэкзомного секвенирования в этиологической диагностике моногенных эпилепсий и ЭРЭ. К сожалению, от начала заболевания до генетического диагноза по-прежнему проходят годы. Как правило, в практике генетическое тестирование проходят пациенты с тяжелыми, резистентными к терапии ЭРЭ. Однако аналитическая обработка данных и расширение опыта в этиологической диагностике моногенных эпилепсий и ЭРЭ отражаются на более целевом и эффективном подборе терапии в реальной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белоусова Е.Д., Грознова О.С., Воинова В.Ю. Полногеномное секвенирование у детей с эпилепсией и нарушением развития. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2024;69(2):56–64. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-56-64
Belousova E.D., Groznova O.S., Voinova V.Yu. Whole genome sequencing in children with epilepsy and developmental disorders. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2024;69(2):56–64. (In Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-56-64
2. Белоусова Е.Д., Шарков А.А. Трудности в диагностике, прогнозе и лечении генетических эпилептических энцефалопатий: взгляд невролога. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2019;119(11):34–40. DOI: 10.17116/jnevro201911911234
Belousova E.D., Sharkov A.A. Difficulties in the diagnosis, prognosis and treatment of genetic epileptic encephalopathies: the view of a neurologist. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2019;119(11):34–40. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201911911234
3. Белоусова Е.Д. Генетика эпилепсии: зачем и как обследовать детей с эпилепсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2014;(специальный выпуск 1):4–8. DOI: 10.14412/2074-2711-2014-1S-4-8
Belousova E.D. Genetics of epilepsy: What for and how to examine children with epilepsy. Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2014;(special issue 1): 4–8. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2014-1S-4-8
4. Гамирова Р.Г., Гамирова Р.Р., Есин Р.Г. Генетика эпилепсии: успехи, проблемы и перспективы развития. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2020;120(9):144–50. DOI: 10.17116/jnevro2020120091144
Gamirova R.G., Gamirova R.R., Esin R.G. Genetics of epilepsy: successes, problems and development prospects. Zhurnal Nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2020;120(9):144–50. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro2020120091144
5. Дадали Е.Л., Коновалов Ф.А., Акимова И.А. и др. Клинико-генетические характеристики ранней эпилептической энцефалопатии II типа, обусловленной мутациями в гене SCN2A. Нервно-мышечные болезни 2018;8(2):42–52. DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-2-42-52
Dadali E.L., Kononov F.A., Akimova I.A. et al. Early epileptic encephalopathy associated with SCN2A mutations: clinical and genetic description of eight novel patients. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2018;8(2):42–52. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-2-42-52
6. Дадали Е.Л., Шарков А.А., Шаркова И.В. и др. Наследственные заболевания и синдромы, сопровождающиеся фебрильными судорогами: клинико-генетические характеристики и способы диагностики. Русский журнал детской неврологии 2016;11(2): 33–41. DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-2-33-41
Dadali E.L., Sharkov A.A., Sharkova I.V. et al. Hereditary diseases and syndromes accompanied by febrile convulsions: clinical and genetic characteristics and diagnostic procedures. Russkiy zhurnal detskoy Nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2016;11(2):33–41. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-2-33-41
7. Кожанова Т.В., Жилина С.С., Мещерякова Т.И. и др. Эффективность экзомированного секвенирования в диагностике эпилепсии у детей. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2019;11(4):379–87. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.4.379-387
Kozhanova T.V., Zhilina S.S., Mescheryakova T.I. et al. Significance of exome sequencing for diagnosis of epilepsy in children. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2019;11(4):379–87. (In Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.4.379-387
8. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Новая классификация эпилептических синдромов Международной противоэпилептической лиги (2022 г.): основные дефиниции и принципы; отличия от проекта классификации; комментарии и обсуждение. Вестник эпилептологии 2022;4–14. Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. New classification of epileptic syndromes by the International League Against Epilepsy (2022): basic definitions and principles; differences from the draft classification; comments and discussion. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2022;4–14. (In Russ.).
9. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Какаулина В.С., Бобылова М.Ю. Определение и классификация эпилепсии. Проект Международной противоэпилептической лиги по классификации и дефиниции эпилептических синдромов от 2021 г. Русский журнал детской неврологии 2022;17(1):6–95. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-1-6-95
Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Kakaulina V.S., Bobylova M.Yu. Classification and definition of epilepsy. Position paper by the International League Against Epilepsy on Nosology and Definitions of Epilepsy Syndromes dated 2021. Russkiy zhurnal detskoy Nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2022;17(1): 6–95. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-1-6-95
10. Рахманина О.А., Волков И.В., Шестакова О.И. и др. Опыт ведения пациентов с генетическими эпилепсиями и эпилептическими энцефалопатиями в амбулаторной практике. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2021;121(2):99–105. Rakhmanina O.A., Volkov I.V., Shestakova O.I. et al. Experience in the management of patients with genetic epilepsies and epileptic encephalopathies in the outpatient practice. Zhurnal Nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2021;121(2):99–105. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202112102199
11. Рахманина О.А., Левитина Е.В., Велижанина С.Е. Доля эпилептических энцефалопатий в структуре эпилепсий и эпилептических синдромов у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2019;64(4):259, 260. DOI: 10.21508/1027-4065-congress-2019
Rakhmanina O.A., Levitina E.V., Velizhanina S.E. The share of epileptic encephalopathies in the structure of epilepsies and epileptic syndromes in children. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2019;64(4):259, 260. (In Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-congress-2019
12. Семенова Н.А., Дадали Е.Л., Шарков А.А., Акимова И.А. Особенности диагностики и клинико-генетические характеристики наследственных вариантов младенческой эпилепсии. Нервно-мышечные болезни 2017;7(3):36–42. DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-36-42
Semenova N.A., Dadali E.L., Sharkov A.A., Akimova I.A. Clinical and genetic characteristics and diagnosis of hereditary variants of neonatal epilepsy. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2017;7(3):36–42. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-36-42
13. Шарков А.А., Шаркова И.В., Белоусова Е.Д. Генетика и дифференцированное лечение ранних эпилептических энцефалопатий. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2016;9(2):67–73. Sharkov A.A., Sharkova I.V., Belousova E.I. et al. Genetics and treatment of early infantile epileptic encephalopathies. Zhurnal Nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal

- of Neurology and Psychiatry 2016;9(2):67–73. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20161169267-73
14. Berkovic S.F. Genetics of epilepsy in clinical practice. *Epilepsia* 2015;56(1):192–6. DOI: 10.5698/1535-7511-15.4.19
 15. Kato M., Yamagata T., Kubota M. et al. Clinical spectrum of early onset epileptic encephalopathies caused by *KCNQ2* mutation. *Epilepsia* 2013;54(7):1282–7. DOI: 10.1111/epi.12200
 16. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342(5):314–9. DOI: 10.1056/NEJM200002033420503
 17. Ream M.A., Patel A.D. Obtaining genetic testing in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2015;56(10):1505–14. DOI: 10.1111/epi.13122
 18. Sisodiya S.M. Genetic screening and diagnosis in epilepsy? *Curr Opin Neurol* 2015;28(2):136–42. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000180
 19. Snoeijs-Schouwenaars F.M., van Ool J.S., Verhoeven J.S. et al. Diagnostic exome sequencing in 100 consecutive patients with both epilepsy and intellectual disability. *Epilepsia* 2019;60(1):155–64. DOI: 10.1111/epi.14618
 20. Wang J., Lin Z.J., Liu L. et al. Epilepsy-associated genes. *Seizure* 2017;44:11–20. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.11.030
 21. Wofford S., Noblin S., Davis J.M. et al. Genetic testing practices of genetic counselors, geneticists, and pediatric neurologists with regard to childhood-onset neurogenetic conditions. *J Child Neurol* 2019;34(4):177–83. DOI: 10.1177/0883073818821036

Благодарности. Авторы выражают благодарность врачам-неврологам к.м.н. О.В. Беляеву, к.м.н. Н.Н. Омельченко и И.В. Панюковой за участие в первичном сборе данных, использованных в динамическом сравнительном анализе.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to neurologists PhD O.V. Belyaev, PhD N.N. Omelchenko and I.V. Panyukova for their participation in the initial collection of data used in the dynamic comparative analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

И.В. Волков / I.V. Volkov: <https://orcid.org/0000-0002-7816-7535>

Т.Р. Томенко / T.R. Tomenko: <https://orcid.org/0000-0002-0652-1996>

О.И. Шестакова / O.I. Shestakova: <https://orcid.org/0000-0002-7798-922X>

О.К. Волкова / O.K. Volkova: <https://orcid.org/0000-0003-3314-3895>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования соответствовал этическим принципам. Получено заключение локального этического комитета при ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России о соответствии протокола и публикации этическим принципам добросовестной клинической практики (протокол № 123 от 13.09.2024).

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol complied with ethical principles. The conclusion of the local ethics committee at the Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia on the compliance of the protocol and publication with the ethical principles of good clinical practice was received (protocol No. 123 dated 13 September, 2024).

Статья поступила: 26.09.2024. Принята к публикации: 12.11.2024. Опубликовано онлайн: 23.01.2025.

Article submitted: 26.09.2024. Accepted for publication: 12.11.2024. Published online: 23.01.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-4-20-28>



Детский церебральный паралич: современное состояние проблемы (обзор литературы)

Е.В. Колесникова, И.А. Вышлова, С.М. Карпов, О.А. Соболева

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 355017 Ставрополь, ул. Тухачевского, 17

Контакты: Ирина Андреевна Вышлова irisha2801@yandex.ru

В статье представлен обзор современных данных литературы о факторах риска, эпидемиологии, этиологии, клинической картине, диагностике, профилактике и лечении детского церебрального паралича (ДЦП).

Детский церебральный паралич – наиболее распространенная патология, приводящая к инвалидности в детском возрасте, с нарушением двигательной функции в результате повреждения центральной нервной системы. При ДЦП имеет место широкий спектр расстройств, нарушающий повседневную деятельность ребенка. Кроме того, возможны когнитивные и поведенческие нарушения, коммуникативные проблемы, развитие эпилептических приступов. Ранее считалось, что причиной ДЦП является недостаток кислорода при рождении. Однако современные исследования позволили установить, что наряду с этим существует множество других причин и факторов риска, которые в совокупности вызывают повреждение головного мозга в период онтогенеза и способствуют развитию патологического процесса. Данный обзор литературы направлен на освещение современных разработок в области ДЦП и определение новых путей для последующих исследований в этой области.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, перинатальная энцефалопатия, клиническая картина, этиология, диагностика, лечение, профилактика

Для цитирования: Колесникова Е.В., Вышлова И.А., Карпов С.М., Соболева О.А. Детский церебральный паралич: современное состояние проблемы (обзор литературы). Русский журнал детской неврологии 2024;19(4):20–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-4-20-28>

Cerebral palsy: current status of the problem (review of literature)

E.V. Kolesnikova, I.A. Vyshlova, S.M. Karpov, O.A. Soboleva

Stavropol State Medical University, Ministry of Health of Russia; 17 Tukhachevskogo St., Stavropol 355017, Russia

Contacts: Irina Andreevna Vyshlova irisha2801@yandex.ru

The article presents an overview of current literature data on the description of risk factors, epidemiology, etiology, clinical presentation, diagnosis, prevention and treatment of cerebral palsy (CP).

Cerebral palsy is the most common pathology that leads to disability in childhood, with impaired motor function as a result of damage to the central nervous system. With CP, there is a wide range of disorders that disrupt the daily activities of the child. In addition, cognitive and behavioral problems, communication disorders, and the appearance of epileptic seizures are possible. Previously it was believed that the cause of CP is a lack of oxygen at birth. However, modern research has established that, along with this, there are many other causes and risk factors that together cause brain damage during ontogenesis and contribute to the development of the pathological process. This literature review aims to highlight current developments in the field of CP and identify new avenues for future research in this area.

Keywords: cerebral palsy, perinatal encephalopathy, clinical picture, etiology, diagnosis, treatment, prevention

For citation: Kolesnikova E.V., Vyshlova I.A., Karpov S.M., Soboleva O.A. Cerebral palsy: current status of the problem (review of literature). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2024;19(4):20–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-4-20-28>

Введение

Детский церебральный паралич (ДЦП) — наиболее распространенная патология, приводящая к инвалидности в детском возрасте, с нарушением двигательной функции в результате повреждения центральной нервной системы [49, 61]. Симптомы ДЦП неоднородны. В одном случае возможны проявления, связанные только с наличием двигательных нарушений. В других случаях имеет место широкий спектр расстройств, который нарушает повседневную деятельность ребенка наряду с другими серьезными сопутствующими заболеваниями. Однако со временем клинические проявления могут модифицироваться вследствие изменений в нервной системе с возрастом. Повреждение мозга до, во время или сразу после родов влияет как на нервную, так и на опорно-двигательную систему организма, вызывая такие симптомы, как аномальное сокращение мышц, изменения положения тела, ограничение движения и активности, которые сопровождаются нарушениями чувствительности наряду с расстройствами восприятия [49]. Кроме того, возможно наличие когнитивных нарушений, поведенческих проблем, расстройств общения, эпилепсии и вторичных нарушений опорно-двигательного аппарата [44, 49, 53]. Ранее считалось, что причиной ДЦП является недостаток кислорода при рождении, однако благодаря новым исследованиям очевидно, что наряду с этим существует множество других причин и факторов риска, ответственных за развитие ДЦП. В настоящее время считается, что ДЦП возникает в результате ряда факторов, которые в совокупности вызывают повреждение головного мозга в период онтогенеза [22, 53].

Детский церебральный паралич диагностируется у 2–3 на 1000 родившихся живыми [56, 61]. В исследованиях, проведенных до 1990 г., было обнаружено, что распространенность ДЦП имела тенденцию к увеличению. С 1990 по 2003 г. распространенность оставалась относительно неизменной, составляя от 2,2 до 2,3 случая, однако в настоящее время имеется тенденция к уменьшению частоты встречаемости данной патологии [43, 53]. В последнее десятилетие в литературе были выявлены различные стратегии профилактики и лечения, которые помогли снизить частоту возникновения этого заболевания. Назначение сульфата магния, прогестерона и глюкокортикоидов беременным из-за их нейропротекторных свойств, а также применение терапевтической гипотермии являются одними из возможных методов предотвращения недоношенности, которая выступает основным этиологическим фактором ДЦП [11, 12, 18, 62].

Проведен обзор современных данных литературы, описывающих исследования в отношении факторов риска, этиологии, клинической картины, диагностики, профилактики и лечения ДЦП за последние 5 лет. Дан-

ный обзор направлен на освещение современных разработок в области детского церебрального паралича и определение новых путей для последующих исследований в этой области.

Для осуществления поставленной цели исследования были отобраны различные типы опубликованных статей, включая оригинальные исследования, обзорные статьи и систематические обзоры. Проводился поиск по ключевым словам: детский церебральный паралич, раннее поражение головного мозга или перинатальная энцефалопатия, методы диагностики, лечения и профилактики. Были проанализированы публикации за 5 лет (с 2018 по 2022 г.) для предоставления обзора современных данных.

Факторы риска и этиология детского церебрального паралича

Существующие факторы риска изучаемой патологии могут быть разделены на те, которые развиваются в период до зачатия, во время беременности и после рождения [42, 53], т.е. представлены пренатальными, перинатальными, постнатальными и неустановленными категориями. В настоящее время известно, что основными факторами риска развития ДЦП являются роды до 37 нед гестации и масса тела при рождении <2,5 кг; тем не менее описаны и другие проблемы, включающие пороки развития мозга в пренатальном периоде, генетические причины, внутриутробные инфекции матери и плода и др. [22, 32, 59]. Состояние здоровья матери до зачатия является одной из причин, влияющих на центральную нервную систему плода в более поздние сроки гестации, что может привести к ДЦП [53]. Факторы, которые могут привести к повреждению головного мозга во время беременности, включают гестационный диабет, кровотечение, преэклампсию, также определенное влияние оказывают многоплодная беременность, гибель одной из близнецов, генетическая предрасположенность [56]. Факторами риска во время родов являются преждевременные роды или родоразрешение после установленного срока, кесарево сечение, родоразрешение с помощью вакуума, с применением щипцов, затяжные роды, отслойка плаценты, асфиксия, синдром аспирации мекония [41, 48, 53]. Сразу после родов поражение может возникать из-за таких состояний, как гипогликемия, желтуха и инфекции [7, 51]. Этиологическим фактором могут быть генетические мутации [22, 32].

Имеет значение срок гестации. У детей, рожденных в сроке <32 нед, определялось поражение белого вещества, степень изменения которого увеличивалась с уменьшением гестационного возраста [25, 28]. Поражение серого вещества в большей степени наблюдалось у недоношенных детей [22].

Классификация детского церебрального паралича

Существуют различные классификации в зависимости от типа двигательных расстройств, области поражения и уровня повреждения. По типу двигательных нарушений ДЦП классифицируют как спастический, дискинетический и атаксический. В зависимости от области поражения его можно классифицировать как квадриплегический, гемиплегический, диплегический и моноплегический, причем наиболее часто встречается диплегический, за которым следуют гемиплегический и квадриплегический [50, 54].

В отечественной неврологии принята классификация, предложенная К.А. Семеновым (1973, 2007) [5]. Выделяют 5 форм ДЦП: двойная гемиплегия, спастическая диплегия, гиперкинетическая форма, атонически-астатическая форма, гемипаретическая форма.

Спастический синдром возникает из-за поражения головного мозга, и особенно зон, контролирующих движение. Дискинетические симптомы наблюдаются в связи с поражением подкорковых структур, а атаксические симптомы – в результате поражения мозжечка. Около 80 % случаев ДЦП имеют спастический характер [23]. На дискинетический тип приходится от 10 до 20 % случаев, он проявляется произвольными неконтролируемыми повторяющимися, а иногда и стереотипными движениями с непостоянным мышечным тонусом, хореоатетозом. Атаксический тип составляет 5–10 % случаев и проявляется нарушением координации с мышечной гипотонией. Возможно сочетание 2 или более типов церебрального паралича – это так называемый смешанный тип, чаще с сочетанием спастических и атетоидных признаков, на долю которого приходится 15 % всех случаев [25, 49].

Оценка тяжести двигательных нарушений важна для прогнозирования функционирования пораженных конечностей и исхода лечения. Для этой цели используются 3 системы функциональной классификации ДЦП, которые включают GMFCS, MACS и CFCS [9, 41, 53]. GMFCS, разработанная R. Palisano и соавт. в 1997 г., используется во всем мире для функциональной классификации ДЦП [9, 41, 53]. Шкала проста в использовании и описывает функцию крупной моторики; выделяются уровни, описывающие произвольные движения и использование вспомогательных средств для передвижения. Сначала шкала была разработана для измерения простых движений у детей в возрасте 2–12 лет, но в 2007 г. была пересмотрена с включением лиц в возрасте 12–18 лет. Согласно новой пересмотренной версии GMFCS, ребенок считается находящимся на I уровне GMFCS, если он может ходить без каких-либо вспомогательных средств. Однако существуют представления и ограничения в зависимости от возраста ребенка. На II уровне ребенок может выполнять все эти действия, но присутствуют

ограничения в виде скорости, баланса и выносливости. Ребенку трудно ходить на большие расстояния, требуется портативное устройство или устройство на колесах для преодоления больших расстояний. Крупная моторика минимальна. На III уровне дети ходят с портативными мобильными устройствами в помещении, нуждаются в наблюдении во время подъема по лестнице и требуют использования колесных устройств для перемещения на большие расстояния. На IV уровне у ребенка отсутствует самостоятельное передвижение. Ребенок может сидеть с поддержкой, но для транспортировки требуется инвалидная коляска с ручным или механическим приводом. На V уровне дети зависят от всех факторов и имеют ограничения по поддержанию антигравитационной позы. Они строго требуют перевозки в инвалидной коляске.

Система классификации мануальных способностей (MACS) представляет собой 5-уровневую шкалу, используемую для детей в возрасте от 4 до 18 лет, разработанную А.С. Eliasson и соавт. в 2006 г. для оценки функций верхней конечности. На I уровне ребенок может легко обращаться с предметами, есть некоторые ограничения в точности, но это не мешает повседневной деятельности. На II уровне деятельность ребенка медленнее и менее качественна. Ребенок может использовать другой способ выполнения деятельности, но это не влияет на повседневную деятельность, выполняемую ребенком. Ребенок с MACS III уровня имеет сниженную скорость при выполнении движений руками и часто с ограниченным успехом. Некоторые действия нуждаются в помощи, но другие могут быть выполнены без посторонней помощи. Ребенок с MACS IV уровня выполняет различные простые действия с большим усилием, требуется постоянная помощь и адаптированные типы оборудования для выполнения простых действий. Пациенты V уровня нуждаются в посторонней помощи, требуется постоянная помощь и адаптированные типы оборудования для выполнения простых действий [21, 50].

Система классификации коммуникативных функций (CFCS) также представляет собой 5-уровневую шкалу, которая используется для оценки повседневного общения. На I уровне дети могут общаться в комфортном темпе на своем индивидуальном уровне, могут отправлять и получать информацию от разных людей. На II уровне темп общения медленный, однако пациенты могут общаться правильно. На III уровне общение эффективно только со знакомым партнером. На IV уровне ребенок – иногда успешный отправитель и получатель сообщений со знакомыми партнерами. Возможные варианты коммуникации: 1) иногда успешный отправитель и получатель; 2) успешно отправляет сообщения, но плохо понимает; 3) хорошо понимает сообщения, но плохо отправляет. На V уровне пациент редко успешно отправляет и принимает сообщения

даже от знакомых людей. Ребенок ограничен как отправитель и получатель. Для большинства людей коммуникация ребенка непонятна. Ребенок плохо понимает обращенную к нему речь. Иногда коммуникация бывает успешной со знакомыми людьми [45, 49].

Клинические проявления детского церебрального паралича

Имеющиеся признаки и симптомы ДЦП разнообразны и в основном включают двигательные нарушения, сенсорный дефицит и наличие связанных сопутствующих заболеваний и патологических состояний, которые возникают из-за поражения центральной нервной системы: боль, когнитивные нарушения, речевые расстройства, эпилепсия, расстройства поведения, нарушения сна, нарушения походки, реже – нарушение слуха, зрения, желудочно-кишечные, эндокринно-обменные и другие расстройства [35, 41, 47]. Эти признаки и симптомы меняются по мере взросления ребенка, например происходит ухудшение функции нервно-мышечного аппарата и функциональных возможностей ребенка, хотя поражение головного мозга носит статический характер [60]. Часто отмечают использование одной руки в возрасте до 2 лет, задержка нервно-психического развития и наличие патологических рефлексов после определенного периода [23].

Наиболее частым симптомом, наблюдаемым у пациентов с ДЦП, является гипертонус мышц из-за родовой травмы наряду с другими двигательными проблемами, такими как нарушение равновесия, координации, функции рук и т.д. [48]. Недавнее исследование показало, что это может быть связано с 3 причинами: 1) для выполнения определенной задачи требуется больше мышечных волокон, чем у здоровых людей; 2) отмечается чрезмерное отложение коллагена в мышечных волокнах, что снижает эффективность мышц, делая их жесткими; 3) имеются изменения нервно-мышечной передачи, которые вызывают нарушение сокращения мышц [60].

Спастическая диплегия является наиболее частым типом, на долю которого приходится 35 % случаев, и возникает вследствие повреждения незрелой олигодендроглии во втором триместре. У детей в возрасте от 3 до 6 мес некоторые из наблюдаемых особенностей включают скованность, вялость, выгибание спины, ригидность нижних конечностей и скрещивание ног при вставании с кровати. Отмечается также изменение координации движений верхних конечностей. Для детей старше 10 мес характерно нарушение ползания. При нейровизуализации характерным признаком служит перивентрикулярная лейкомаляция.

Другой формой ДЦП является спастическая квадриплегия, на долю которой приходится 20 %; ее наи-

более распространенная причина – преждевременные роды. У ребенка выявляются серьезные моторные и сенсорные нарушения, когнитивный дефицит, судороги, проблемы со зрением и другие сопутствующие патологические состояния, которые делают ребенка полностью зависимым от ухода.

Случаи гемиплегической формы ДЦП в основном возникают у доношенных детей и могут быть связаны с повреждением головного мозга из-за недостатка кислорода, родовой травмы и наличием нейрометаболических или генетических нарушений [49, 53]. Повышенная смертность у детей с ДЦП возможна из-за развивающихся дыхательных нарушений [24].

Диагностика

Необходима ранняя диагностика для своевременного начала терапевтических мероприятий с возможностью влияния на нейропластичность головного мозга [13, 42]. Диагностика основана на анализе клинических проявлений наряду с физикальным осмотром и данными нейровизуализации. Важны данные анамнеза, включая двигательные функции ребенка, проводятся психологическое тестирование, оценка зрения, аудиометрические тесты, электроэнцефалография [42, 53]. Необходимы тщательный мониторинг нейроповеденческих признаков, рефлексов развития, наблюдение их динамического изменения, а также оценка аномального тонуса и осанки с учетом сопутствующих патологических состояний. У новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении через 5 мес для прогнозирования возможного формирования ДЦП возможно проведение магнитно-резонансной томографии [42, 56]. Американская академия неврологии рекомендует поэтапный протокол для диагностики ребенка с церебральным параличом. Первым шагом является распознавание заболевания путем сбора анамнеза и физикального осмотра с последующим скринингом сопутствующих заболеваний. Затем следует изучение перинатального анамнеза, например исследование анатомии плода и транскраниальное ультразвуковое исследование новорожденных. При отсутствии противопоказаний рекомендуется магнитно-резонансная томография для выявления внутрочерепных аномалий. Кроме того, проводят скрининг на врожденные нарушения метаболизма или генетические аномалии [25]. Основываясь на морфологических исследованиях, W.J. Little обнаружил, что в головном и спинном мозге умерших детей с ДЦП наблюдается некоторый венозный и капиллярный застой, что побудило его назвать это заболевание «спинномозговым расстройством», что диктует необходимость проведения дополнительных, как клинических, так и экспериментальных исследований в данном направлении [14].

Профилактика

В зависимости от времени развития поражения головного мозга больных ДЦП можно разделить на лиц, у которых повреждение головного мозга произошло во время пренатального периода, во время родов и после родов. Таким образом, стратегии профилактики могут зависеть от предотвращения факторов, которые снизят риск развития ДЦП в антенатальном, перинатальном и постнатальном периодах [13, 43, 51]. Они включают предотвращение факторов риска, лечение, влияющее на течение болезни, и лечение новорожденных, подвергающихся риску. В литературе представлены различные методы профилактики черепно-мозговой травмы во время гестационного периода и родов. Введение сульфата магния является важной профилактической мерой для матерей из группы высокого риска [18]. Снижение частоты преждевременных родов и рождения младенцев с низкой массой тела служат наиболее важными факторами в уменьшении общей заболеваемости ДЦП. Во всем мире частота родов на сроке до 37 нед составляет 12 % и является одной из основных причин смерти и заболеваний новорожденных. Различные исследования показывают, что профилактическое использование прогестерона снижает вероятность преждевременных родов у женщин с предшествующими родовыми осложнениями. Не менее важными стратегиями являются лечение задержки внутриутробного развития плода, назначение в качестве поддерживающей терапии магния сульфата и глюкокортикостероидов для достижения зрелости легких плода [12, 20, 56].

Терапевтическая гипотермия помогает в случаях повреждения головного мозга из-за недостатка кислорода. Ее начинают в течение 6 ч после родов, что способствует снижению температуры на 2 °С в течение 48 ч [20, 39, 62]. Профилактика преэклампсии осуществляется путем скрининга и назначения препаратов ацетилсалициловой кислоты. Однако этот вопрос требует дальнейших перспективных исследований. Антенатальная стероидная терапия новорожденных проявляется в предупреждении перинатальной смерти, а также предотвращении риска инвалидизации и развития сепсиса в первые дни рождения. Еще одной возможной манипуляцией у недоношенных детей, снижающей риск кровотечения, некротизирующего энтероколита и анемии, требующей переливания крови, является отсроченное пережатие пуповины [52]. Поскольку считается, что ДЦП возникает в основном из-за пренатальных факторов, составляющих до 45 % всех причин его развития, профилактические стратегии в этот период могут снизить общую заболеваемость ДЦП. Для реализации этого в исследовании 2018 г. были рекомендованы определенные стратегии для уменьшения преждевременных родов: модели непрерывного ухода под руководством акушерки, выявление и лечение инфек-

ций мочевыводящих путей, увеличение приема цинка беременными женщинами и серкляж шейки матки для матерей с высоким риском [38, 51].

Лечение

Лечение ДЦП направлено на улучшение функциональных возможностей, а также на коррекцию вторичных осложнений. Основными стратегиями лечения являются физиотерапия и трудотерапия, механические приспособления, ортопедическая хирургия для решения опорно-двигательных проблем пациентов и оптимальное медикаментозное, немедикаментозное и хирургическое лечение сопутствующих заболеваний [43]. Важно своевременное назначение терапевтических мероприятий в аспекте ранней нейропластичности мозга [46, 58].

Ведение детей с ДЦП требует мультидисциплинарного подхода с участием различных специалистов, таких как педиатр, детский невролог, гастроэнтеролог, ортопед, хирург, пульмонолог, физиотерапевт, психолог, логопед, медицинский социальный работник, медсестра, диетолог, эрготерапевт, специальный педагог, сурдолог [48].

Помощь семьи и изменение окружающей среды являются основными факторами улучшения состояния пациента; важно влияние на такие компоненты, как познание, общение, диетические мероприятия, сон [30].

Недавние достижения в лечении ДЦП включают интратекальное введение баклофена, селективную дорсальную ризотомию и сенсорную интеграцию [10, 49]. Кроме того, при лечении сопутствующих патологических состояний у детей с ДЦП могут быть эффективны контроль слюноотделения и выделительных функций, высокотехнологичное хирургическое лечение эпилепсии [49]. С обезболивающей целью возможен прием нестероидных противовоспалительных препаратов, при дистонической форме эффективен габапентин [27]. Физическая, профессиональная, речевая и поведенческая терапия помогают улучшить взаимодействие пациента и опекуна, обеспечивая поддержку семьи [7, 47]. Также могут быть полезными различные новые методики, такие как телемедицина [19].

Спастичность является основной проблемой в лечении детей с ДЦП. Она вызывает деформацию костей и суставов, боль и функциональные нарушения [48]. Для уменьшения спастичности обычно применяются препараты: баклофен, диазепам, клоназепам и тизанидин [49]. Также при спастичности используются физиотерапия, трудотерапия и инъекции ботулинического токсина, которые впервые делают в возрасте от 18 до 24 мес; кроме того, возможны выполнение селективной дорсальной ризотомии и интратекальное введение баклофена [10, 59]. Существуют хирургические методы лечения, включающие удлинение мягких тканей, сухожилий, многоуровневую хирургическую кор-

реакцию голеностопного сустава и стопы, блокаду нервов, пересадку сухожилий и стабилизацию суставов [49]. Возможно применение ортопедических устройств для улучшения походки ребенка [49], кроме того, проводится динамическое наблюдение с целью скрининга случаев деформации тазобедренного сустава [19] с применением при необходимости реконструктивных процедур и оперативных вмешательств.

В терапии нарушений равновесия и движений у детей с ДЦП используются физиотерапия, трудотерапия, гипербарическая оксигенотерапия, сенсорная интеграция, иппотерапия, иглоукалывание, лечебная физкультура, виртуальная реальность, глубокая стимуляция мозга и др. [33, 40, 47, 59].

Частым сопутствующим заболеванием у детей с ДЦП является эпилепсия [6]. Считается, что причиной неонатальной эпилепсии являются различные генетические мутации. Например, к группе ранних (младенческих) эпилептических энцефалопатий, обусловленных генетическими причинами, относится энцефалопатия развития и эпилептическая энцефалопатия 2-го типа, вызванная мутациями в гене *CDKL5* (циклинзависимая киназа 5-го типа (cyclin-dependent kinase 5, *CDK5*)); заболевание имеет X-сцепленный доминантный тип наследования [3].

Подбор антиэпилептических препаратов у пациентов с эпилепсией и ДЦП определяется эпилептическим синдромом, когнитивными, моторными проявлениями и побочными эффектами препарата [2].

В качестве терапии первой линии рассматриваются препараты вальпроевой кислоты у мальчиков и ламотриджин у девочек, а в качестве второй линии — леветирацетам, зонисамид, перампанел, топирамат [1,53]. Леветирацетам зарегистрирован в политерапии. Политерапия может быть более эффективна по сравнению с монотерапией, хотя не всегда достигается полный контроль над приступами [54].

Большинство срывов ремиссии происходит в течение первого года после отмены терапии. Срыв ремиссии ассоциирован с большей вероятностью последующего развития фармакорезистентной эпилепсии [2].

Также сложную задачу представляет терапия антиэпилептическими препаратами у девушек и женщин репродуктивного возраста. При ретроспективном анализе данных было выявлено 18,8 % случаев возникновения выраженных нейроэндокринных, репродуктивных и косметических нарушений, значительно снижающих качество жизни женщин с эпилепсией, также отмечены случаи неблагоприятного исхода беременности в 14,2 % случаев. Наиболее высокий тератогенный риск выявлен у препаратов вальпроевой кислоты. Наиболее благоприятные результаты отмечены при применении новых антиэпилептических препаратов: окскарбазепина, топирамата, леветирацетама [4].

У пациентов с ДЦП из-за недостатка трофики, снижения массы тела и приема некоторых лекарств часто наблюдается остеопороз. Могут быть рекомендованы препараты кальция, добавки с витамином D и бисфосфонаты [48], упражнения с небольшой весовой нагрузкой [34].

Нарушение зрения может быть значимым последствием повреждения головного мозга, особенно у недоношенных. Возможно развитие ретинопатии, которая проявляется дефицитом зрения и дефицитом восприятия [15]. Некоторыми аспектами, которые могут помочь детям с ДЦП и нарушением зрения, являются семейное консультирование, вовлечение семьи в процесс реабилитации, различные социальные меры поддержки, специальные книги, использование вспомогательных устройств и др. [31].

Часто пациенты с ДЦП страдают от таких состояний, как синдром дефицита внимания/гиперактивности, расстройства поведения, тревога и депрессия. В данном случае когнитивно-поведенческая терапия и скрининг психического здоровья помогают выявлять проблемы с поведением и справляться с ними [48].

У детей с ДЦП распространены нарушения сна, что влияет на качество жизни пациента и его семьи [29]. Кроме того, нарушения сна могут приводить к поведенческим изменениям. В 2021 г. был проведен систематический обзор для сбора информации о нарушениях сна у детей с ДЦП в возрасте до 2 лет, который показал, что полисомнография является хорошим методом оценки детей с ДЦП. Терапия включает мультидисциплинарный подход со стимуляцией сенсорной системы [57].

Нередко вследствие неврологических нарушений у детей с ДЦП встречается нарушение глотания. Его коррекция включает уход за полостью рта, осторожную технику кормления, модификацию пищевых продуктов и стимуляции мускулатуры полости рта. Повышенное слюноотечение можно контролировать с помощью регулирования осанки, закрытия рта, контроля языка, поведенческой терапии, внутриротовых приспособлений, назначения антихолинергических препаратов, возможно введение ботулотоксина типа А в слюнные железы [55].

Различные подходы, используемые при лечении церебрального паралича

Физиотерапия помогает улучшить структуру и функцию мышц, а также диапазон движений суставов и уменьшить контрактуры. Применяется лечебная физкультура, развивающая терапия [33, 36, 47, 48, 59]. Иппотерапия способствует общему улучшению осанки за счет стимуляции реакций равновесия. Занятия по 30–45 мин 2 раза в неделю в течение 8–12 нед оказывают положительное влияние на крупную моторику

у детей с ДЦП [26]. Глубокая стимуляция мозга в случае дискинетической формы ДЦП и электрическая стимуляция при спастическом ДЦП являются методами улучшения мышечной силы [59]. Для растяжения напряженных мышц и увеличения диапазона движений возможно использование метода этапного гипсования путем наложения гипса на пораженную конечность [48]. Функциональная тренировка походки или практика ходьбы на беговой дорожке с ограниченной поддержкой веса тела помогает стоять прямо с уменьшением нагрузки на суставы нижних конечностей. Могут быть включены такие современные методы, как виртуальная реальность и биологическая обратная связь [16, 35, 37]. Биологическая обратная связь – это распространенная методика, используемая в реабилитации, которую можно применять для представления любых биологических параметров и их изменений. Изменения могут быть обнаружены различными способами, такими как визуальные, звуковые и тактильные реакции [37].

У многих пациентов с ДЦП наблюдаются расстройства речи. Логопедия при таких состояниях помогает скорректировать нарушения артикуляции, а также улучшить коммуникативные навыки [55].

В рамках нейрореабилитации может рассматриваться обучение игре на музыкальных инструментах с целью улучшения пластических изменений, развивающих навыки у детей с ДЦП [8].

Технологические достижения в лечении церебрального паралича

Роботизированные устройства представляют собой новые технологии, основанные на компьютеризированной системе управления, помогающие в моторном обучении и реорганизации коры для улучшения функций верхних и нижних конечностей. Благодаря передовым технологиям обучение ходьбе с помощью роботов заменило традиционную реабилитацию ходьбы. Было обнаружено, что роботизированные экзоскелеты

нижних конечностей улучшают качество жизни детей с ДЦП. В литературе описано применение роботизированных систем Lokomat, Innowalk и др. Кроме того, возможно применение искусственного интеллекта для улучшения общения и коммуникации среди детей с ДЦП [17, 46], однако исследования функциональных результатов использования виртуальной реальности немногочисленны [16].

Примерно у 1/4 детей с ДЦП присутствуют проблемы коммуникации, в связи с чем возможно применение дополнительных и альтернативных коммуникативных устройств. Например, использование мобильных приложений, которые могут быть полезны для передачи информации, формирования анализа, мониторинга и направлений терапии. Описано более 20 мобильных приложений для детей с ДЦП [60].

Заключение

Повреждение формирующегося головного мозга до, во время беременности и после рождения вызывает у ребенка развитие различных симптомов, которые в дальнейшем могут привести к формированию ДЦП. К факторам риска в том числе относится состояние здоровья матери до зачатия. Новый взгляд на этиологию ДЦП обеспечило недавнее развитие генетических исследований, так как обнаружены случаи, не имеющие пренатальных, натальных или постнатальных объяснений. На современном этапе установлено, что распространенность ДЦП не имеет тенденции к увеличению благодаря различным профилактическим, неонатальным и послеродовым стратегиям. В настоящее время доступны диагностические инструменты, позволяющие обнаружить признаки ДЦП в возрасте <5 мес. Применение современных лечебно-реабилитационных методик способствует более комфортной и функциональной жизнедеятельности детей с данной патологией, а также помогает членам их семьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бадалян О.Л., Трепилец В.М., Трепилец С.В. Клинический опыт применения зонисамида при структурной фокальной эпилепсии у детей с детским церебральным параличом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски 2018;118(10–2):90–7.
Badalyan O.L., Trepilets V.M., Trepilets S.V. Clinical experience of using zonisamide in structural focal epilepsy in children with cerebral palsy. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special issues 2018;118(10–2):90–7. (In Russ.).
2. Зыков В.П., Мурачуева Ф.А., Чебаненко Н.В. и др. Эпилепсия и церебральный паралич: клиническая синдромология, исходы и прогноз. Доктор.Ру 2022;21(7):20–7.
DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-20-27
3. Зыков В.П., Мурачуева Ф.А., Чебаненко Н.В. et al. Epilepsy and cerebral palsy: clinical syndromology, outcomes and prognosis. Doktor.Ru = Doctor.Ru 2022;21(7):20–7. (In Russ.).
DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-20-27
3. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бобылова М.Ю., Чадаев В.А. Генетическая эпилепсия, вызванная мутациями в гене *CDKL5*, как пример эпилептической энцефалопатии и энцефалопатии развития: обзор литературы и собственные наблюдения. Русский журнал детской неврологии 2021;16(1–2):10–41.
DOI: 10.17650/2073-88032021-16-1-2-10-41
Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Bobylova M.Yu., Chadaev V.A. Genetic epilepsy caused by *CDKL5* gene mutations as an example of epileptic encephalopathy and developmental encephalopathy: literature review and own observations. Russkiy zhurnal detskoy

- nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2021;16(1–2):10–41. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-88032021-16-1-2-10-41
4. Мухин К.Ю., Пылаева А.О., Петрухин А.С. Безопасность и переносимость антиэпилептических препаратов у женщин с эпилепсией (обзор литературы и собственные данные). Русский журнал детской неврологии. 2018;13(4):7–22. DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-4-7-22
 - Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Petrukhin A.S. Safety and tolerability of antiepileptic drugs in women with epilepsy (literature review and own data). Russian Journal of Child Neurology 2018;13(4):7–22. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-4-7-22
 5. Семенова К.А. Восстановительное лечение детей с перинатальным поражением нервной системы и детским церебральным параличом. М.: Закон и порядок, 2007. 616 с.
 - Semenova K.A. Rehabilitation treatment of children with perinatal damage to the nervous system and cerebral palsy. Moscow: Zakon i porjadok, 2007. 616 p. (In Russ.).
 6. Чебаненко Н.В., Соколов П.Л., Притыко А.Г. Врожденные церебральные параличи, сопровождающиеся эпилепсией: клиничко-генетические сопоставления. Русский журнал детской неврологии 2022;17(3):43–54. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-43-54
 - Chebanenko N.V., Sokol P.L., Prityko A.G. Congenital cerebral palsy with epilepsy: clinical and genetic comparisons. Russian Journal of Child Neurology 2022;17(3):43–54. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-43-54
 7. Agarwal S., Scher M.S., Tilton A. Cerebral palsy and rehabilitative care: The role of home-based care and family-centered approach. Indian Pediatrics 2021;58(9):813–14. DOI: 10.1007/s13312-021-2298-z
 8. Alves-Pinto A., Turova V., Blumenstein T. et al. The case for musical instrument training in cerebral palsy for neurorehabilitation. Neural Plast 2016;2016:1072301. DOI: 10.1155/2016/1072301
 9. Arnaud C., Ehlinger V., Delobel-Ayoub M. et al. Trends in prevalence and severity of pre/perinatal cerebral palsy among children born preterm from 2004 to 2010: A SCPE collaboration study. Front Neurol 2021;12:624884. DOI: 10.3389/fneur.2021.624884
 10. Ates F., Brandenburg J.E., Kaufman K.R. Effects of selective dorsal rhizotomy on ankle joint function in patients with cerebral palsy. Front Pediatr 2020;8:75. DOI: 10.3389/fped.2020.00075
 11. Badawi N., Mcintyre S., Hunt R.W. Perinatal care with a view to preventing cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 2021;63(2):156–61. DOI: 10.1111/dmcn.14754
 12. Baud O., Trousson C., Biran V. et al. Association between early low-dose hydrocortisone therapy in extremely preterm neonates and neurodevelopmental outcomes at 2 years of age. JAMA 2017;317:1329–37. DOI: 10.1001/jama.2017.2692
 13. Boychuck Z., Andersen J., Bussières A. et al. International expert recommendations of clinical features to prompt referral for diagnostic assessment of cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 2020;62(1):89–96. DOI: 10.1111/dmcn.14252
 14. Brandenburg J.E., Fogarty M.J., Sieck G.C. A critical evaluation of current concepts in cerebral palsy. Physiology 2019;34(3):216–29. DOI: 10.1152/physiol.00054.2018
 15. Chandna A., Ghahghaei S., Foster S. et al. Higher visual function deficits in children with cerebral visual impairment and good visual acuity. Front Hum Neurosci 2021;15:711873. DOI: 10.3389/fnhum.2021.711873
 16. Chen Y., Fanchiang H.D., Howard A. Effectiveness of virtual reality in children with cerebral palsy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Physical Ther 2018;98(1):63–77. DOI: 10.1093/ptj/pzx107
 17. Cherni Y., Ballaz L., Lemaire J. et al. Effect of low dose robotic-gait training on walking capacity in children and adolescents with cerebral palsy. Neurophysiol Clin 2020;50(6):507–19. DOI: 10.1016/j.neucli.2020.09.005
 18. Chollat C., Marret S. Magnesium sulfate and fetal neuroprotection: Overview of clinical evidence. Neural Regen Res 2018;13(12):2044–9. DOI: 10.4103/1673-5374.241441
 19. Cottrell M.A., Russell T.G. Telehealth for musculoskeletal physiotherapy. Musculoskelet Sci Pract 2020;48:102193. DOI: 10.1016/j.msksp.2020.102193
 20. Da Fonseca E.B., Damião R., Moreira D.A. Preterm birth prevention. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2020;69:40–9. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.09.003
 21. Eliasson A.C., Krumlinde-Sundholm L., Rösblad B. et al. The Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy: Scale development and evidence of validity and reliability. Dev Med Child Neurol 2006;48(7):549–54. DOI: 10.1017/S0012162206001162
 22. Fahey M.C., MacLennan A.H., Kretzschmar D. et al. The genetic basis of cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 2017;59(5):462–9. DOI: 10.1111/dmcn.13363
 23. Garfinkle J., Li P., Boychuck Z. et al. Early clinical features of cerebral palsy in children without perinatal risk factors: A scoping review. Pediatric Neurol 2020;102:56–61. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.07.006
 24. Gibson N., Blackmore A.M., Chang A.B. et al. Prevention and management of respiratory disease in young people with cerebral palsy: consensus statement. Dev Med Child Neurol 2021;63(2):172–82. DOI: 10.1111/dmcn.14640
 25. Graham D., Paget S.P., Wimalasundera N. Current thinking in the health care management of children with cerebral palsy. Med J Australia 2019;210(3):129–35. DOI: 10.5694/mja2.12106
 26. Guindos-Sanchez L., Lucena-Anton D., Moral-Munoz J.A. et al. The effectiveness of hippotherapy to recover gross motor function in children with cerebral palsy: A systematic review and meta-analysis. Children 2020;7(9):106. DOI: 10.3390/children7090106
 27. Harvey A., Waugh M.C., Rice J. et al. A pilot feasibility study of gabapentin for managing pain in children with dystonic cerebral palsy. BMC Pediatr 2021;21(1):368. DOI: 10.1186/s12887-021-02847-1
 28. Horber V., Sellier E., Horridge K. et al. The origin of the cerebral palsies: Contribution of population-based neuroimaging data. Neuropediatrics 2020;51(2):113–9. DOI: 10.1055/s-0039-3402007
 29. Hulst R.Y., Gorter J.W., Voorman J.M. et al. Sleep problems in children with cerebral palsy and their parents. Dev Med Child Neurol 2021;63(11):1344–50. DOI: 10.1111/dmcn.14920
 30. Hutchon B., Gibbs D., Harniess P. et al. Early intervention programmes for infants at high risk of atypical neurodevelopmental outcome. Dev Med Child Neurol 2019;61(12):1362–7. DOI: 10.1111/dmcn.14187
 31. Jayaraman D., Jacob N., Swaminathan M. Visual function assessment, ocular examination, and intervention in children with developmental delay: A systematic approach. Ind J Ophthalmol 2021;69(8):2012–7. DOI: 10.4103/ijo.IJO_2396_20
 32. Jin S.C., Lewis S.A., Bakhtiar S. et al. Mutations disrupting neurogenesis genes confer risk for cerebral palsy. Nat Genet 2020;52(10):1046–56. DOI: 10.1038/s41588-020-0695-1
 33. Jobst C., D’Souza S.J., Causton N. et al. Somatosensory plasticity in hemiplegic cerebral palsy following constraint induced movement therapy. Pediatric Neurol 2022;126:80–8. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.09.019
 34. Kim S.J., Kim S.N., Yang Y.N. et al. Effect of weight bearing exercise to improve bone mineral density in children with cerebral palsy: A meta-analysis. J Musculoskelet Neuronal Interact 2017;17(4):334–40.

35. Klobucká S., Klobucký R., Kollár B. Effect of robot-assisted gait training on motor functions in adolescent and young adult patients with bilateral spastic cerebral palsy: A randomized controlled trial. *Neurorehabilitation* 2020;47(4):495–508. DOI: 10.3233/NRE-203102
36. Labaf S., Shamsoddini A., Hollisaz M.T. et al. Effects of neurodevelopmental therapy on gross motor function in children with cerebral palsy. *Iranian J Child Neurol* 2015;9(2):36–41.
37. MacIntosh A., Vignais N., Biddiss E. Biofeedback interventions for people with cerebral palsy: A systematic review protocol. *Systematic Reviews* 2017;6(1):3. DOI: 10.1186/s13643-017-0405-y
38. Medley N., Vogel J.P., Care A. et al. Interventions during pregnancy to prevent preterm birth: A novel review of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;11(11):CD012505. DOI: 10.1002/14651858.CD012505.pub2
39. Młodawski J., Młodawska M., Pazera G. et al. Cerebral palsy and obstetric-neonatal interventions. *Ginekologia Polska* 2019;90(12):722–7. DOI: 10.5603/GP.2019.0124
40. Montoro-Cárdenas D., Cortés-Pérez I., Zagalaz-Anula N. et al. Nintendo Wii balance board therapy for postural control in children with cerebral palsy: A systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2021;63(11):1262–75. DOI: 10.1111/dmcn.14947
41. Morgan C., Fahey M., Roy B. et al. Diagnosing cerebral palsy in full-term infants. *J Paediatr Child Health* 2018;54(10):1159–64. DOI: 10.1111/jpc.14177.
42. Novak I., Morgan C., Adde L. et al. Early, accurate diagnosis and early intervention in cerebral palsy: Advances in diagnosis and treatment. *JAMA Pediatrics* 2017;171(9):897–907. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.1689
43. Novak I., Morgan C., Fahey M. et al. State of the evidence traffic lights 2019: Systematic review of interventions for preventing and treating children with cerebral palsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2020;20(2):3. DOI: 10.1007/s11910-020-1022-z
44. Pählman M., Gillberg C., Himmelmann K. One-third of school-aged children with cerebral palsy have neuropsychiatric impairments in a population-based study. *Acta Paediatr* 2019;108(11):2048–55. DOI: 10.1111/apa.14844
45. Palisano R.J., Avery L., Gorter J.W. et al. Stability of the gross motor function classification system, manual ability classification system, and communication function classification system. *Dev Med Child Neurol* 2018;60:1026–32. DOI: 10.1111/dmcn.13903
46. Palomo-Carrión R., Romay-Barrero H., Pinero-Pinto E. et al. Early intervention in unilateral cerebral palsy: let's listen to the families! What are their desires and perspectives? A preliminary family-researcher co-design study. *Children* 2021;8(9):750. DOI: 10.3390/children8090750
47. Park E.Y., Kim W.H. Effect of neurodevelopmental treatment-based physical therapy on the change of muscle strength, spasticity, and gross motor function in children with spastic cerebral palsy. *J Physical Ther Sci* 2017;29(6):966–9. DOI: 10.1589/jpts.29.966
48. Patel D.R., Neelakantan M., Pandher K. et al. Cerebral palsy in children: A clinical overview. *Transl Pediatr* 2020;9(1):S125–35. DOI: 10.21037/tp.2020.01.01
49. Paul S., Nahar A., Bhagawati M. et al. A review on recent advances of cerebral palsy. *Oxid Med Cell Longev* 2022;2022:2622310. DOI: 10.1155/2022/2622310.
50. Paulson A.V. Overview of four functional classification systems commonly used in cerebral palsy. *Children (Basel)* 2017;4(4):30. DOI: 10.3390/children4040030
51. Poon L.C., Shennan A., Hyett J.A. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet* 2019;145(Suppl 1):1–33. DOI: 10.1002/ijgo.12802.
52. Rabe H., Andersson O. Maternal and infant outcomes after different methods of umbilical cord management. *JAMA* 2019;322(19):1864, 1865. DOI: 10.1001/jama.2019.16003
53. Sadowska M., Sarecka Hujar B., Kopyta I. Cerebral palsy: current opinions on definition, epidemiology, risk factors, classification and treatment options. *Neuropsychiatric Dis Treat* 2020;16:1505–18. DOI: 10.2147/NDT.S235165
54. Samanta D. Recent advances in the diagnosis and treatment of neonatal seizures. *Neuropediatrics* 2021;52(2):73–83. DOI: 10.1055/s-0040-1721702
55. Speyer R., Cordier R., Kim J.H. et al. Prevalence of drooling, swallowing, and feeding problems in cerebral palsy across the lifespan: A systematic review and meta-analyses. *Dev Med Child Neurol* 2019;61(11):1249–58. DOI: 10.1111/dmcn.14316
56. Stavsky M., Mor O., Mastrolia S.A. et al. Cerebral palsy-trends in epidemiology and recent development in prenatal mechanisms of disease, treatment, and prevention. *Front Pediatr* 2017;5:2017. DOI: 10.3389/fped.2017.00021
57. Tanner K., Noritz G., Ayala L. et al. Assessments and interventions for sleep disorders in infants without at high risk for cerebral palsy: A systematic review. *Pediatric Neurology* 2021;118:57–71. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.10.015
58. Tebani A., Marret S. Early intervention in cerebral palsy and beyond. *JAMA Pediatrics* 2021;175(8):785–7. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2021.0884
59. Upadhyay J., Tiwari N., Ansari M. N. Cerebral palsy: Aetiology, pathophysiology and therapeutic interventions. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2020;47(12):1891–901. DOI: 10.1111/1440-1681.13379
60. Ventola C.L. Mobile devices and apps for health care professionals: Uses and benefits. *Pharm Ther* 2014;39(5):356–64.
61. Vitrikas K., Dalton H., Breish D. Cerebral palsy: An overview. *Amn Fam Physician* 2020;101(4):213–20.
62. Wässink G., Davidson J.O., Dhillon S.K. et al. Therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019;19(2):2. DOI: 10.1007/s11910-019-0916-0

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Колесникова / E.V. Kolesnikova: <https://orcid.org/0000-0002-3341-2349>

И.А. Вышлова / I.A. Vyshlova: <https://orcid.org/0000-0001-9187-8481>

О.А. Соболева / O.A. Soboleva: <https://orcid.org/0000-0002-6801-0278>

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 13.01.2023. **Принята к публикации:** 12.11.2024. **Опубликована онлайн:** 23.01.2025.
Article submitted: 13.01.2023. **Accepted for publication:** 12.11.2024. **Published online:** 23.01.2025.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина в детской неврологии: проблема безопасности (систематический обзор)

Н.А. Шнайдер^{1, 2}, Е.А. Макаров¹, А.В. Кидяева^{1, 3}, В.В. Гречкина¹, М.М. Петрова², Р.Ф. Насырова^{1, 4}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; Россия, 192019 Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3;

²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

³СПб ГКУЗ «Психиатрическая больница Святого Николая Чудотворца»; Россия, 190121 Санкт-Петербург, набережная реки Мойки, 126;

⁴ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет» Минобрнауки России; Россия, 300012 Тула, проспект Ленина, 92

Контакты: Наталья Алексеевна Шнайдер naschnaider@yandex.ru

Авторы провели поиск, анализ и систематизацию результатов отечественных и зарубежных исследований индуцированного селективными ингибиторами обратного захвата серотонина удлинения интервала QT и риска развития пароксизмальной пируэтной желудочковой тахикардии Torsade de pointes (полнотекстовые версии оригинальных статей, клинических случаев, системных обзоров, метаанализов, кокрейновские обзоры) на русском и английском языках, доступных в наукоёмких библиографических базах данных (eLIBRARY, PubMed, Scopus, Springer, ClinicalKeys, Oxford Press, Google Scholar, MedCredit, DrugBank, PharmGKB), для обновления знаний практикующих неврологов, кардиологов, клинических фармакологов и врачей общей практики (терапевтов, педиатров) о возможности прогнозирования и профилактики жизнеугрожающих кардиологических нежелательных реакций. Наиболее высокий риск показан для эсциталопрама и циталопрама. Несмотря на то что сертралин разрешен к применению у детей как в Российской Федерации, так за рубежом, исследования свидетельствуют о его значимом влиянии на интервал QT в терапевтических и токсических дозах. Наибольшую безопасность продемонстрировали флувоксамин и флуоксетин; исследования этих препаратов не показали статистически значимого увеличения интервала QT.

Ключевые слова: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, нежелательные лекарственные реакции, кардиотоксичность, синдром удлиненного интервала QT, пируэтная тахикардия, желудочковая тахикардия, синдром внезапной смерти

Для цитирования: Шнайдер Н.А., Макаров Е.А., Кидяева А.В. и др. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина в детской неврологии: проблема безопасности (систематический обзор). Русский журнал детской неврологии 2024;19(4):29–41.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-4-29-41>

Selective serotonin reuptake inhibitors in pediatric neurology: a safety issue (systematic review)

N.A. Shnayder^{1, 2}, E.A. Makarov¹, A.V. Kidyaeva^{1, 3}, V.V. Grechkina¹, M.M. Petrova², R.F. Nasyrova^{1, 4}

¹V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia; 3 Bekhtereva St., Saint Petersburg 192019, Russia;

²Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

³State Psychiatric Hospital of St. Nicholas the Wonderworker; 126 Naberezhnaya reki Moyki, Saint Petersburg 190121, Russia;

⁴Tula State University, Ministry of Education and Science of Russia; 9 Prospekt Lenina, Tula 300012, Russia

Contacts: Natalya Alekseevna Shnayder naschnaider@yandex.ru

The authors searched, analyzed and systematized the results of domestic and foreign studies of selective serotonin reuptake inhibitors-induced QT prolongation and the risk of Torsade de pointes (full-text versions of original articles, clinical cases, systemic reviews, meta-analyses, Cochrane reviews) in Russian and English languages available in bibliographic databases (eLIBRARY, PubMed, Scopus, Springer, ClinicalKeys, Oxford Press, Google Scholar, MedCredit, DrugBank, PharmGKB) to update the knowledge of practicing neurologists, cardiologists, clinical pharmacologists and general practitioners (physicians, pediatricians) about the possibility of predicting and preventing life-threatening cardiac adverse reactions. From the obtained results it can be judged that escitalopram and citalopram have a potentially high risk. Despite of the fact that sertraline is approved to use in children and adolescents both in the Russian Federation as well as abroad, studies show it significantly affects the QT interval at therapeutic and toxic doses. The safety was demonstrated by fluvoxamine and fluoxetine. Studies of these selective serotonin reuptake inhibitors didn't show a statistically significant increase of the QT interval.

Keywords: selective serotonin reuptake inhibitors, adverse drug reaction, cardiotoxicity, long QT interval syndrome, torsade de pointes, ventricular tachycardia, sudden cardiac death

For citation: Shnayder N.A., Makarov E.A., Kidyayeva A.V. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in pediatric neurology: a safety issue (systematic review). *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = Russian Journal of Child Neurology 2024;19(4):29–41. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-4-29-41>

Введение

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) — это группа антидепрессантов III поколения, предназначенных прежде всего для лечения тревожных и депрессивных расстройств [16]. СИОЗС относятся к одной из наиболее популярных фармакологических групп лекарственных средств (ЛС), которые назначаются при широком круге неврологических заболеваний и психических расстройств у взрослых. Однако в последние годы отмечается тенденция к расширению показаний к применению данной группы антидепрессантов у детей и подростков [10, 12, 29]. Прием СИОЗС часто продолжительный (3 и более месяцев), что сопряжено с риском развития нежелательных реакций (НР), среди которых кардиотоксические НР требуют междисциплинарного подхода с участием невролога, кардиолога, клинического фармаколога и врача общей практики (терапевта, педиатра). К кардиотоксическим реакциям относятся брадикардия, тахикардия, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, удлинение интервала QT и аритмия. Наиболее серьезной из них является СИОЗС-индуцированное удлинение интервала QT в связи с риском трансформации в потенциально жизнеугрожающую пируэтную желудочковую тахикардию (torsade de pointes, TdP) [33].

Целью систематического обзора литературы были поиск, анализ и систематизация результатов отечественных и зарубежных исследований СИОЗС-индуцированного удлинения интервала QT и риска развития пароксизмальной пируэтной желудочковой тахикардии для обновления знаний практикующих детских неврологов о возможности прогнозирования и профилактики жизнеугрожающих кардиологических НР.

Проведен поиск полнотекстовых отечественных и зарубежных публикаций (полнотекстовые версии оригинальных статей, клинических случаев, систематических обзоров, метаанализов, кокрейновских обзоров) на русском и английском языках, доступных в наукоёмких библиографических базах данных (eLIBRARY, PubMed, Scopus, Springer, ClinicalKeys, OxfordPress, Google Scholar, MedCredit, DrugBank, PharmGKB), по ключевым словам и их комбинациям. Исследование выполнено согласно требованиям к систематическому обзору PRISMA 2022 (рис. 1, табл. 1). Глубина поиска составила 10 лет (2013–2023 гг.).

Результаты систематического обзора

В Российской Федерации зарегистрированы следующие СИОЗС: пароксетин, сертралин и флувоксамин, флуоксетин, циталопрам, эсциталопрам (табл. 2, 3). За рубежом спектр СИОЗС шире и включает также дапоксетин, который не применяется в качестве антидепрессанта. Ранее выпускались, но были изъяты индалпин и зимелидин в связи с низким профилем безопасности (рис. 2).

В России для назначения детям и подросткам разрешены сертралин и флувоксамин [1]. При этом СИОЗС в детском возрасте имеют показания к применению лишь при обсессивно-компульсивном расстройстве. Однако, помимо официальных показаний, СИОЗС доказали свою эффективность и при других заболеваниях у детей и подростков, например при функциональной диспепсии [29], при хроническом болевом синдроме [12]. Так, флуоксетин уже включен в канадское руководство по лечению хронической боли у детей [10].

Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (U.S. Food and Drug

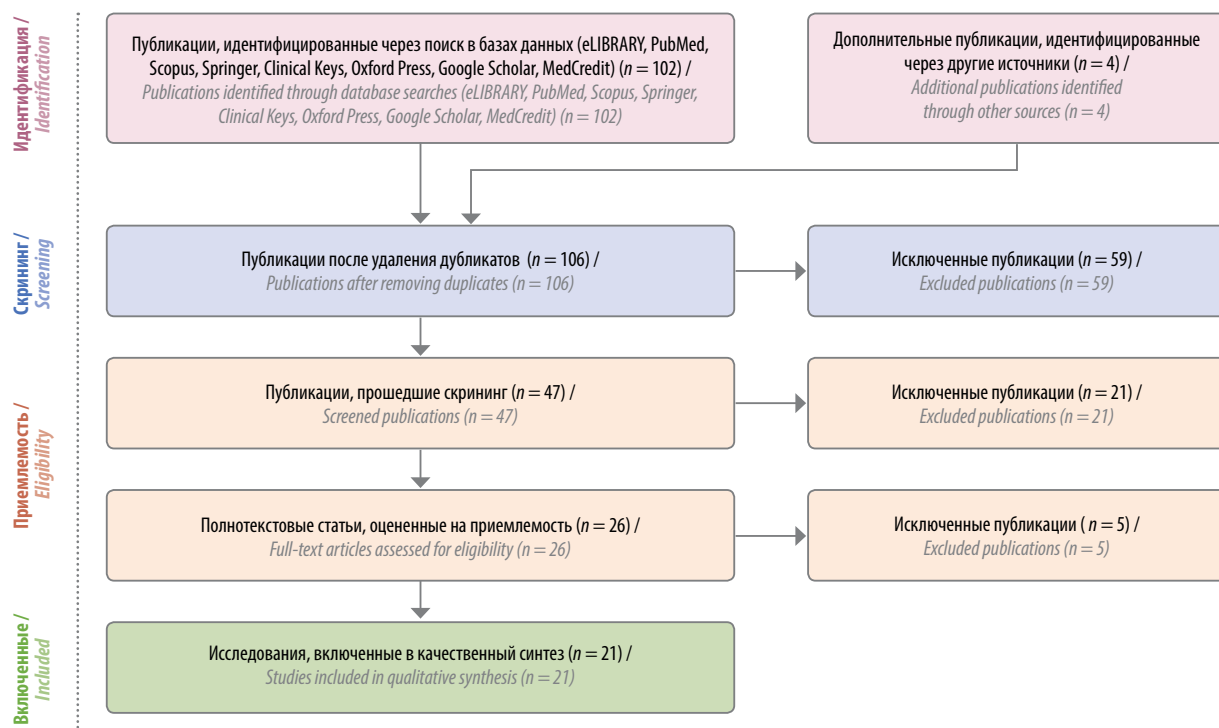


Рис. 1. Блок-схема PRISMA 2022 [28]
 Fig. 1. Block diagram of PRISMA 2022 [28]

Таблица 1. Критерии включения и исключения исследуемых публикаций
 Table 1. Inclusion and exclusion criteria for the studied publications

Критерий Criterion	Критерии включения Inclusion criteria	Критерии исключения Exclusion criteria
Тип публикации Publication type	Полнотекстовые версии: оригинальные статьи, клинические случаи, систематические обзоры, метаанализы, кокрейновские обзоры Full text versions: original articles, case reports, systematic reviews, meta-analyses, Cochrane reviews	Тезисы, конференции, постеры, диссертации Abstracts, conferences, posters, theses
Доступ к публикации Publication access	Доступ к полной версии Access to the full version	Отсутствие доступа к полной версии Lack of access to the full version
Язык публикации Publication language	Английский, русский English, Russian	Другие иностранные языки Other foreign languages
Базы данных Databases	eLIBRARY, PubMed, Scopus, Springer, Clinical Keys, OxfordPress, Google Scholar	Другие базы данных Other databases
Интернет-ресурсы Internet resources	Государственный реестр лекарственных средств, U.S. Food and Drug Administration, DrugBank, PharmGKB, MedCredit State Register of Medicines, U.S. Food and Drug Administration, DrugBank, PharmGKB, MedCredit	Другие интернет-ресурсы Other Internet resources
Глубина поиска Search depth	2013–2023 гг. (10 лет) 2013–2023 (10 years)	До декабря 2023 г. Before December 2023



Рис. 2. Динамика регистрации селективных ингибиторов обратного захвата серотонина в мире (по [2] в модификации авторов)

Fig. 2. Dynamics of registration of selective serotonin reuptake inhibitors in the world (according to [2] as modified by the authors)

Таблица 2. Показания для назначения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина

Table 2. Indications for the use of selective serotonin reuptake inhibitors

Лекарственное средство Drug	Показания, одобренные U.S. Food and Drug Administration approved indications [18]	Показания, зарегистрированные Государственным реестром лекарственных средств Российской Федерации [1] Indications recorded by the State Register of Medicines of the Russian Federation [1]
Пароксетин Paroxetine	Депрессия, ОКР, паническое расстройство, ГТР, ПТСР Depression, OCD, panic disorder, GAD, PTSD	Депрессия, ОКР, паническое расстройство, ГТР, ПТСР Depression, OCD, panic disorder, GAD, PTSD
Сертралин Sertraline	БДР, ОКР, ПТСР, ПМДР, паническое расстройство MDD, OCD, PTSD, PMDD, panic disorder	Депрессия Depression
Флувоксамин Fluvoxamine	Депрессия, ОКР Depression, OCD	Депрессия, ОКР Depression, OCD
Флуоксетин Fluoxetine	Депрессия, ОКР, булимия Depression, OCD, bulimia	Депрессия, ОКР, булимический невроз Depression, OCD, bulimic neurosis
Циталопрам Citalopram	Депрессия Depression	Депрессия, биполярное аффективное расстройство, ГТР, соматизированное расстройство, психосоматические заболевания, анорексия, булимия Depression, bipolar affective disorder, GAD, somatization disorder, psychosomatic diseases, anorexia, bulimia
Эсциталопрам Escitalopram	Депрессия, панические расстройства, ОКР, ГТР Depression, panic disorders, OCD, GAD	Депрессия, панические расстройства Depression, panic disorders

Примечание. БДР – большое депрессивное расстройство; ГТР – генерализованное тревожное расстройство; ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство; ПМДР – предменструальное дисфорическое расстройство; ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство.

Note. MDD – major depressive disorder; GAD – generalized anxiety disorder; OCD – obsessive-compulsive disorder; PMDD – premenstrual dysphoric disorder; PTSD – post-traumatic stress disorder.

Administration, FDA) разрешены для назначения в детском возрасте флувоксамин (с 8 лет), сертралин (с 6 лет), флуоксетин (с 8 лет) и эсциталопрам (с 12 лет). Флувоксамин, сертралин и флуоксетин назначаются при обсессивно-компульсивном расстройстве, флуоксетин и эсциталопрам – при депрессии детского возраста [18]. Однако пароксетин и циталопрам официально проти-

вопоказаны для назначения детям как в России [1], так и за рубежом [18], хотя в ряде клинических случаев назначаются off-label (например, по решению врачебной комиссии) [20].

Механизм действия СИОЗС заключается в ингибировании пресинаптического обратного захвата нейромедиатора серотонина, что приводит к повы-

Таблица 3. Суточные дозы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, согласно официальным инструкциям, утвержденным Государственным реестром лекарственных средств Российской Федерации [1]
Table 3. Daily doses of selective serotonin reuptake inhibitors, according to official instructions approved by the State Register of Medicines of the Russian Federation [1]

Лекарственное средство Drug	Дети Children			Взрослые Adults		
	Начальная доза (мг/сут) Initial dose (mg/day)	Поддерживающая доза (мг/сут) Maintenance dose (mg/day)	Максимальная суточная доза (мг/сут) Maximum daily dose (mg/day)	Начальная доза (мг/сут) Initial dose (mg/day)	Поддерживающая доза (мг/сут) Maintenance dose (mg/day)	Максимальная суточная доза (мг/сут) Maximum daily dose (mg/day)
Пароксетин Paroxetine	X	X	X	10**	20–40**	50–60**
Сертралин Sertraline	25 (6–12 лет), 50 (13–17 лет) 25 (6–12 years old), 50 (13–17 years old)	50–200*	200*	25–50**	50–200**	200**
Флувоксамин Fluvoxamine	25*	50*	100*	50–100**	100**	300**
Флуоксетин Fluoxetine	X	X	X	20**	20**	60**
Циталопрам Citalopram	X	X	X	10**	10**	20–40**
Эсциталопрам Escitalopram	X	X	X	5**	10**	20**

*Возраст не указан.
 **18 лет и старше.
 *Age not specified.
 **18 years and older.

шению уровня 5-гидрокситриптамина (5-HT) в различных областях головного мозга, относящихся к серотонинергической системе [16] (рис. 3). Однако при длительном приеме СИОЗС (3 мес и более) повышается риск развития НР, включая увеличение массы тела [36], желудочно-кишечные расстройства [11], серотониновый синдром [34]. Кроме того, СИОЗС обладают некоторыми антихолинергическими, адренолитическими и кардиотропными эффектами [13]. Согласно официальным инструкциям, зарегистрированным Государственным реестром лекарственных средств Российской Федерации [1], СИОЗС могут вызвать следующие кардиотоксические НР: брадикардию, тахикардию, артериальную гипертензию, артериальную гипотензию, ортостатическую гипотензию, удлинение интервала QT и аритмию. Потенциально фатальным может быть СИОЗС-индуцированное удлинение интервала QT, что приводит к повышенному риску развития TdP.

Интервал QT — это время от начала деполяризации желудочков до ее окончания. Основные физиологиче-

ские процессы являются результатом ионных токов натрия, калия и кальция через специфические рецепторы, расположенные в клеточной мембране и эндоплазматической сети кардиомиоцитов. Потенциалзависимые натриевые ионные каналы в основном ответственны за деполяризацию, однако поздний натриевый ток способствует реполяризации мембраны кардиомиоцитов. Кальциевые ионные каналы играют важную роль в поддержании фазы плато потенциала действия (ПД), а калиевые ионные каналы — в реполяризации мембраны кардиомиоцитов. Нарушения этих потенциалзависимых ионных каналов могут оказывать значительное влияние на потенциал действия кардиомиоцитов. Вызванное приемом ЛС нарушение функциональной активности потенциалзависимых калиевых каналов может продлевать реполяризацию мембраны кардиомиоцитов, что приводит к удлинению интервала QT [33].

Под ЛС-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT подразумевают феномен, при котором введение ЛС (в частности СИОЗС) вызывает пролонгацию

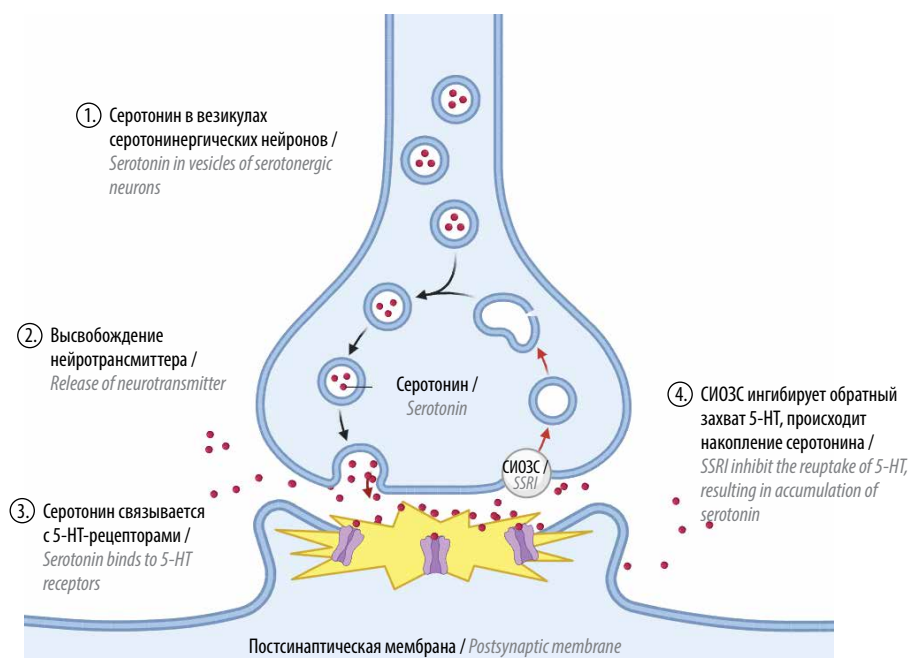


Рис. 3. Механизм действия селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС)

Fig. 3. Mechanism of action of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI)

сердечной реполяризации и приводит к повышенному риску развития TdP. Клинические симптомы этой кардиотоксической НР включают тахикардию, синкопальные состояния и аноксические судороги, вторичные по отношению к желудочковой аритмии [6]. Однако продолжительность интервала QT зависит от частоты сердечных сокращений (ЧСС). Снижение ЧСС приводит к удлинению интервала QT, и наоборот [41]. В связи с этим для корректной интерпретации случаев снижения про-

должительности интервала QT применяются различные формулы расчета скорректированного интервала QT – QTc (рис. 4) [33], включая формулу Базетта (использование этой формулы оправдано при ЧСС от 60 до 100 уд/мин [41]), формулу Фредерика (использование этой формулы оправдано при ЧСС <60 и >100 уд/мин), формулы Фраммингема и Ходжеса (использование этих формул оправдано при расчете QTc у пациентов с фибрилляцией предсердий) [6].

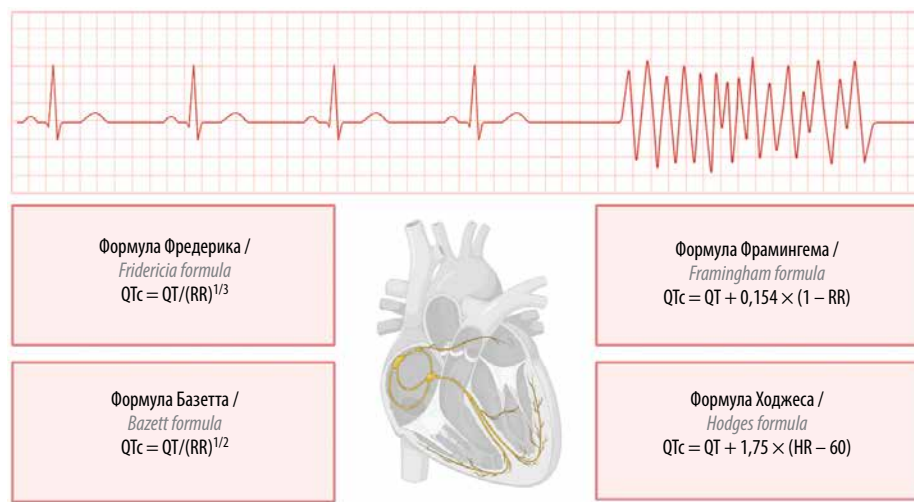


Рис. 4. Формулы расчета скорректированного интервала QT [33]

Fig. 4. Formulas for calculating the corrected QT interval [33]

Таблица 4. Механизмы развития удлинения интервала QT и пируэтной желудочковой тахикардии при применении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина

Table 4. Mechanisms of development of QT interval prolongation and torsade de pointes with the use of selective serotonin reuptake inhibitors

Лекарственное средство Drug	Механизм действия Mechanism of action	Источник References
Сертралин Sertraline	Ингибирование потенциалзависимых каналов (Na ⁺ , Ca ²⁺ и K ⁺), включая каналы Kv1.5 (или hERG) Inhibition of voltage-gated channels (Na ⁺ , Ca ²⁺ и K ⁺), including Kv1.5 (or hERG) channels	[41]
Флувоксамин Fluvoxamine	Ингибирование калиевых каналов hERG hERG potassium channel inhibition	[43]
Флуоксетин Fluoxetine	Избирательная блокада калиевых ионных токов IKv1,5 (или IhERG) за счет 2 механизмов: 1) прямая блокада каналов; 2) опосредованное нарушение транспорта белков через каналы Selective blockade of potassium ion currents IKv1.5 (or IhERG) due to two mechanisms: 1) direct blockade of channels; 2) indirect disruption of protein transport through channels	[13]
Пароксетин Paroxetine	Ингибирование потенциалзависимых калиевых ионных каналов Kv1,5 (или hERG), блокада калиевого ионного тока IKv1,5 (или IhERG) Inhibition of voltage-gated potassium ion channels Kv1.5 (or hERG), blockade of potassium ion current IKv1.5 (or IhERG)	[27]
Циталопрам Citalopram	Избирательная блокада калиевых ионных токов IKv1,5 (или IhERG) за счет 2 механизмов: 1) прямая блокада каналов; 2) опосредованное нарушение транспорта белков через каналы Selective blockade of potassium ion currents IKv1.5 (or IhERG) due to two mechanisms: 1) direct blockade of channels; 2) indirect disruption of protein transport through channels	[13, 14]
Эсциталопрам Escitalopram		

К сожалению, пока механизмы СИОЗС-индуцированного синдрома удлиненного QT недостаточно изучены. Результаты ранее проведенных патофизиологических исследований систематизированы нами в табл. 4 и свидетельствуют о том, что ведущими механизмами рассматриваемой кардиотоксической НР являются ингибирование потенциалзависимых калиевых каналов медленного тока (hERG, или Kv1,5 по новой номенклатуре) и блокада калиевого ионного тока (IhERG, или IKv1,5) через мембрану кардиомиоцитов. Обращает на себя внимание то, что все зарегистрированные и разрешенные к применению в реальной клинической практике СИОЗС имеют вышеописанный механизм действия, при этом наибольший риск развития удлинения интервала QT и торсадогенности имеют циталопрам и эсциталопрам, избирательно блокирующие калиевые ионные токи IKv1,5, что нашло отражение в рекомендациях FDA об осторожности использования или отказе от использования этих СИОЗС у пациентов группы риска (например, при отягощенном семейном анамнезе по синдрому удлиненного интервала QT или случаям внезапной сердечной смерти и/или при отягощенном фармакологическом анамнезе) [13, 14, 27, 41, 43].

При оценке риска развития СИОЗС-индуцированного удлинения интервала QT у детей и подростков важно помнить о том, что синдром удлиненного интервала QT может быть не только приобретенным, но и врожденным (моногенные формы). Лишь у 15 % пациентов с клинической и электрокардиографической картиной синдрома удлиненного интервала QT не имеется идентифицированных генетических вариаций при выполнении таргетного секвенирования [42]. Моногенные формы синдрома удлиненного QT обусловлены кардиальной ионной каналопатией, которая приводит к задержке реполяризации потенциала действия кардиомиоцитов [40]. Описано 17 различных локусов генов, ответственных за моногенные формы синдрома удлиненного интервала QT [5, 25, 31, 38] (табл. 5).

Обращает на себя внимание тот факт, что в большинстве исследований включались преимущественно взрослые пациенты. Это связано с тем, что назначение СИОЗС в детской практике ограничено единственным показанием «обсессивно-компульсивное расстройство» и требует проведения врачебной комиссии для назначения ЛС off-label по другим показаниям.

Сертралин. Всего за анализируемый период нами найдено 9 исследований влияния сертралина на интервал QT.

Таблица 5. Генетическая характеристика моногенных форм синдрома удлиненного интервала QT [22–25]
Table 5. Genetic characteristics of monogenic forms of long QT syndrome [22–25]

Ген (номер OMIM) Gene (OMIM number)	Белок Protein	Расположение гена на хромосоме Chromosome gene location	Тип наследования Inheritance type	Фенотип (номер OMIM) Phenotype (OMIM number)	Частота мутации среди случаев индуцированного лекарственными средствами синдрома удлиненного интервала QT, % Mutation frequency among drug-induced long QT syndrome cases, %
<i>KCNQ1</i> (607542)	Подсемейство потенциалзависимых калиевых каналов Q1-типа Potassium voltage-gated channel subfamily Q number 1	11p15.5–p15.4	AP AR	JLNS1 (220400)	40–55
			AD AD	LQT1 (192500)	
<i>KCNH2/HERG</i> (152427)	Потенциалзависимый калиевый канал H2-типа Potential-dependent potassium channel H2 type	7q36.1	AD AD	LQT2 (613688)	30–45
<i>ALG10B</i> (603313)	Связанный с аспарагином гликозилированный 10 гомолог В Asparagine-associated glycosylation of 10 homologue B	12q22	AD AD	LQT2 (613688)	<1
<i>SCN5A</i> (600163)	Альфа-субъединица потенциалзависимого натриевого канала V-типа Alpha subunit of voltage-gated type 5 sodium channel	3p22	AD AD	LQT3 (603830)	<1
<i>ANK2</i> (106410)	Анкринин 2 Ancrienin 2	4q25–q26	AD AD	LQT4 (600919)	<1
<i>KCNE1/MIRP1</i> (176261)	Потенциалзависимый калиевый канал E1-типа Potential-dependent potassium channel E1 type	22q22.12	AP AR	LQT5 (613695)	<1
				JLNS2 (612347)	<1
<i>KCNE2</i> (603796)	Потенциалзависимый калиевый канал E2-типа Potential-dependent potassium channel E2 type	21q22.11	AD AD	LQT6 (613693)	<1
<i>KCNJ2</i> (600681)	Потенциалзависимый калиевый канал J2-типа Voltage-gated potassium channel J2 type	17q24	AD AD	ATS или LQT7 (170390) ATS or LQT7 (170390)	<1
<i>CACNA1C</i> (114205)	Альфа 1C субъединица потенциалзависимого кальциевого канала Potential-dependent calcium channel alpha 1C subunit	12p13.33	–	BS или LQT8 (618447) BS or LQT8 (618447)	<1
<i>CAV3</i> (601253)	Кавеолин 3 Caveolin 3	3p25.3	AD AD	LQT9 (611818)	<1

Окончание табл. 5
End of table 5

Ген (номер OMIM) Gene (OMIM number)	Белок Protein	Расположение гена на хромосоме Chromosome gene location	Тип наследования Inheritance type	Фенотип (номер OMIM) Phenotype (OMIM number)	Частота мутации среди случаев индуцированного лекарственными средствами синдрома удлиненного интервала QT, % Mutation frequency among drug-induced long QT syndrome cases, %
SCN4B (608256)	Бета 4 субъединица потенциалзависимого натриевого канала Voltage-dependent sodium channel beta 4 subunit	11q23.3	АД AD	LQT10 (611819)	<1
AKAP9/ KCNQ1 (604001)	Якорный протеин А-киназы 9-го типа Anchor protein A-kinase 9 type	7q21.2	АД AD	LQT11 (611820)	<1
SNTA1 (601017)	Синтрофин альфа 1 Syntrophin alpha 1	20q11.21	АД AD	LQT12 (612955)	<1
KCNJ5 (600734)	Потенциалзависимый калиевый канал J5-типа Potential-dependent potassium channel J5 type	11q24.3	АД AD	LQT13 (613485)	<1
CALM1 (114180)	Кальмодулин 1 Calmodulin 1	14q32.11	АД AD	LQT14 (616247)	<1
CALM2 (114182)	Кальмодулин 2 Calmodulin 2	2p21	АД AD	LQT15 (616249)	<1
CALM3 (114183)	Кальмодулин 3 Calmodulin 3	19q13.32	АД AD	LQT16 (618782)	<1

Примечание. АД – аутосомно-доминантный; АР – аутосомно-рецессивный.
Note. AD – autosomal dominant; AR – autosomal recessive.

Из них 4 исследования [19, 22, 24, 39] не подтвердили статистически значимого увеличения продолжительности интервала QT в динамике до и на фоне приема сертралина. Однако обращает на себя внимание неоднородность дизайна этих исследований: суточная доза варьировала от 50 [22] до 200 мг/сут [19, 24, 39]; длительность наблюдения за пациентами указана лишь в 2 исследованиях и составила 16 нед [19] и 5 лет [22]. Для расчета QTc применялась формула Фредерика [22], в остальных 8 исследованиях используемая формула не указана. Напротив, 5 исследований [8, 9, 17, 21, 25] продемонстрировали клинически значимое сертралин-индуцированное удлинение интервала QT от пограничных значений (412 ± 22 мс) при приеме сертралина в терапевтических дозах (от 50 до 200 мг/сут) [9, 17, 21, 25] до значительного удлинения интервала QTc при использовании данного СИОЗС в максимальных суточных и токсических дозах (до 400 мг/сут) [8]. Эти исследования также характеризовались неоднородностью дизайна, критериев включения и исклю-

чения, объемов выборок (от 378 [25] до 1834 [21] пациентов) и длительности наблюдения за пациентами (от 14 дней [8] до 3 лет [25]). Ни в одном из исследований сертралин-индуцированного удлинения интервала QT не проводился генетический скрининг для исключения моногенных форм синдрома удлиненного интервала QT.

Флувоксамин. За анализируемый период нами найдено 5 исследований влияния флувоксамина на интервал QT. В 1 исследовании для расчета QTc использовали формулу Фредерика [22]. В 4 публикациях [9, 19, 24, 39] методология расчета QTc авторами не указана. В результате 4 исследования продемонстрировали, что флувоксамин статистически значимо не удлиняет интервал QTc [19, 22, 24, 39]. В этих исследованиях участвовали пациенты, принимающие флувоксамин в средних поддерживающих дозах (100 мг/сут). К сожалению, авторы не указали длительность приема ЛС к моменту регистрации повторной электрокардиограммы,

а метод расчета QTc указан лишь в 1 исследовании [22]. Также 1 исследование показало укорочение QTc [9], но обращает на себя внимание низкая достоверность исследования ввиду небольшой выборки (всего 27 участников).

Флуоксетин. Всего за анализируемый период нами найдено 7 исследований влияния флуоксетина на интервал QT: 5 из 7 исследований флуоксетина не подтвердили удлинение QTc [9, 19, 22, 24, 39]. Обращает на себя внимание то, что все 5 исследований были неоднородны по дизайну: наблюдение длилось от 3 мес [19] до 5 лет [22]; значительно различался объем выборок (39 [22], 54 [19], 105 [9], 186 [24], 397 [39] участников); в некоторых исследованиях допускалось повышение суточной дозы флуоксетина до токсической (80 мг/сут) [29]. В 2 исследованиях флуоксетина зафиксировано пограничное удлинение интервала QTc при приеме флуоксетина в терапевтических дозах [21] до 413 ± 22 мс (объем выборки 8537 человек); при приеме разовых токсических доз [32] зафиксировано увеличение Δ QTc в среднем на +12,2 мс (от +2,6 до +21,8 мс). Таким образом, флуоксетин может оказывать дозозависимый кардиотоксический эффект, что важно учитывать при его назначении в высоких дозах, а также при назначении пациентам с фармакогенетическим профилем «медленный метаболизатор» (рис. 5) [3, 7], поскольку замедление метаболизма флуоксетина в печени может приводить к росту его уровня в крови и значительно увеличивать риск развития кардиотоксичности.

Эсциталопрам. За анализируемый период нами найдено 9 исследований влияния эсциталопрама на интервал QT: 4 из 8 исследований выявили эсциталопрам-индуцированное удлинение QTc [9, 19, 24, 32]. В 1 исследовании продемонстрирован дозозависимый эффект. Эсциталопрам назначался в дозах от 5 до 20 мг/сут, интервал QTc рассчитывался по формуле Фредерика. Увеличение интервала QTc при приеме этого СИОЗС наблюдалось при наращивании дозы как с 5 до 10 мг/сут, так и с 10 до 20 мг/сут [23, 27]. Однако 3 исследования не подтвердили удлинение QTc [22, 30, 39]. Обращает на себя внимание малый объем выборки в этих исследованиях (от 5 [22] до 154 [30] испытуемых). Достоверно известно использование формулы Фредерика только в 1 из исследований [22], в 2 других [30, 39] метод расчета QTc авторами не указан.

Пароксетин. Два исследования продемонстрировали лекарственно-индуцированное удлинение QTc [21, 27]. В первое исследование был включен 4531 участник [21]. На фоне приема пароксетина удлинение интервала QTc было зафиксировано у 304 (6,7 %) участников. При подсчете QTc использовались формулы Фредерика и Базетта. Во второй публикации представлен клинический случай 43-летней женщины [27]. Пациентка принимала 50 мг/сут пароксетина в течение 17 дней, с использованием формулы Базетта было зарегистрировано удлинение QTc (476 мс). Через 3 дня после отмены пароксетина интервал QTc вернулся в пределы нормы (396 мс). Однако 5 исследований не подтвердили

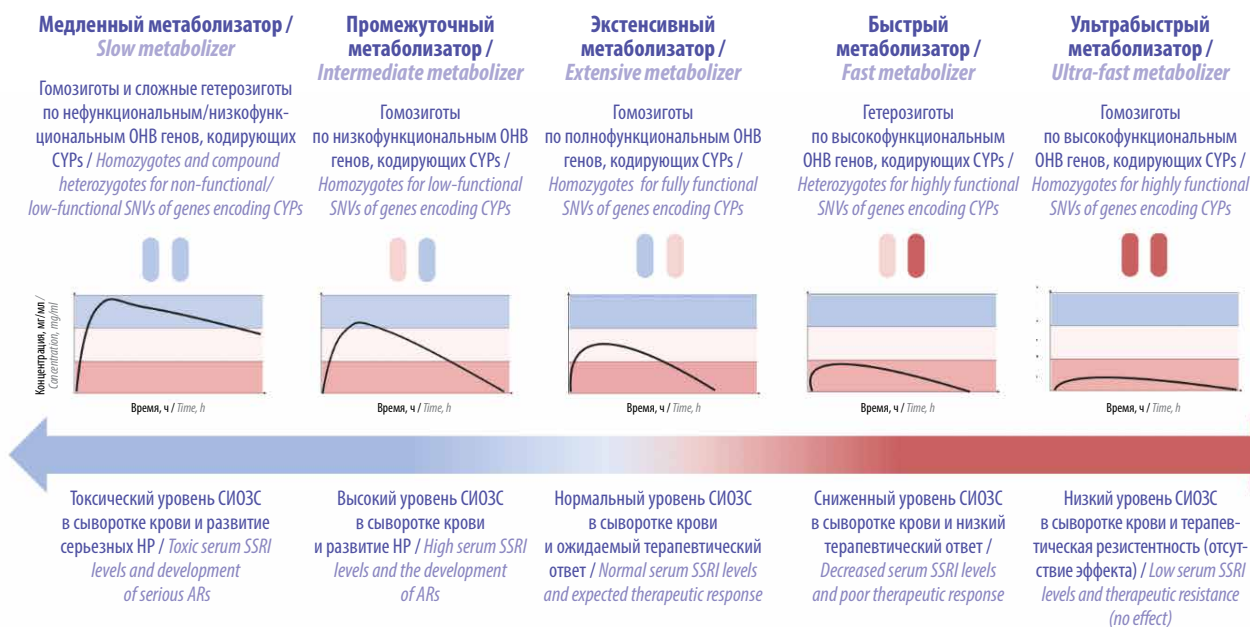


Рис. 5. Генетически детерминированные изменения скорости метаболизма селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) в печени в оценке безопасности и эффективности. ОНВ – однонуклеотидный вариант; НР – нежелательная реакция

Fig. 5. Genetically determined selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) rate of liver metabolism disorders in assessing safety and effectiveness. SNV – single-nucleotide variant; AR – adverse reaction

клинически значимое удлинение QTc [9, 19, 22, 24, 39] и синдром внезапной смерти [9]. В этих исследованиях также использовались формулы Фредерика и Базетта, выборка варьировала от 66 [24] до 263 [22] участников, пациенты принимали пароксетин в средней рекомендуемой дозе (20–40 мг/сут).

Циталопрам. Два исследования подтвердили лекарственно-индуцированное удлинение QTc при приеме циталопрама в токсических дозах: в одном исследовании у 26 из 104 пациентов зафиксировано удлинение QTc от +12,1 до +31,4 мс при разовом приеме токсической дозы [30, 32]. Еще 6 исследований подтвердили циталопрам-индуцированное удлинение QTc при приеме терапевтических доз [9, 15, 22, 24]. Интересно исследование с регулярной регистрацией электрокардиограммы с первого дня назначения циталопрама в дозе 30 мг/сут [15], которое показало значительное увеличение QTc (на ≥ 30 мс от исходного уровня) у большего числа участников максимально к началу 3-й недели приема. Еще 3 исследования показали дозозависимый эффект циталопрама на интервал QTc [4, 23, 25]: при приеме циталопрама в средней суточной дозе от 10 до 20 мг зарегистрировано увеличение QTc на +7,8 мс; при приеме превышающей максимальной и (по некоторым инструкциям) токсической суточной дозы (от 20 до 40 мг) среднее увеличение QTc составило +10,3 мс [24]. Однако 2 исследования не обнаружили статистически значимого удлинения QTc [35, 39]. В 1 исследовании [35] изучены ретроспективно 798 записей электрокардиограммы у 487 участников. Выборка состояла на 95 % из пациентов мужского пола. Никаких различий в длительности интервала QTc при приеме циталопрама и других антидепрессантов авторами не обнаружено. Никакой дозовой зависимости между циталопрамом и длительностью QTc не выявлено. Второе исследование, проведенное с участием 397 пациентов отделений хирургического профиля, также не подтвердило статистически значимого удлинения QTc при приеме циталопрама и других СИОЗС в средних суточных дозах [39].

Представленный систематический обзор продемонстрировал, что в рамках одной группы ЛС (в частности СИОЗС) кардиотоксические НР могут проявляться с разной степенью вероятности, а также оказывать неоднородное влияние на процессы реполяризации и деполяризации миокарда желудочков: укорочение интервала QT, отсутствие эффекта, пограничное удлинение интервала QT, удлинение интервала QT. Однако вследствие высокой опасности торсадогенности и синдрома внезапной смерти у пациентов с синдромом удлиненного QT перед назначением СИОЗС неврологу важно обратить внимание на модифицируемые и немодифицируемые факторы риска рассматриваемой НР. В условиях дефицита времени, выделяемого на одного паци-



Рис. 6. Градация риска возникновения синдрома индуцированного селективными ингибиторами обратного захвата серотонина удлинения интервала QT (по авторам)

Fig. 6. Gradation of the risk of selective serotonin reuptake inhibitors-induced QT prolongation syndrome (according to the authors)

ента, с использованием полученных в ходе этого исследования данных представляется возможным снизить риски при назначении СИОЗС, определив ЛС с наименьшим риском возникновения синдрома удлиненного интервала QT, такие как флуоксетин и флувоксамин (рис. 6), корректируя терапию, назначая антидепрессанты более высокого уровня риска только при индивидуальной непереносимости или при отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта. Важно выполнение электрокардиографии в динамике (клинически значимым удлинением интервала QT считается от +30 до +50 мс по сравнению с показателем на старте терапии) с интервалом 1, 3 и 6 мес от начала назначения СИОЗС в зависимости от группы риска (низкий, средний или высокий риск) с подсчетом QTc по формуле Фредерика, а также проведение фармакогенетического тестирования для исключения профиля «промежуточный метаболит» или «медленный метаболит». Эти пациенты с замедленным метаболизмом СИОЗС нуждаются в проведении терапевтического лекарственного мониторинга в динамике для контроля уровня препарата в крови, особенно при длительном приеме.

Несомненно, важными являются изучение наследственного анамнеза (случаи синдрома удлиненного интервала QT, TdP и синдрома внезапной сердечной смерти в родословной) и проведение по показаниям таргетного секвенирования ДНК. Фармакологический анамнез с уточнением наличия указаний на случай удлинения QTc при приеме ЛС других фармакологических групп также важен для прогнозирования риска СИОЗС-индуцированного удлинения интервала QT, поскольку может косвенно свидетельствовать об уязвимости потенциалзависимых ионных каналов (прежде всего калиевых) при наличии ранее недиагностированной предрасположенности к развитию рассматриваемой НР у пациентов – носителей

аллелей риска генов-кандидатов (мультифакторные формы синдрома удлиненного интервала QT).

В целом представленный обзор подчеркивает актуальность проблемы СИОЗС-индуцированного удлинения интервала QT в практике невролога, которая требует междисциплинарного подхода с привлечением педиатров (кардиологов), клинических фармакологов, генетиков.

Заключение

Представленный систематический обзор демонстрирует схожий механизм основного действия СИОЗС на сердечные ионные каналы, но при этом

риск удлинения интервала QT и развития TdP варьируется, что необходимо учитывать при персонализированном подходе к выбору СИОЗС, стартовой и поддерживающей суточной дозы и длительности приема.

Наибольший риск удлинения QTc имеют эсциталопрам и циталопрам. Сертралин также может оказывать значимое влияние на интервал QT при приеме в терапевтических и токсических дозах, а кардиобезопасность пароксетина варьируема. Наибольшую безопасность в отношении риска развития СИОЗС-индуцированного удлинения интервала QT продемонстрировали флувоксамин и флуоксетин.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. State Register of Drugs. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. (In Russ.).
2. Данилов Д.С. Антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина: 40-летняя история. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2015;19(1):18–24. DOI: 10.14412/2074-2711-2015-1-66-74 Danilov D.S. Antidepressants are selective serotonin neuronal reuptake inhibitors: 40-year history. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2015;19(1):66–74. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2015-1-66-74
3. Клиническая психофармакогенетика. Под ред. Р.Ф. Насыровой, Н.Г. Незнанова. СПб.: ДЕАН, 2020. 408 с. *Clinical Psychopharmacogenetics*. Ed. by R.F. Nasyrova, N.G. Neznanov. Saint-Petersburg: DEAN, 2020. 408 p. (In Russ.).
4. Малин Д.И., Рывкин П.В., Булатова Д.Р. Синдром удлиненного интервала QT при применении антипсихотических и антидепрессивных препаратов. Современная терапия психических расстройств 2023;(2):48–56. DOI: 10.21265/PSYPH.2023.69.57.006 Malin D.I., Ryvkin P.V., Bulatova D.R. QT prolongation syndrome with antipsychotic and antidepressant drugs. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv = Current Therapy of Mental Disorders* 2023;(2):48–56. (In Russ.). DOI: 10.21265/PSYPH.2023.69.57.006
5. Нестерец А.М., Максимов В.Н. Молекулярно-генетические маркеры длительности интервала QT и внезапная сердечная смерть: обзор литературы. Бюллетень сибирской медицины 2022;21(1):133–43. DOI: 10.20538/1682-0363-2022-1-133-143 Nesterets A.M., Maksimov V.N. Molecular genetic markers of QT interval duration and sudden cardiac death: literature review. *Vyulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine* 2022;21(1):133–43. (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2022-1-133-143
6. Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика. *Consilium Medicum* 2019;21(5):62–7. Ostroumova O.D., Goloborodova I.V. Drug-induced long QT interval: prevalence, risk factors, treatment and prevention. *Consilium Medicum* 2019;21(3):62–7. (In Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190415
7. Шнайдер Н.А., Хасанова А.К., Насырова Р.Ф. Первая фаза метаболизма антипсихотиков в печени: роль окисления. *Фармакогенетика и фармакогеномика* 2022;(1):15–30. DOI: 10.37489/2588-0527-2022-1-15-30 Shnayder N.A., Khasanova A.K., Nasyrova R.F. First phase of antipsychotic metabolism in the liver: the role of oxidation. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and Pharmacogenomics* 2022;(1):15–30. (In Russ.). DOI: 10.37489/2588-0527-2022-1-15-30
8. Abbas R., Riley S., LaBadie R.R. et al. A thorough qt study to evaluate the effects of a supratherapeutic dose of sertraline on cardiac repolarization in healthy subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2020;9(3):307–20. DOI: 10.1002/cpdd.749
9. Aronow W.S., Shamliyan T.A. Effects of antidepressants on QT interval in people with mental disorders. *Arch Med Sci* 2020;16(4):727–41. DOI: 10.5114/aoms.2019.86928
10. Banerjee S., Butcher R. Pharmacological interventions for chronic pain in pediatric patients: A review of Guidelines. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020.
11. Baumel W.T., Mills J.A., Schroeder H.K. et al. Gastrointestinal symptoms in pediatric patients with anxiety disorders and their relationship to selective serotonin reuptake inhibitor treatment or placebo. *Child Psychiatry Hum Dev* 2023. DOI: 10.1007/s10578-023-01586-x
12. Cooper T.E., Heathcote L.C., Clinch J. et al. Antidepressants for chronic non-cancer pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8(8):CD012535. DOI: 10.1002/14651858.CD012535.pub2
13. Cubeddu L.X. Drug-induced inhibition and trafficking disruption of ion channels: Pathogenesis of QT abnormalities and drug-induced fatal arrhythmias. *Curr Cardiol Rev* 2016;12(2):141–54. DOI: 10.2174/1573403x12666160301120217
14. Cubeddu L.X. Iatrogenic QT abnormalities and fatal arrhythmias: Mechanisms and clinical significance. *Curr Cardiol Rev* 2009;5(3):166–76. DOI: 10.2174/157340309788970397
15. Drye L.T., Spragg D., Devanand D.P. et al. Changes in QTc interval in the citalopram for agitation in Alzheimer's disease (CitAD) randomized trial. *PLoS One* 2014;9(6):e98426. DOI: 10.1371/journal.pone.0098426
16. Edinoff A.N., Akuly H.A., Hanna T.A. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse effects: A narrative review. *Neurol Int* 2021;13(3):387–401. DOI: 10.3390/neurolint13030038

17. Elsayed M., Abdel-Kahaar E., Gahr M. et al. Arrhythmias related to antipsychotics and antidepressants: An analysis of the summaries of product characteristics of original products approved in Germany. *Eur J Clin Pharmacol* 2021;77(5):767–75. DOI: 10.1007/s00228-020-03049-x
18. FDA: Drug Approvals and Databases. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/drug-approvals-and-databases>.
19. Funk K.A., Bostwick J.R. A comparison of the risk of QT prolongation among SSRIs. *Ann Pharmacother* 2013;47(10):1330–41. DOI: 10.1177/1060028013501994
20. Gupta N., Gupta M. Off-label psychopharmacological interventions for autism spectrum disorders: Strategic pathways for clinicians. *CNS Spectr* 2024;29(1):10–25. DOI: 10.1017/S1092852923002389
21. Iribarren C., Round A.D., Peng J.A. et al. Validation of a population-based method to assess drug-induced alterations in the QT interval: A self-controlled crossover study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22(11):1222–32. DOI: 10.1002/pds.3479
22. Maljuric N.M., Noordam R., Aarts N. et al. Use of selective serotonin re-uptake inhibitors and the heart rate corrected QT interval in a real-life setting: The population-based Rotterdam Study. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80(4):698–705. DOI: 10.1111/bcp.12681
23. Nosè M., Barbui C. Do antidepressants prolong the QT interval? *Epidemiol Psychiatr Sci* 2014;23(1):19–20. DOI: 10.1017/S204579601300070X
24. Ojero-Senard A., Benevent J., Bondon-Guitton E. et al. A comparative study of QT prolongation with serotonin reuptake inhibitors. *Psychopharmacology (Berl)* 2017;234(20):3075–81. DOI: 10.1007/s00213-017-4685-7
25. Okayasu H., Ozeki Y., Fujii K. et al. Investigation of the proarrhythmic effects of antidepressants according to QT Interval, QT dispersion and T wave peak-to-end interval in the clinical setting. *Psychiatry Investig* 2019;16(2):159–66. DOI: 10.30773/pi.2018.12.11
26. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Available at: <https://www.omim.org/>.
27. Otsuka Y. Paroxetine-induced QTc prolongation. *J Gen Fam Med* 2017;18(6):442–5. DOI: 10.1002/jgf2.137
28. PRISMA: Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analyses. Available at: <http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/>.
29. Roohafza H., Pourmoghaddas Z., Saneian H., Gholamrezaei A. Citalopram for pediatric functional abdominal pain: A randomized, placebo-controlled trial. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26(11):1642–50. DOI: 10.1111/nmo.12444
30. Ryan K., Benz P., Zosel A. et al. QTc Prolongation in poison center exposures to CredibleMeds list of substances with “Known Risk of Torsades de Pointes”. *Cardiovasc Toxicol* 2022;22(9):866–77. DOI: 10.1007/s12012-022-09764-4
31. Schwartz P.J., Ackerman M.J., George A.L.Jr., Wilde A.A.M. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(3):169–80. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.04.044.
32. Sharan L., Campleman, Brent J., Pizon A.F. et al. Drug-specific risk of severe QT prolongation following acute drug overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2020;58(12):1326–34. DOI: 10.1080/15563650.2020.1746330
33. Shnayder N.A., Kidyeva A.V., Vaiman E.E. et al. Role of pharmacokinetics and pharmacogenetics of antidepressant-induced prolongation of the QT interval and Torsade de Pointes in patients with mental disorders. *Personalized Psychiatry and Neurology* 2023;3(2):72–119. DOI: 10.52667/2712-9179-2023-3-2-72-119
34. Simon L.V., Keenaghan M. Serotonin Syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2023.
35. Straley C.M., Sochacki M., Reed E. et al. Comparison of the effect of citalopram, bupropion, sertraline, and tricyclic antidepressants on QTc: A cross-sectional study. *J Affect Disord* 2022;296:476–84. DOI: 10.1016/j.jad.2021.08.149
36. Strawn J.R., Mills J.A., Poweleit E.A. et al. Adverse effects of antidepressant medications and their management in children and adolescents. *Pharmacotherapy* 2023;43(7):675–90. DOI: 10.1002/phar.2767
37. Turnheim K. Unerwünschte Wirkung von Psychopharmaka im Alter [Adverse effects of psychotropic drugs in the elderly]. *Wien Klin Wochenschr* 2000;112(9):394–401.
38. Vaiman E.E., Shnayder N.A., Zhuravlev N.M. et al. Genetic biomarkers of antipsychotic-induced prolongation of the QT interval in patients with schizophrenia. *Int J Mol Sci* 2022;23:15786. DOI: 10.3390/ijms232415786
39. Van Haelst I.M., van Klei W.A., Doodeman H.J. et al. QT interval prolongation in users of selective serotonin reuptake inhibitors in an elderly surgical population: A cross-sectional study. *J Clin Psychiatry* 2014;75(1):15–21. DOI: 10.4088/JCP.13m08397
40. Wallace E., Howard L., Liu M. et al. Long QT syndrome: Genetics and future perspective. *Pediatr Cardiol* 2019;40(7):1419–30. DOI: 10.1007/s00246-019-02151-x
41. Wang G.K., Mitchell J., Wang S.Y. Block of persistent late Na⁺ currents by antidepressant sertraline and paroxetine. *J Membr Biol* 2008;222(2):79–90. DOI: 10.1007/s00232-008-9103-y
42. Wilde A.A., Roden D.M. Predicting the long-QT genotype from clinical data: From sense to science. *Circulation* 2000;102(23):2796–8. DOI: 10.1161/01.cir.102.23.2796
43. Yamazaki-Hashimoto Y., Nakamura Y., Ohara H. et al. Fluvoxamine by itself has potential to directly induce long QT syndrome at supra-therapeutic concentrations. *J Toxicol Sci* 2015;40(1):33–42. DOI: 10.2131/jts.40.33

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.А. Шнайдер / N.A. Shnayder: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>
 Е.А. Макаров / E.A. Makarov: <https://orcid.org/0009-0004-1752-094X>
 А.В. Кидяева / A.V. Kidyeva: <https://orcid.org/0009-0006-8999-9296>
 В.В. Гречкина / V.V. Grechkina: <https://orcid.org/0000-0001-8279-4198>
 М.М. Петрова / M.M. Petrova: <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>
 Р.Ф. Насырова / R.F. Nasyrova: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 24.04.2024. **Принята к публикации:** 15.11.2024. **Опубликована онлайн:** 23.01.2025.
Article submitted: 24.04.2024. **Accepted for publication:** 15.11.2024. **Published online:** 23.01.2025.

Болезнь мойя-мойя у ребенка с нефропатическим цистинозом: клиническое наблюдение и обзор литературы

А.М. Пивоварова¹, С.В. Папиз¹, Д.О. Казаков¹, З.К. Горчханова¹, И.А. Мельников²

¹Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2;

²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 119180 Москва, ул. Большая Полянка, 22

Контакты: Александра Михайловна Пивоварова ampivovarova@gmail.com

В статье представлен клинический случай ребенка с сочетанием 2 очень редких заболеваний: нефропатического цистиноза и болезни мойя-мойя.

Нефропатический цистиноз – аутосомно-рецессивная лизосомальная болезнь накопления, характеризующаяся накоплением цистина во всех органах и тканях в результате мутаций гена *CTNS*, который кодирует лизосомальный транспортер цистина цистинозин. Нарушение функции цистинозина приводит к накоплению и кристаллизации цистина внутри лизосом, что, в свою очередь, приводит к апоптозу и повреждению тканей во всех органах. Заболевание характеризуется ренальными (синдром Фанкони с прогрессирующим снижением функции почек) и экстра-ренальными проявлениями в виде гипотиреоза, гипогонадизма, инсулинзависимого сахарного диабета, кальцификации коронарных сосудов, метаболической болезни костей, поражения центральной нервной системы с атрофией коры, кальцификацией головного мозга и др.

Болезнь мойя-мойя – прогрессирующее заболевание, которое может привести к ишемическому инсульту или внутричерепному кровоизлиянию у детей и взрослых. Выделяют следующие виды этого состояния: болезнь мойя-мойя – первичное (идиопатическое) состояние, относящееся к пациентам с ангиографическими данными заболевания, которые могут иметь генетическую предрасположенность, но не иметь заболеваний, являющихся триггером для развития данного состояния, и синдром мойя-мойя – ангиографические изменения, которые аналогичны таковым у пациентов с болезнью мойя-мойя, но при этом имеется заболевание, которое является первопричиной развития данного состояния.

Нами были проанализированы вероятные изменения со стороны центральной нервной системы при нефропатическом цистинозе и был сделан вывод о том, что основное заболевание не может являться причиной выявленных изменений; при наблюдении данного пациента мы встретились с комбинацией 2 независимых состояний, что потребовало командного подхода к определению тактики лечения и дальнейшего наблюдения.

Своевременная верификация диагноза позволила улучшить дальнейший прогноз течения заболевания, а также качество жизни пациента, предотвратить дальнейшие эпизоды ишемии головного мозга и развитие неврологического дефицита.

Ключевые слова: болезнь мойя-мойя, синдром мойя-мойя, синдром Фанкони, нефропатический цистиноз, дети

Для цитирования: Пивоварова А.М., Папиз С.В., Казаков Д.О. и др. Болезнь мойя-мойя у ребенка с нефропатическим цистинозом: клиническое наблюдение и обзор литературы. Русский журнал детской неврологии 2024;19(4):42–51.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-4-42-51>

Moya-moya disease in a child with nephropatic cystinosis: a case report and literature review

A.M. Pivovarova¹, S.V. Papizh¹, D.O. Kazakov¹, Z.K. Gorchkhanova¹, I.A. Melnikov²

¹Yu. E. Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia;

²Research Institute for Urgent Pediatric Surgery and Traumatology, Moscow Healthcare Department; 22 Bolshaya Polyanka St., Moscow 119180, Russia

Contacts: Aleksandra Mikhaylovna Pivovarova ampivovarova@gmail.com

The article presents a case report of a child with a combination of two ultra rare diseases: nephropathic cystinosis and moya-moya disease.

Cystinosis is an autosomal recessive lysosomal storage disorder characterized by accumulation of cystine in lysosomes throughout the body. Cystinosis is caused by mutations in the *CTNS* gene that encodes the lysosomal cystine carrier protein cystinosin. The lack of functional cystinosin causes accumulation and crystallization of cystine within the lysosomes, which leads to apoptosis and tissue damage in all organs. The disease is characterized by renal (Fanconi syndrome with progressive decline in renal function) and extrarenal manifestations in the form of hypothyroidism, hypogonadism, insulin-dependent diabetes mellitus, coronary vascular calcification, metabolic bone disease, damage to the central nervous system with cortical atrophy, cerebral calcification and etc.

Moya-moya disease is a progressive condition that can lead to ischemic stroke or intracranial hemorrhage in children and adults. The following types of this condition are distinguished: moya-moya disease primary (idiopathic) refers to patients with angiographic evidence of the disease, who may have a genetic predisposition, but do not have concomitant diseases and moya-moya syndrome – angiographic changes in patients are the same as in patients with moya-moya disease, but there is an underlying disease that is the cause.

We analyzed the probable changes in the central nervous system during cystinosis and concluded that the underlying disease cannot be the cause of the identified changes and when observing this patient, we encountered two independent conditions, which required a team approach to determining treatment tactics and further observation.

Timely diagnosis made it possible to improve the further prognosis of the disease, but also the patient's quality of life, stop episodes of cerebral ischemia, and prevent the development of neurological deficits.

Keywords: moya-moya disease, moya-moya syndrome, Fanconi syndrome, nephropathic cystinosis, children

For citation: Pivovarova A.M., Papizh S.V., Kazakov D.O. et al. Moya-moya disease in a child with nephropathic cystinosis: a case report and literature review. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2024;19(4):42–51. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-4-42-51>

Болезнь мойя-мойя (БММ) (ОМIM: 607151) (мойя-мойя, моямоя, мойямойя) (в переводе с японского – пухлый, неясный или туманный, как облако дыма в воздухе) – редкое прогрессирующее заболевание, характеризующееся постепенно развивающимся сужением (стенозом или окклюзией) крупных внутричерепных артерий (вокруг виллизиева круга) и вторичным развитием выраженных коллатералей мелких сосудов, имеющих характерный дымчатый вид на ангиографии.

Заболевание ассоциируется с предрасположенностью к ишемическому инсульту или внутричерепному кровоизлиянию у детей и взрослых.

Выделяют следующие виды этого состояния:

- БММ – первичное (идиопатическое) состояние, относится к пациентам с ангиографическими данными заболевания, которые могут иметь генетическую предрасположенность, но не иметь заболеваний, являющихся триггером для развития данного состояния [39];
- синдром мойя-мойя (СММ): ангиографические изменения у пациентов выявляются такие же, как и у пациентов с болезнью мойя-мойя, но имеется основное заболевание, для которого развитие СММ вторично. Это состояние также называют «феномен мойя-мойя», «ангиографическая мойя-мойя» или «квази-мойя-мойя болезнь» [4, 45].

Этиология. Генетическая этиология развития БММ в настоящее время является приоритетной, однако недостаточно изученной. Семейные случаи болезни связывают с геном *RNF213* на хромосоме 17q25.3, который является важным фактором предрасположенности к БММ в популяциях нескольких стран Восточной Азии. Была выявлена связь между полиморфизмом p.R4859K и p.R4810K гена *RNF213* и риском развития болезни [29]. Также выявлена связь с хромосомами 3p24.2, p26, 6q25, 8q23 и 12p12, 17q25 [2, 23, 25, 31].

Исследование L. Duan и соавт. выявило 10 новых локусов риска, включая гены, участвующие в регуляции метаболизма гомоцистеина, а также связанные с заболеванием крупных сосудов с высокой экспрессией в иммунной системе [14].

Хотя характер наследования не установлен, наиболее вероятным считается аутосомно-доминантный тип [38].

Патогенез. Патофизиологические процессы, ведущие к артериальному стенозу и коллатерализации мелких сосудов, включают утолщение сосудистой стенки и ангиогенез. Сосудистые изменения могут быть связаны с нарушением реакции на воспаление или дефектами механизмов клеточного восстановления [22, 30].

Патологические сосудистые изменения появляются как в крупных сосудах виллизиева круга (фиброзно-

клеточное утолщение интимы, извитость или удвоение внутренней эластической пластинки и ослабление меди), так и в мелких коллатеральных сосудах. Чаще всего поражаются конечные отделы внутренних сонных артерий (ВСА), проксимальные отделы средней и передней мозговых артерий.

В дебюте заболевания стеноз может быть односторонним у части пациентов, но в дальнейшем возможно прогрессирование и развитие уже двустороннего стеноза. Задний круг кровообращения, особенно задняя мозговая артерия, поражается значительно реже.

Лептоменингеальные анастомозы из 3 основных мозговых артерий (средней, передней и задней) возникают вследствие внутричерепного стеноза ВСА.

Более чем в 56 % случаев в точках разветвления сосудов могут развиваться аневризмы. Стеноз также может поражать экстракраниальные и системные артерии, включая шейные сонные, почечные, легочные и коронарные сосуды [39].

Заболевания с высоким риском развития СММ.

К основным состояниям, связанным с высоким риском развития СММ, относят следующие [6, 7, 9, 13, 21, 24, 27, 32, 34, 35, 37, 40, 42, 48–50]:

- заболевания, поражающие артерии виллизиева круга: атеросклероз, лучевая терапия основания головного мозга, черепно-мозговая травма, опухоли головного мозга, менингит и другие вирусные или бактериальные инфекции;
- гематологические состояния: серповидно-клеточная анемия, бета-талассемия, гемоцистинурия и гипергомоцистеинемия и т.д.;
- системные васкулиты и аутоиммунные заболевания;
- синдромальные патологии и пороки развития: синдром Алажиля, синдром Дауна, гипомеланоз Ито, синдром Марфана, нейрофиброматоз 1-го типа, синдром Нунана, синдром Прадера–Вилли, туберозный склероз и т.д.;
- различные васкулопатии, экстракраниальные и сердечно-сосудистые заболевания;
- метаболические заболевания: гликогеноз I типа, гиперфосфатазия;
- почечные патологии: поликистоз почек, опухоль Вильмса.

Клинические проявления БММ/СММ. Дебют заболевания возможен в любом возрасте, но чаще симптомы проявляются в возрасте от 5 до 10 лет у детей и от 30 до 50 лет у взрослых.

Проявления болезни весьма вариабельны. У части пациентов заболевание протекает бессимптомно. У других возникают серьезные неврологические нарушения вследствие инфарктов или кровоизлияний. Другие проявления включают головную боль, головокружение, судороги и хорею, нистагм, афазию

и дисфазию, гемианопсию. Возможно развитие умственной отсталости.

Симптоматика БММ/СММ зависит от возраста.

У детей первым симптомом обычно является ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака, которые могут как являться начальным проявлением, так и носить рецидивирующий характер [36, 43]. У взрослых помимо ишемических нарушений могут развиваться и внутримозговые, внутрижелудочковые и субарахноидальные геморрагические инсульты, свидетельствующие об ухудшении течения заболевания [12].

Симптоматические эпизоды ишемии в сосудистых бассейнах передней и средней мозговых артерий у детей могут провоцироваться гиперемией, гипервентиляцией, напряжением (плачем, кашлем) или физической нагрузкой [39].

У пациентов с БММ/СММ может развиваться эпилепсия. У детей она возникает чаще, чем у взрослых (в среднем составляет 10–15 %). Судорожные приступы могут носить вторичный характер по отношению к ишемическому повреждению [28].

У педиатрических пациентов можно встретить изменение фоновой активности на электроэнцефалограмме в виде очагового/диффузного замедления, а также субклинические эпилептиформные разряды [51].

Факторами риска развития эпилепсии считаются ранний дебют приступов и диффузная атрофия головного мозга [11, 20].

Диагностика. Диагностика заболевания основывается на данных клинической картины и результатах дополнительных исследований. В качестве дополнительных исследований наиболее информативны ангиография сосудов головного мозга, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография (МРТ), магнитно-резонансная ангиография (МРА), однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

Диагностические критерии, предложенные японским исследовательским комитетом, включают следующие основные требования [20]:

- стеноз или окклюзия терминального отдела ВСА и проксимального отдела передней и средней мозговых артерий;
- аномальные сосудистые сети в базальных ганглиях; эти сети также можно диагностировать по наличию множественных пустот потока на магнитно-резонансной (МР) томограмме головного мозга.

Ангиографические изменения, как правило, двусторонние; тем не менее случаи с односторонними ангиографическими данными также считаются вероятными.

В соответствии с классификацией J. Suzuki выделяют следующие стадии БММ/СММ:

- стадия I – сужение места бифуркации ВСА;
- стадия II – расширенные передние и средние мозговые артерии в сочетании с сужением бифуркации ВСА с характерными изменениями;
- стадия III – дальнейшее изменение бифуркации ВСА и сужение передних и средних мозговых артерий;
- стадия IV – уменьшение изменений, характерных для БММ, с окклюзивными преобразованиями ВСА и ослаблением передних и средних мозговых артерий;
- стадия V – дальнейшее уменьшение изменений, характерных для БММ, с окклюзией ВСА, передних и средних мозговых артерий;
- стадия VI – ВСА выключается из снабжения головного мозга, кровоснабжение из наружной сонной артерии.

Сроки проведения повторных визуализирующих исследований зависят от тяжести исходных и последующих результатов; для бессимптомных пациентов возможно ежегодное проведение исследования.

Пациентам с судорожными приступами или транзиторной ишемической атакой для дифференциального диагноза необходимо проведение электроэнцефалографического исследования.

Дети с БММ/СММ часто обнаруживают отклонения при электроэнцефалографии.

Проба с гипервентиляцией вызывает генерализованные высокоамплитудные медленные волны (феномен «нарастания»), исчезающие после прекращения гипервентиляции. Повторное появление генерализованных или локализованных высокоамплитудных медленных волн на электроэнцефалограмме через 20–60 с после прекращения гипервентиляции (феномен «перестройки») считается патогномичным для БММ/СММ и встречается примерно у 2/3 детей. У данных пациентов противопоказано проведение проб с гипервентиляцией, так как они могут вызывать рефлекторную церебральную вазоконстрикцию.

Фоновые аномалии включают неспецифическую генерализованную, асимметричную или локализованную медленноволновую активность. Асимметричная задняя альфа-активность и центрально-височное замедление также были описаны у детей с БММ/СММ. [17, 28, 39, 46].

К группам риска по развитию СММ относятся:

- дети или молодые взрослые с повторяющимися симптомами ишемических атак в результате низкой перфузии в одном и том же артериальном бассейне;
- пациенты, у которых отсутствуют общие факторы для первичного внутримозгового кровоизлияния, но имеется внутримозговое кровоизлияние в областях головного мозга, снабжаемых мелкими

сосудами, которые ответвляются от виллизиева круга (например, хвостатое ядро, таламус), или внутрижелудочковое кровоизлияние в пределах боковых желудочков;

- дети или молодые взрослые с ишемическим или геморрагическим инсультом, у которых могут отсутствовать общие цереброваскулярные факторы риска;
- пациенты с МР-картиной в виде расширения коллатеральных сосудов в базальных ганглиях или таламусе, «симптомом плюща», «симптомом кисти» или усилением артериальной стенки.

При отсутствии известной генетической предрасположенности к БММ или установленного заболевания, осложненного развитием СММ, пациенты должны быть дополнительно обследованы на наличие сопутствующих заболеваний для разработки наиболее подходящей стратегии вторичной профилактики.

Лечение. Для БММ/СММ не существует таргетной терапии, позволяющей остановить прогрессирование или уменьшить внутричерепную артериопатию.

Лекарственная терапия (антиромботические и противосудорожные препараты, блокаторы кальциевых каналов) имеет лишь вспомогательное значение и не прекращает прогрессирование заболевания, в основном используется для коррекции осложнений заболевания, таких как инсульт и транзиторные ишемические атаки, а также для облегчения симптомов и предотвращения ухудшения когнитивных функций.

После приступов транзиторной ишемической атаки может потребоваться реабилитация.

Наилучшие результаты демонстрируют хирургические методы лечения БММ/СММ.

Цель оперативного вмешательства – улучшить кровоснабжение головного мозга. Комбинированная реваскуляризация головного мозга с использованием прямых и непрямых компонентов признана наиболее целесообразным методом лечения пациентов с БММ/СММ во всем мире.

Показания и сроки проведения операции остаются спорными.

Для полноценной реваскуляризации головного мозга чаще всего требуются повторные операции.

Показанием для хирургической васкуляризации является не только наличие явной клинической симптоматики, но и выявление при нейровизуализации изменений, указывающих на тяжелое нарушение кровотока в покое или нарушение гемодинамического перфузионного резерва у бессимптомных пациентов [18, 33].

Прогноз. Без лечения прогноз неблагоприятный. После хирургического лечения в основном прекращаются эпизоды ишемии головного мозга и неврологический дефицит не прогрессирует, но сохраняются

изменения в неврологическом статусе, имевшиеся до проведения оперативного лечения.

В настоящее время считается, что операция по реваскуляризации более эффективна и дальнейший прогноз лучше у детей, чем у взрослых [18, 33].

Дебют заболевания в раннем возрасте ассоциирован с более тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом (выше частота инсультов) [18, 33]. В связи с вышеперечисленным можно сделать вывод о том, что раннее выявление и соответствующее лечение улучшают долгосрочный прогноз.

Смертность оценивается примерно в 5 % для взрослых и 2 % для детей. Основной причиной летальности является кровоизлияние [18, 33].

Представляем описание клинического случая наблюдаемого нами пациента.

Клинический случай

Мальчик 8 лет, наблюдается в Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева (Институте Вельтищева) в течение 7 лет с диагнозом «нефропатический цистиноз, инфантильная форма». В возрасте 7 лет появились жалобы на приступы спутанности сознания до 3–4 раз в месяц, длительностью до 2 мин, в виде резкой сильной диффузной головной боли, мышечной слабости, парестезий в правой половине лица и руки с последующим развитием пареза правой руки, кратковременной атаксии, отсроченного выполнения команд, легкой дизартрии, длительной слабости и сонливости.

Ребенок от родственного брака, наследственность по цереброваскулярной и почечной патологии не отягощена; от 1-й беременности, протекавшей без особенностей, от 1-х физиологических родов, с нормальными масса-ростовыми показателями (масса тела 4100 г (75%), длина 54 см (75%)). До 6 мес рос и развивался в соответствии с возрастными нормами. С 7 мес после перенесенной острой кишечной инфекции развился субфебрилитет, отмечались снижение аппетита и массы тела, полидипсия, полиурия (7,9 л/м²/сут), мышечная гипотония, задержка моторного развития. При первичном обследовании в Институте Вельтищева в возрасте 1 года у ребенка имел место следующий симптомокомплекс: задержка физического развития, рахитические деформации скелета, мышечная гипотония, полиурия/полидипсия и синдром Фанкони в виде гипофосфатемии, метаболического ацидоза, гипокалиемии, аминокацидурии, фосфатурии, глюкозурии и низкомолекулярной протеинурии. При офтальмоскопии в поляризирующем свете были выявлены вкрапления кристаллов цистина в роговице, а также повышение концентрации цистина в лейкоцитах крови, что в совокупности с синдромом Фанкони позволило клинически диагностировать у ребенка инфантильную форму нефропатического цистиноза и иници-

ровать патогенетическую терапию цистеамина битартратом и симптоматическую терапию препаратами калия, фосфора, бикарбонатом, активными метаболитами витамина D. В дальнейшем диагноз был подтвержден результатами анализа методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией структуры мРНК CTNS в фибробластах кожи, выявившего ранее не описанную делецию в гомозиготном состоянии в гене CTNS NC_000017.10:g.3545967_3555253del, p.(Glu21GlyfsTer48). Результаты сегрегационного анализа показали гетерозиготное носительство данной делеции каждым из родителей.

Цистиноз — аутосомно-рецессивная лизосомальная болезнь накопления, характеризующаяся накоплением цистина во всех органах и тканях в результате мутаций гена CTNS (MIM: 606272; GenBank: NM_004937.2 17p13), который кодирует лизосомальный транспортер цистина цистинозин [19]. Нарушение функции цистинозина приводит к накоплению и кристаллизации цистина внутри лизосом, что приводит к апоптозу и повреждению тканей во всех органах [10, 41]. Наиболее частой и самой тяжелой формой цистиноза является инфантильный цистиноз (MIM: 219800), который проявляется в течение 1-го года жизни и прогрессирует до терминальной стадии хронической почечной недостаточности в 1-е десятилетие жизни [19]. К экстраренальным проявлениям заболевания относятся гипотиреоз, гипогонадизм, инсулин-зависимый сахарный диабет, снижение пигментации кожи и волос, портальная гипертензия, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, кальцификация коронарных сосудов, метаболическая болезнь костей, поражение центральной нервной системы в виде атрофии коры, кальцификации головного мозга, снижения нейрокогнитивных функций, а также генерализованной вакуолярной миопатии [15].

Диагностика нефропатического цистиноза основывается на выявлении характерных симптомов, включая синдром Фанкони, отложение кристаллов цистина в роговице, повышение уровня цистина в лейкоцитах крови, и патогенных вариантов в гене CTNS [15]. Ранняя диагностика цистиноза имеет решающее значение для получения максимальной профилактической и терапевтической пользы от патогенетической терапии (цистеамина битартрат, цистеамина гидрохлорид) в отношении ренальных и экстраренальных проявлений заболевания и отдаленных осложнений.

До 7 лет состояние ребенка оставалось стабильным, активных жалоб не отмечалось. С 7 лет появились жалобы на приступы в виде резкой сильной диффузной головной боли, мышечной слабости, парестезий в правой половине лица и руки с последующим развитием пареза правой руки, кратковременной атаксии, отсроченного выполнения команд, легкой дизартрии, длительной слабости и сонливости. Самый длительный приступ (до 1,5 ч) отмечался в дебюте заболевания. По месту жительства

ребенку проводились повторные осмотры невролога, неврологической симптоматики зафиксировано не было, при проведении компьютерной томографии головного мозга с контрастированием (на 6-е сутки после первого приступа) данных, указывающих на наличие очаговых и объемных изменений, аномалии сосудов, не получено.

При повторной госпитализации в Институт Вельтищева в возрасте 8 лет, через 1 год от начала приступов, состояние ребенка расценивалось как стабильное по основному заболеванию; сохранялись задержка физического развития, умеренные костные деформации; концентрация электролитов крови, кальций-фосфорное

и кислотно-основное состояние были в норме на фоне проводимой симптоматической терапии. В неврологическом статусе изменений не выявлялось, психоречевое развитие соответствовало возрасту.

В связи с сохраняющимися приступами с частотой до 3–4 раз в месяц, длительность которых в среднем составляла 2 мин, для верификации диагноза потребовался широкий дифференциально-диагностический поиск для исключения таких состояний, как эпилептические пароксизмы, вертиго, гемиплегическая мигрень, метаболические (гипонатриемические) судороги, базилярная мигрень, транзиторные ишемические атаки (табл. 1) [1, 16, 26, 47].

Таблица 1. Основные симптомы заболеваний, рассматриваемых при проведении дифференциального диагноза

Table 1. Main symptoms of diseases considered in differential diagnosis

Заболeвание Disease	Симптомы Symptoms
Вертиго (доброкачественное пароксизмальное головокружение) Vertigo (benign paroxysmal vertigo)	Внезапное системное головокружение, атаксия, бледность кожных покровов, нистагм, последующий сон, возможна рвота, головные боли обычно отсутствуют. Длительность до нескольких минут Sudden systemic dizziness, ataxia, pale skin, nystagmus, subsequent sleep, vomiting is possible, headaches are usually absent. Duration up to several minutes
Гемиплегическая мигрень Hemiplegic migraine	Зрительная, слуховая, сенсорная или речевая аура, пульсирующая односторонняя головная боль, чувство покалывания в руке, распространяющееся вверх по руке, онемение на одной стороне тела, слабость или паралич одной стороны тела, потеря равновесия, головокружение, тошнота или рвота, потеря сознания Visual, auditory, sensory, or speech aura, throbbing one-sided headache, tingling sensation in the hand that spreads up the arm, numbness on one side of the body, weakness or paralysis on one side of the body, loss of balance, dizziness, nausea or vomiting, loss of consciousness
Базилярная мигрень Basilar migraine	Дизартрия, головокружение, шум в ушах, гипоакузия, диплопия, атаксия, пониженный уровень сознания, головная боль, чаще в затылочной области. По крайней мере 1 симптом ауры развивается постепенно в течение 5 и более минут. Два и более симптома возникают последовательно. Каждый отдельный симптом ауры длится 5–60 мин. По крайней мере 1 симптом ауры односторонний Dysarthria, dizziness, tinnitus, hypoacusis, diplopia, ataxia, decreased level of consciousness, headache, most often in the occipital region. At least one aura symptom develops gradually over 5 or more minutes. Two or more symptoms occur sequentially. Each individual aura symptom lasts 5–60 min. At least one aura symptom is unilateral
Эпизодические атаксии Episodic ataxias	Тип 1: кратковременные эпизоды мозжечковой атаксии, тошнота, рвота, головокружение, дизартрия, диплопия. Длительность от нескольких секунд до часов. Частота до 10–15 раз в сутки. У 50 % пациентов наблюдаются миокимии в межприступный период. Тип 2: провокация приступов (стресс, кофеин, физическая нагрузка). Атаксия, головокружение, тошнота, рвота, транзиторная гемиплегия, диплопия, дизартрия, нистагм, диффузная мышечная слабость. Сопровождается приступом мигрени у 50 % пациентов. Длительность от нескольких часов до нескольких дней Type 1: short-term episodes of cerebellar ataxia, nausea, vomiting, dizziness, dysarthria, diplopia. Duration from a few seconds to hours. Frequency up to 10–15 times a day. Myokymia is observed in the interictal period in 50 % of patients. Type 2: provocation of attacks (stress, caffeine, physical activity). Ataxia, dizziness, nausea, vomiting, transient hemiplegia, diplopia, dysarthria, nystagmus, diffuse muscle weakness. Accompanied by a migraine attack in 50 % of patients. Duration from several hours to several days
Метаболические (гипонатриемические) судороги Metabolic (hyponatremic) seizures	Билатеральные тонико-клонические судороги, но приступы могут быть фокальными, сопровождаются головной болью, заторможенностью, летаргией. Должна быть выявлена связь с электролитными нарушениями Bilateral tonic-clonic seizures, but attacks may be focal, accompanied by headache, lethargy, retardation. A link with electrolyte disturbances should be identified

Окончание табл. 1
End of table 1

Заболевание Disease	Симптомы Symptoms
Транзиторные ишемические атаки Transient ischemic attacks	Общемозговые симптомы (головная боль, тошнота, спутанность/потеря сознания) + очаговая неврологическая симптоматика (афазия, дизартрия, парезы). Длительность от 1–2 мин до 24 ч с полным восстановлением функций, может сопровождаться легкой органической симптоматикой General cerebral symptoms (headache, nausea, confusion/loss of consciousness) + focal neurological symptoms (aphasia, dysarthria, paresis). Duration from 1–2 minutes to 24 hours with full restoration of functions, may be accompanied by mild organic symptoms
Эпилепсия Epilepsy	Эпилептиформная активность и электроэнцефалографические паттерны приступов Epileptiform activity and electroencephalographic patterns of seizures

Проанализировав все возможные варианты, мы пришли к выводу, что основной причиной данных состояний могли быть гипонатриемические судороги, эпилепсия или транзиторные ишемические атаки.

В связи с наличием у ребенка электролитных нарушений на фоне основного заболевания в первую очередь исключались гипонатриемические судороги.

Изменения уровня натрия и осмолярности крови могут приводить к энцефалопатии, заключающейся в депрессии нейрональной активности и проявляющейся головной болью, заторможенностью и летаргией, обычно сочетающимися с признаками возбудимости. Приступы, возникающие у пациентов с нарушениями натриевого обмена, гипокальциемией, гипомагниемией, обычно генерализованные, тонико-клонические, но также могут быть фокальными [3, 5, 8].

У нашего пациента при проведении биохимического анализа крови гипонатриемии не было выявлено; таким образом было подтверждено отсутствие связи между электролитными нарушениями и судорогами.

В качестве следующей причины пароксизма была рассмотрена эпилепсия.

Ребенку был проведен видеоэлектроэнцефалографический мониторинг. В конце пробы с гипервентиляцией мальчик начал плакать, пожаловался на головную боль, сознание не было нарушено, двигательная активность сохранялась в полном объеме. В течение 40 с ребенок успокоился. Повторный эпизод произошел в периоде постгипервентиляции, с развитием паралича в правой руке, при этом сознание не было нарушено, речь была нормальной. Продолжительность эпизода – до 2 мин с последующим постепенным восстановлением функции руки в течение 30–40 с. На электроэнцефалограмме во время зарегистрированных событий сохранялась диффузная медленноволновая активность с акцентом в передних отделах; эпилептиформной активности и электроэнцефалографических паттернов приступов не зарегистри-

ровано. Таким образом, диагноз эпилепсии был исключен. С учетом симптоматики предполагалось, что с наибольшей вероятностью данные состояния являлись проявлением транзиторных ишемических атак, в связи с чем ребенку была проведена МРТ головного мозга – при нативном исследовании головного мозга в стандартных импульсных последовательностях патологических изменений не выявлено.

Вторым этапом исследования было проведение бесконтрастной МРА головного мозга: визуализировались множественные извитые мелкие (1,0–2,0 мм) сосудистые структуры в области подкорковых структур, гипоталамуса, сегментов А1 передних мозговых артерий, сегментов М1 средних мозговых артерий, сегментов Р1 и Р2 задних мозговых артерий. Выявлены МР-признаки окклюзионного сосудистого заболевания, с преимущественным поражением клиновидных и супраклиноидных сегментов обеих внутренних сонных артерий, а также артерий виллизиева круга (БММ или СММ, стадия III по J. Suzuki). МР-ангиографические признаки снижения кровотока и перфузии в бассейнах левых передней и средней мозговых артерий приведены на рис. 1.



Рис. 1. Бесконтрастная магнитно-резонансная ангиография головного мозга

Fig. 1. Non-contrast magnetic resonance angiography of the brain

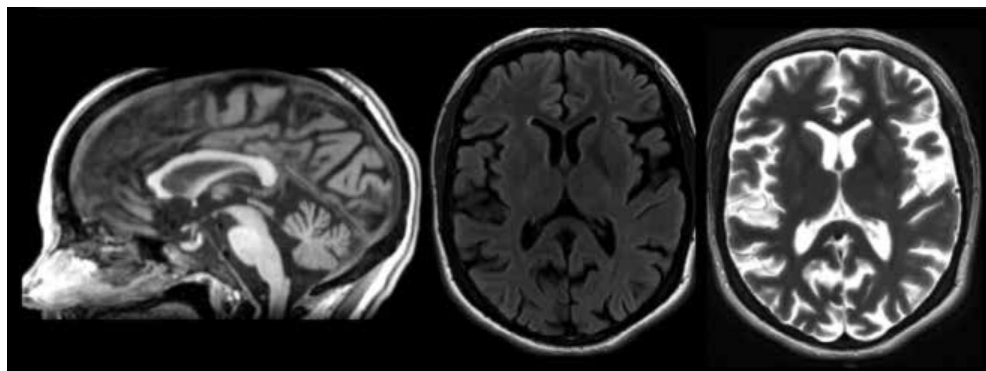


Рис. 2. Атрофия коры головного мозга при цистинозе
Fig. 2. Atrophy of the cerebral cortex in cystinosis

Выявленные по данным МРА изменения сосудов головного мозга у ребенка с нефропатическим цистинозом, который является лизосомальной болезнью накопления с полисистемным поражением, в том числе и головного мозга, потребовали дифференциального анализа первичности (БММ) или вторичности (СММ) данных изменений. Для пациентов с нефропатическим цистинозом (как правило, взрослых) характерны следующие изменения со стороны нервной системы:

- энцефалопатия;
- атрофия коры головного мозга (рис. 2);
- кальцификация головного мозга;
- внутричерепная гипертензия;
- снижение нейрокогнитивных функций – 29 %;
- судорожный синдром – 11 %;
- дефекты памяти – 17 %;
- мозжечковые и пирамидные признаки;
- генерализованная вакуолярная миопатия – 50 % (рис. 3);
- прогрессирующая мышечная слабость;
- рестриктивные дыхательные нарушения – 69 %;
- дисфагия – >60 % [44].



Рис. 3. Генерализованная вакуолярная миопатия
Fig. 3. Generalized vacuolar myopathy

Анализ литературы не выявил ни одного описания сочетания нефропатического цистиноза и СММ, что позволило нам предположить наличие у нашего пациента сочетания 2 крайне редких состояний: цистиноза и БММ (стадия III) с осложнением в виде транзиторных эпизодов нарушения мозгового кровообращения.

Ребенок был консультирован нейрохирургом в Национальном медицинском исследовательском центре нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко для решения вопроса об оперативном лечении.

В рамках предоперационного обследования повторная МРТ головного мозга и МРА выявили картину сужения интракраниальных сегментов внутренней сонной артерии с 2 сторон, расширения позвоночных, базилярных, задних соединительных и пиальных сосудов. Обнаружен перфузионный дефицит II степени с 2 сторон по данным ASL-перфузии.

Через 17 мес от момента появления первого приступа ребенку было проведено хирургическое лечение – этапная комбинированная реваскуляризация обоих полушарий головного мозга (создание экстра-интракраниального анастомоза между лобной ветвью поверхностной височной артерии и средней височной корковой ветвью М4 бассейна средней мозговой артерии слева, энцефало-дуро-миосинангиоз слева).

На 2-е сутки после операции проведена МРТ головного мозга: послеоперационные изменения без признаков хирургических осложнений.

В течение года после хирургического лечения у ребенка не наблюдалось приступов, неврологический статус без особенностей.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует трудности дифференциальной диагностики причин развития приступов спутанности сознания, а также первичного или вторичного характера сосудистых изменений головного мозга, ассоциированных с БММ или СММ. После анализа вероятных изменений со стороны центральной нервной системы

при цистинозе был сделан вывод о том, что основное заболевание не может являться причиной выявленных изменений, и при наблюдении данного пациента мы столкнулись с 2 независимыми состояниями, что потребовало командного подхода к определению тактики лечения и дальнейшего наблюдения.

Своевременная верификация диагноза и успешное хирургическое лечение позволили не только улучшить дальнейший прогноз течения заболевания, но и повысить качество жизни пациента за счет купирования эпизодов ишемии головного мозга и предотвращения формирования неврологического дефицита.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белоусова Е.Д., Володавц Д.В. Эпизодические атаксии. Трудный пациент 2006;37–41. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/epizodicheskie-ataksii/viewer>.
Belousova E.D., Vlodavets D.V. Episodic ataxia. Trudnyy patsient = Difficult Patient 2006;37–41. (In Russ.).
2. Есин Р.Г., Исаева Ю.Н., Горобец Е.А. и др. Болезнь моямоа. Журнал неврологии и психиатрии 2016;(4):74–8. DOI: 17116/jnevro20161164174-78
Esin R.G., Isaeva Yu.N., Gorobets E.A. et al. Moyamoya disease. Zhurnal neurologii i psikiatrii = Journal of Neurology and Psychiatry 2016;(4):74–8. (In Russ.). DOI: 17116/jnevro20161164174-78
3. Щедеркина И.О., Орлова К.А., Колтунов И.Е. и др. Сложности дифференциальной диагностики эпилептических и гипсикальциемических судорог у детей и подростков. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2018;10(1S):66–74. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-1S-66-74
Shchederkina I.O., Orlova K.A., Koltunov I.E. et al. Difficulties in differential diagnosis of epileptic and hypocalcemic seizures in children and adolescents. Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2018;10(1S):66–74. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2018-1S-66-74
4. Arias E.J., Derdeyn C.P., Dacey R.G.Jr., Zipfel G.J. Advances and surgical considerations in the treatment of moyamoya disease. Neurosurgery 2014;74:S116. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000229
5. Beghi E., Carpio A., Forsgren L. et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. Epilepsia 2010;51:671–5. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02285
6. Brosius S.N., Vossough A., Fisher M.J. et al. Characteristics of moyamoya syndrome in pediatric patients with neurofibromatosis type 1. Pediatr Neurol 2022;134:85. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2022.05.013
7. Carlson C.B., Harvey F.H., Loop J. Progressive alternating hemiplegia in early childhood and basal arterial stenosis and telangiectasia (moyamoya syndrome). Neurology 1973;23:734. DOI: 10/1212/wnl.23.7.734
8. Castilla-Guerra L., del Carmen Fernandez-Moreno M., Lopez-Chozas J.M., Fernandez-Bolanos R. Electrolytes disturbances and seizures. Epilepsia 2006;47(12):1990–8. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00861
9. Cerrato P., Grasso M., Lentini A. et al. Atherosclerotic adult moyamoya disease in a patient with hyperhomocysteinaemia. Neurol Sci 2007;28:45. DOI: 10.1007/10072-007-0748-6
10. Cherqui S., Courtoy P.J. The renal Fanconi syndrome in cystinosis: Pathogenic insights and therapeutic perspectives. Nat Rev Nephrol 2017;13:115–31. DOI: 10.1038/nrneph.2016.182
11. Chie N., Takeshi M., Ryo U. et al. Moyamoya disease with epileptic nystagmus: A case report. J Clin Neurosci 2019;70:251–4. DOI: 10.1016/j.jocn.2019.08.069
12. Choi J.U., Kim D.S., Kim E.Y., Lee K.C. Natural history of moyamoya disease: Comparison of activity of daily living in surgery and non surgery groups. Clin Neurol Neurosurg 1997;99(Suppl 2): S11–8. DOI: 10.1016/s0303-8467(97)00033-4
13. Czartoski T., Hallam D., Lacy J.M. et al. Postinfectious vasculopathy with evolution to moyamoya syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:256–9. DOI: 10.1136/jnnp.2004.041046
14. Duan L., Wei L., Tian Y. et al. Novel susceptibility loci for moyamoya disease revealed by a genome-wide association study. Stroke 2018;49:11–8. DOI: 10.1161/strokeaha.117.017430
15. Emma F., Nesterova G., Langman C. et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. Nephrol Dial Transplant 2014;29(4):87–94. DOI: 10.1093/ndt/gfu090
16. Filippopoulos F.M., Schnabel L., Dunker K. et al. Episodic ataxias in children and adolescents: Clinical findings and suggested diagnostic criteria. Front Neurol Sec Pediatric Neurology 2022;13:24. DOI: 10.3389/fneur.2022.1016856
17. Frechette E.S., Bell-Stephens T.E., Steinberg G.K., Fisher R.S. Electroencephalographic features of moyamoya in adults. Clin Neurophysiol 2015;126:481. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.06.033
18. Fung L.W., Thompson D., Ganesan V. Revascularisation surgery for paediatric moyamoya: A review of the literature. Childs Nerv Syst 2005;21(5):358. DOI: 10.1007/s00381-004-1118-9
19. Gahl W.A., Thoene J.G., Schneider J.A. Cystinosis. N Engl J Med 2002;347:111–21. DOI: 10.1056/NEJMr020552
20. Guidelines for diagnosis and treatment of moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis). Neurol Med Chir (Tokyo) 2012;52(5):245–66. DOI: 10/2176/nmc.52245
21. Gupta M., Choudhri O.A., Feroze A.H. et al. Management of moyamoya syndrome in patients with Noonan syndrome. J Clin Neurosci 2016;28:107–11. DOI: 10.1016/j.jocn.2015.11.017
22. Ihara M., Yamamoto Y., Hattori Y. et al. Moyamoya disease: Diagnosis and interventions. Lancet Neurol 2022;21:747–58. DOI: 10/1016/S1474-4422(22)00165-X
23. Ikeda H., Sasaki T., Yoshimoto T. et al. Mapping of a familial moyamoya disease gene to chromosome 3p24.2–p26. Am J Hum Genet 1999;64:533–7. DOI: 10.1086/302243
24. Imaizumi M., Nukada T., Yoneda S. et al. Tuberos sclerosis with moyamoya disease. Case report. Med J Osaka Univ 1978;28:345–53.
25. Inoue T.K., Ikezaki K., Sasazuki T. et al. Linkage analysis of moyamoya disease on chromosome 6. J Child Neurol 2000;15:179–82. DOI: 10.1177/088307380001500307
26. Irene T., Francesco B. First attack and clinical presentation of hemiplegic migraine in pediatric age: A multicenter retrospective study and literature review. Front Neurol 2019;10:1079. DOI: 10.3389/fneur.2019.01079
27. Jea A., Smith E.R., Robertson R., Scott R.M. Moyamoya syndrome associated with Down syndrome: Outcome after surgical revascularization. Pediatrics 2005;116:694. DOI: 10.1542/peds.2005-0568
28. Jia Lu., Qing X., Tuanfeng Y. et al. Electroencephalographic features in pediatric patients with moyamoya disease in China. Rong Wang Chinese Neurosurg J 2020;6:3 DOI: 10.1186/s41016-019-0179-2
29. Kamada F., Aoki Y., Narisawa A. et al. A genome-wide association study identifies *RNF213* as the first moyamoya disease gene. J Hum Genet 2011;56(1):34–40. DOI: 10.1038/jhg.2010.132

30. Kang H.S., Kim J.H., Phi J.H. et al. Plasma matrix metalloproteinases, cytokines and angiogenic factors in moyamoya disease. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 2010;81:673. DOI: 10.1136/jnnp.2009.191817
31. Kaoru Sakurai K., Horiuchi Y., Ikeda H. et al. A novel susceptibility locus for moyamoya disease on chromosome 8q23. *J Hum Genet* 2004;49:278. DOI: 10/1007/s10038-004-0143-6
32. Kawai M., Nishikawa T., Tanaka M. et al. An autopsied case of Williams syndrome complicated by moyamoya disease. *Acta Paediatr Jpn* 1993;35:63. DOI: 10.1111/j1442-200x.1993.tb03009
33. Kim S.K., Seol H.J., Cho B.K. et al. Moyamoya disease among young patients: Its aggressive clinical course and the role of active surgical treatment. *Neurosurgery* 2004;54(4):840. DOI: 10.1227/01.neu.0000114140.41509.12
34. Kitano S., Sakamoto H., Fujitani K., Kobayashi Y. Moyamoya disease associated with a brain stem glioma. *Childs Nerv Syst* 2000;16:251–5. DOI: 10.1007/s003810050508
35. Lee S.J., Ahn J.Y. Stenosis of the proximal external carotid artery in an adult with moyamoya disease: Moyamoya or atherosclerotic change? *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2007;47:356–9. DOI: 10.2176/nmc.47.356
36. Lee S., Rivkin M.J., Kirton A. et al. Moyamoya disease in children: Results from the international pediatric stroke study. *J Child Neurol* 2017;32:924–9. DOI: 10.1177/0883073817718730
37. Meyer S., Zanardo L., Kaminski W.E. et al. Elastosis perforans serpiginosa-like pseudoxanthoma elasticum in a child with severe moyamoya disease. *Br J Dermatol* 2005;153:431. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06658
38. Mineharu Y., Takenaka K., Yamakawa H. et al. Inheritance pattern of familial moyamoya disease: Autosomal dominant mode and genomic imprinting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1025. DOI: 10/1136/jnnp.2006.096040
39. Nijasri Charnnarong S., José B., Nordli D. et al. Moyamoya disease and moyamoya syndrome: Etiology, clinical features, and diagnosis. Available at: <https://pro.uptodatefree.ir/Show/1131>.
40. Nzwalo H., Santos V., Gradil C. et al. Caucasian familial moyamoya syndrome with rare multisystemic malformations. *Pediatr Neurol* 2013;48:240–3. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.11.009
41. Park M., Helip-Wooley A., Thoene J. Lysosomal cysteine storage augments apoptosis in cultured human fibroblasts and renal tubular epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2878–87. DOI: 10.1097/01.asn.0000036867.49866.59
42. Rocha R., Soro I., Leitão A. et al. Moyamoya vascular pattern in Alagille syndrome. *Pediatr Neurol* 2012;47:125. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.04.014
43. Scott R.M., Smith E.R. Moyamoya disease and moyamoya syndrome. *N Engl J Med* 2009;360:1226. DOI: 10.1056/NEJMra0804622
44. Servais A., Saitovitch A., Hummel A. et al. Central nervous system complications in adult cystinosis patients. *J Inherit Metab Dis* 2020;43(2):348–56. DOI: 10.1002/jimd.12164
45. Smith E.R., Scott R.M. Spontaneous occlusion of the circle of Willis in children: Pediatric moyamoya summary with proposed evidence-based practice guidelines. A review. *J Neurosurg Pediatr* 2012;9:353. DOI: 10.3171/2011.12.PEDS1172
46. Spengos K., Tsivgoulis G., Toulas P. et al. Hyperventilation-enhanced chorea as a transient ischemic phenomenon in a patient with moyamoya disease. *Eur Neurol* 2004;51:172. DOI: 10.1159/000077665
47. Sui-yi X., Hui-Juan L., Jing H. et al. Migraine with brainstem aura accompanied by disorders of consciousness. *J Pain Res* 2021;14:1119–27. DOI: 10.2147/JPR.S305483
48. Teo M., Johnson J.N., Bell-Stephens T.E. et al. Surgical outcomes of Majewski osteodysplastic primordial dwarfism type II with intracranial vascular anomalies. *J Neurosurg Pediatr* 2016; 25:717. DOI: 103171/2016.6.PEDS16243
49. Tokuç G., Minareci O., Yavuzer D. et al. Moyamoya syndrome in a child with hyperphosphatasia. *Pediatr Int* 1999;41:399.
50. Yamada I., Himeno Y., Matsushima Y., Shibuya H. Renal artery lesions in patients with moyamoya disease: Angiographic findings. *Stroke* 2000;31:733. DOI: 10/1161/01.str.31.3.733
51. Yonggang M., Meng Zh. Risk factors for epilepsy recurrence after revascularization in pediatric patients with moyamoya disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018;26:740–6. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.06.012

ORCID авторов / ORCID of authors

A.M. Пивоварова / A.M. Pivovarova: <https://orcid.org/0000-0002-7520-1072>
 С.В. Папиз / S.V. Papizh: <https://orcid.org/0000-0001-6459-2795>
 Д.О. Казаков / D.O. Kazakov: <https://orcid.org/0000-00033071-578X>
 З.К. Горчханова / Z.K. Gorchkhanova: <https://orcid.org/0000-0001-9286-7805>
 И.А. Мельников / I.A. Melnikov: <https://orcid.org/0000-0002-2910-3711>

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. Parents of patient signed an informed consent for the publication of his data.

Статья поступила: 23.05.2024. **Принята к публикации:** 21.10.2024. **Опубликована онлайн:** 23.01.2025.
Article submitted: 23.05.2024. **Accepted for publication:** 21.10.2024. **Published online:** 23.01.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-4-52-57>



Синдром задержки интеллектуального развития с врожденными аномалиями 99-го типа, ограниченный женским полом (OMIM: 300968), обусловленный новой мутацией в гене *USP9X*

А.Ш. Латыпов, Е.В. Проскурина, О.П. Сидорова, И.А. Василенко, Д.В. Кассина, М.С. Бунак

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

Контакты: Ольга Петровна Сидорова sidorovaop2019@mail.ru

Синдром задержки интеллектуального развития с врожденными аномалиями 99-го типа, ограниченный женским полом (OMIM: 300968), – это X-сцепленное доминантное нарушение развития центральной нервной системы, характеризующееся задержкой психомоторного развития и легкой или умеренной умственной отсталостью.

В статье представлен клинический случай пациентки 2 лет 8 мес с синдромом задержки интеллектуального развития с врожденными аномалиями 99-го типа, ограниченным женским полом (OMIM: 300968), обусловленным гетерозиготным носительством ранее не описанного патогенного варианта со сдвигом рамки считывания в X-сцепленном гене *USP9X*, ассоциированном с синдромальной формой нарушения развития 99-го типа с доминантным наследованием, в chrX:41196714AATTG>A, ENST00000378308, C.4214_4217delATT.P.Asp1405fs. При проведении исследования трио по Сэнгеру патогенный вариант подтвержден у ребенка, отсутствует у родителей (новый патогенный вариант). Наряду с когнитивными нарушениями у пациентки выявлены врожденные аномалии, часть из которых совпала с ранее описанными, но имелись и свои особенности: асимметрия черепа у описанной больной выражена в теменной части черепа, а не лицевой, как это было описано в предыдущих публикациях. Выявлены вторичные митохондриальные нарушения при исследовании активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови, которые являются «энзиматическим зеркалом» тканей, что служит показанием к назначению энерготропных препаратов (янтарной кислоты и карнитина).

Ключевые слова: задержка интеллектуального развития, врожденные аномалии, мутация в гене *USP9X* (OMIM: 300968), митохондрии

Для цитирования: Латыпов А.Ш., Проскурина Е.В., Сидорова О.П. и др. Синдром задержки интеллектуального развития с врожденными аномалиями 99-го типа, ограниченный женским полом (OMIM: 300968), обусловленный новой мутацией в гене *USP9X*. Русский журнал детской неврологии 2024;19(4):52–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-4-52-57>

Intellectual development disorder syndrome with congenital anomalies of type 99, female-restricted (OMIM: 300968), updated mutation in the *USP9X* gene

A.Sh. Latypov, E.V. Proskurina, O.P. Sidorova, I.A. Vasilenko, D.V. Kassina, M.S. Bunak

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

Contacts: Olga Petrovna Sidorova sidorovaop2019@mail.ru

The syndrome of mental retardation with congenital anomalies of type 99, limited to the female sex (OMIM: 300968) is an X-linked dominant disorder of the development of the central nervous system, characterized by delayed psychomotor development and mild or moderate mental retardation.

In the article, a clinical case of a 2-year-old 8-month-old patient with mental retardation syndrome and type 99 congenital anomalies characteristic only of the female sex (OMIM: 300968) is presented. Due to the heterozygous carriage

of a previously undescribed pathogenic variant with a reading frame shift in the X-linked *USP9X* gene associated with a type 99 developmental disorder with dominant inheritance, in chrX:41196714AATTG>A, ENST00000378308, C.4214_4217delATT.P.Asp1405fs. The pathogenic variant was confirmed in the child in the study of the trio by Sanger. It is absent from the parents (a new pathogenic variant). Along with cognitive impairments, the patient revealed congenital anomalies, some of which coincided with those previously described. There were also some special features: the asymmetry of the skull in the described patient was expressed in the parietal part of the skull, and not the facial one, as described in previous publications. Secondary mitochondrial disorders were revealed during the study of the activity of mitochondrial enzymes in peripheral blood lymphocytes, which are an “enzymatic mirror” of tissues, which is an indication for the appointment of energotropic drugs (succinic acid and carnitine).

Keywords: intellectual retardation, congenital anomalies, *USP9X* mutation (OMIM: 300968), mitochondria

For citation: Latypov A.Sh., Proskurina E.V., Sidorova O.P. et al. Intellectual development disorder syndrome with congenital anomalies of type 99, faceted female (OMIM: 300968), updated mutation in the *USP9X* gene. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = Russian Journal of Child Neurology 2024;19(4):52–7. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-4-52-57>

Синдром задержки интеллектуального развития с врожденными аномалиями 99-го типа, ограниченный женским полом (OMIM: 300968), – это X-сцепленное доминантное нарушение развития центральной нервной системы, характеризующееся задержкой психомоторного развития и легкой или умеренной умственной отсталостью. У пострадавших женщин возможен широкий спектр дополнительных врожденных аномалий, включая сколиоз, постаксиальную полидактилию, умеренные аномалии развития сердца или мочеполовой системы, дисморфические черты лица и умеренные структурные аномалии головного мозга [3]. Причиной заболевания является возникновение гетерозиготного патогенного варианта в гене *USP9X*, расположенном на хромосоме Xp11. Гемизиготная мутация в гене *USP9X* также может вызывать X-сцепленный рецессивный синдром умственной отсталости у женщин, связанный с X-хромосомой 99(MRX99) (300919), который характерен только для мужчин. В 2014 г. M. Brett и соавт. [2] провели секвенирование генома у пациентки 4 лет с олигофренией, мальформацией Денди–Уокера, двусторонней постаксиальной полидактилией, дефектом межжелудочковой перегородки сердца, стенозом анального отверстия, снижением слуха, небольшим омфалоцеле, ямкой в области крестца, глубоко посаженными глазами, формированием келоидных рубцов. Кариотип у больной – 46,XX. Был выявлен вариант в гене *USP9X*, не определенный у родителей. M. Reijnders и соавт. [3] сообщали о 17 неродственных женщинах в возрасте от 2 до 23 лет со сложным синдромным нарушением развития нервной системы. У всех была задержка психомоторного развития с легкой или умеренной умственной отсталостью и задержкой речи. Примерно у половины больных имелась гипотония, а у некоторых – проблемы с кормлением и/или дыханием в раннем возрасте, а также слабость в суставах. Врожденные аномалии были различными,

но многие из них были обнаружены примерно у 50 % пациенток: низкий рост, сколиоз, дисплазия тазобедренного сустава, постаксиальная полидактилия, полая стопа, атрезия анального отверстия и потеря слуха. Общие черты лица включали асимметрию лица, выступающий лоб, битемпоральное сужение, короткие глазные щели, аномалии глаз, низкую или широкую переносицу, выступающий нос с расширенными носовыми складками, тонкую верхнюю губу, гладкий длинный желобок, аномалии зубов и низко посаженные уши, повернутые кзади. Аномалии зрения включали катаракту, астигматизм, косоглазие, близорукость и гиперметропию. Менее распространенные дисморфологические признаки включали брахицефалию, скошенные вверх или вниз глазные щели, атрезию хоан, выраженные носогубные складки, маленькие кисти и стопы, сужающиеся пальцы и асимметричную гипомастию. У 7 пациенток были выявлены легкие пороки сердца, такие как открытый артериальный проток или дефект межпредсердной перегородки, и у 5 были диагностированы урогенитальные аномалии, в том числе гидронефроз или дисплазия почек. Другие признаки включали нарушения гормональной функции щитовидной железы (у 6 пациенток), гипертрихоз (у 5 пациенток), крестцовую ямочку (у 5 пациенток), судороги (у 4 пациенток) и рецидивирующие инфекции дыхательных путей. У 2 пациенток развилось злокачественное новообразование. Распространенные аномалии при визуализации головного мозга включали гипоплазию мозолистого тела, гипоплазию мозжечка, увеличенные желудочки и аномальный рисунок извилин в лобных долях. У 5 пациенток выявлена мальформация Денди–Уокера, у 11 пациентов – нарушения пигментации кожи. При секвенировании генома у этих больных в 12 из 13 случаев были обнаружены точечные мутации. Инактивация X-хромосомы была нарушена более чем на 90 % у 3 из 5 обследованных пациенток,

но это не было связано с тяжестью заболевания. У больных выявлена предрасположенность к лейкозу [4].

Таким образом, синдром задержки интеллектуального развития с врожденными аномалиями 99-го типа, ограниченный женским полом (OMIM: 300968), обусловленный новой мутацией в гене *USP9X*, является редким заболеванием. Имеется только 3 публикации, посвященные этому заболеванию. Поэтому информация о новых случаях данной патологии, тем более с ранее не описанным генетическим вариантом, является актуальной.

Представляем новый клинический случай синдрома задержки интеллектуального развития с врожденными аномалиями 99-го типа, ограниченного женским полом (OMIM: 300968), обусловленного новой мутацией в гене *USP9X*.

Клинический случай

В Центр орфанных болезней в структуре Медико-генетического центра Московского областного научно-исследовательского института им. М.Ф. Владимирского обратилась семья с ребенком в возрасте 2 лет 8 мес с синдромом задержки интеллектуального развития с врожденными аномалиями 99-го типа, ограниченным женским полом (OMIM: 300968), обусловленным новой мутацией в гене *USP9X*. Родители обратились с жалобами на задержку интеллектуального, речевого и моторного развития ребенка.

Клинический метод включал исследование особенностей фенотипа, неврологического статуса, лабораторный метод — полное секвенирование генома. Функцию митохондрий определяли с использованием цитохимического исследования активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови по методу, предложен-

ному A.G. Pearse, в модификации Р.П. Нарциссова [1]. Определяли активность α -глицерофосфатдегидрогеназы и сукцинатдегидрогеназы в гранулах на лимфоцит (гр./л).

По данным анамнеза, пациентка — единственный ребенок в семье; родители здоровы. Семейный анамнез не отягощен.

Ребенок от 1-й беременности. Роды на сроке 37 нед. Масса тела при рождении 2800 г. Окружность головы при рождении 35 см.

Раннее развитие: голову держит с 6 мес, сидит с 1 года 1 мес, стоит с 1 года 5 мес, ходит с 1 года 11 мес. Не говорит.

При осмотре отмечались гемангиома на коже лба (рис. 1), асимметрия черепа — левый теменной бугор более выражен. Битемпоральное сужение, короткие глазные щели. Уплощенная переносица. Телекант. Уши повернуты кзади. Оттопыренная ушная раковина справа. Деформация завитка. Короткая шея. Пятно «кофе с молоком» над левой лопаткой (рис. 2). Необычная дерматоглифика. Плоско-вальгусные стопы.

В неврологическом статусе: зрительный контакт устанавливает, прослеживает за предметом. Черепно-мозговые нервы без очаговой симптоматики. Мышечный тонус снижен. Сухожильные рефлексы живые. Походка с широко расставленными ногами. Указательную пробу выполняет точно.

Результаты обследования. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга отмечены задержка миелинизации, гипоплазия задних медиобазальных отделов мозжечка с компенсаторным расширением подоболочечных пространств. Перивентрикулярный субкортикальный глиоз белого вещества. Гипоинтенсивный магнитно-резонансный сигнал на T2-W1 и гиперинтенсивный на T1-W1 (рис. 3, 4).



Рис. 1. Лицевой фенотип пациентки с синдромом задержки интеллектуального развития с врожденными аномалиями 99-го типа, ограниченным женским полом (OMIM: 300968), обусловленным de novo мутацией в гене *USP9X*, в возрасте 6 мес (а) и 2 года 8 мес (б)

Fig. 1. Facial phenotype of a patient with intellectual retardation syndrome with type 99 congenital anomalies, limited to the female sex (OMIM: 300968), due to a new mutation in the *USP9X* gene at the age of 6 months (a) and at 2 years 8 months (b)



Рис. 2. Пятно на коже «кофе с молоком» над лопаткой у пациентки с синдромом задержки интеллектуального развития с врожденными аномалиями 99-го типа, ограниченным женским полом (OMIM: 300968), обусловленным новой мутацией в гене USP9X, в 2 года 8 мес

Fig. 2. A spot on the skin “coffee with milk” (“café-au-lait”) above the shoulder blade in a patient with intellectual retardation syndrome with congenital anomalies of type 99, limited to the female sex (OMIM: 300968), due to a new mutation in the USP9X gene, at 2 years 8 months

Ночной видеоэлектроэнцефалографический мониторинг: во сне отмечены повышенный индекс представленности бета-волн в височно-затылочных отделах, медленноволновые акцентуации в правой височной области. Эпилептиформной активности не выявлено.

По данным эхокардиографии патологии не выявлено. Мониторинг электрокардиограммы в течение 24 ч: умеренная брадикардия, зарегистрирована 1 суправентрикулярная экстрасистола, в ночные часы — эпизоды умеренной синусовой аритмии. Консультация кардиолога: дисфункция синусового узла (синусовая брадикардия).

Изменения в биохимическом анализе крови: снижение уровня альфа-амилазы до 18,5 Ед/л (в норме 22–80 Ед/л), повышение уровня холестерина до 6,3 ммоль/л (в норме

3,7–5,3 ммоль/л), креатинфосфокиназы до 184,3 Ед/л (в норме до 145 Ед/л), снижение уровня креатинина до 15,7 мкмоль/л (в норме 30–45 мкмоль/л), общих триглицеридов до 1,26 мМоль/л (в норме 0,39–0,93 мМоль/л), концентрация щелочной фосфатазы повышена — 356,7 Ед/л (в норме 124–341 Ед/л), концентрация остеокальцитонина снижена — 12,3 нг/мл (в норме 24–70 нг/мл), уровень маркера формирования костного матрикса снижен — 2371,0 нг/мл (в норме 848,8–1267,8 нг/мл). Активность митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови сукцинатдегидрогеназы — 22,3 гр./л (в норме 18,5–19,0 гр./л), α-глицерофосфатдегидрогеназы — 8,4 гр./л (в норме 9,0–12,0 гр./л). Уровень лактата в крови до еды — 1,5 ммоль/л (в норме до 2,2 ммоль/л). Повышение уровня тиреотропного гормона до 9,9 мкМЕ/мл (в норме до 5,5 мкМЕ/л), уровень трийодтиронина свободного нормальный — 8,65 пмоль/л (в норме 3,54–10,16 пмоль/л), уровень тироксина свободного нормальный — 7,8 пмоль/л (в норме 6,44–18 пмоль/л).

Консультация эндокринолога: субклинический гипотиреоз.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, надпочечников, забрюшинного пространства: без патологии. УЗИ толстой кишки: эхографические признаки дискинезии толстой кишки по гипокинетическому типу. Метеоризм кишечника. УЗИ печени, поджелудочной железы, селезенки: без патологии. УЗИ щитовидной железы: без изменений.

Консультация гематолога: анемия вследствие нарушения всасывания.

Проведено генетическое исследование — полное секвенирование генома. Выявлено гетерозиготное носительство вероятно патогенного варианта со сдвигом рамки считывания в X-сцепленном гене USP9X, ассоциированном с синдромальной формой нарушения развития 99-го типа

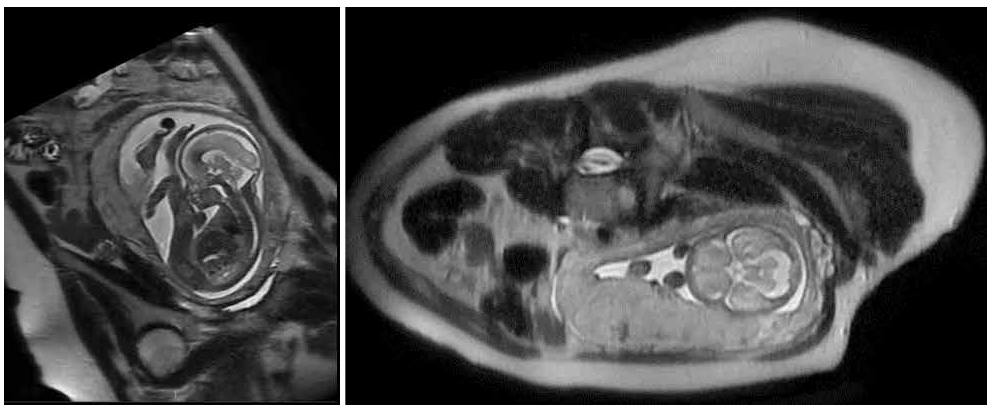


Рис. 3. Результаты внутриутробной магнитно-резонансной томографии головного мозга у пациентки с синдромом задержки интеллектуального развития с врожденными аномалиями 99-го типа, ограниченным женским полом (OMIM: 300968), обусловленным новой мутацией в гене USP9X

Fig. 3. Results of intrauterine magnetic resonance imaging of the brain in a patient with intellectual retardation syndrome with congenital anomalies of type 99, limited to the female sex (OMIM: 300968), due to a new mutation in the USP9X gene

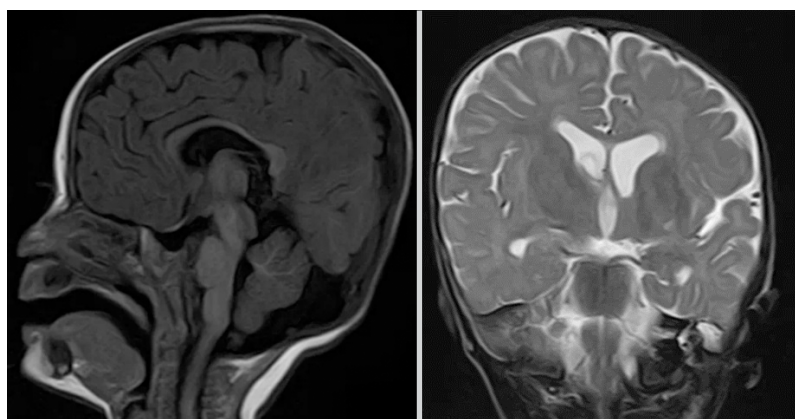


Рис. 4. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга в 6 мес у пациентки с синдромом задержки интеллектуального развития с врожденными аномалиями 99-го типа, ограниченным женским полом (OMIM: 300968), обусловленным новой мутацией в гене *USP9X*

Fig. 4. Results of magnetic resonance imaging of the brain in a patient with intellectual retardation syndrome with congenital anomalies of type 99, limited to the female sex (OMIM: 300968), due to a new mutation in the *USP9X* gene, at the age of 6 months

с доминантным наследованием, в *chrX:41196714AATTG>A, ENST00000378308, C.4214_4217delATT.P.Asp1405fs*. При проведении исследования трио по Сэнгеру патогенный вариант подтвержден у ребенка, отсутствует у родителей (новый патогенный вариант — *de novo*).

По результатам обследования установлен диагноз: наследственная синдромальная патология — синдром задержки интеллектуального развития с врожденными аномалиями 99-го типа, ограниченный женским полом (OMIM: 300968).

Представлен клинический случай редкой наследственной синдромальной патологии — задержки интеллектуального развития и врожденных аномалий, обусловленной патогенным вариантом в гене *USP9X*, локализованном на X-хромосоме. Выявлен ранее не описанный патогенный вариант в гене заболевания. Наряду с задержкой интеллектуального развития у пациентки отмечались признаки, характерные для других ранее описанных пациентов с данным заболеванием: задержка речи, дисморфические черты лица и умеренные структурные аномалии головного мозга. Отмечалась мышечная гипотония, выявляемая у половины больных [1]. У представленной пациентки, как и у остальных ранее описанных пациентов, наблюдались асимметрия черепа, битемпоральное сужение, короткие глазные щели, уши, повернутые кзади. Как и у части других больных, у нее имеется нарушение гормональной функции щитовидной железы. При визуализации головного мозга у представленной пациентки выявлена гипоплазия мозжечка, описанная и у других больных с данной патологией. По сравнению с ранее описанными пациентами у представленной больной не было выявлено сколиоза, полидактилии, морфологической патологии сердца по данным эхокардиографии, мальформации Денди—

Уокера, стеноза анального отверстия, снижения слуха, омфалоцеле, ямки в области крестца, дисплазии тазобедренных суставов, глубоко посаженных глаз, формирования келоидных рубцов, проблемы с кормлением и/или дыханием в раннем возрасте, а также слабости в суставах [2]. Асимметрия черепа у описанной пациентки выражена в теменной части черепа, а не лицевой, как это было описано в предыдущих публикациях. Несколько повышен уровень креатинфосфокиназы в крови при отсутствии симптомов миопатии. Отмечено нарушение липидного обмена. Повышены уровни холестерина и триглицеридов в крови. Отмечено некоторое повышение уровня щелочной фосфатазы. Снижен уровень остеокальцитонина, повышен показатель маркера формирования костного матрикса. Не выявлено морфологических изменений сердца. Определены только функциональные изменения. При анализе функции митохондрий определено компенсаторное увеличение активности II комплекса дыхательной цепи митохондрий (сукцинатдегидрогеназы) и снижение активности фермента, участвующего в жировом обмене митохондрий (α -глицерофосфат-дегидрогеназы). Полученные данные свидетельствуют о вторичных митохондриальных нарушениях и возможности применения энерготропных препаратов (препарата янтарной кислоты и карнитина).

Таким образом, представлен случай редкого наследственного заболевания с задержкой интеллектуального развития и врожденными аномалиями, обусловленного ранее не описанным патогенным вариантом в гене *USP9X*, локализованном на X-хромосоме. Часть врожденных аномалий у пациентки совпадала с ранее описанными, хотя они имели свои особенности. Другие аномалии, описанные у данной категории больных, у представленной пациентки не

наблюдались. Выявлены вторичные митохондриальные нарушения при исследовании активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах перифериче-

ской крови, которые являются «энзиматическим зеркалом» тканей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Курбатова О.В., Измайлова Т.Д., Сурков А.Н. и др. Митохондриальная дисфункция у детей с печеночными формами гликогеновой болезни. Вестник Российской академии медицинских наук 2014;69(7–8):78–84. DOI: 10.15690/vramn.v69i7-8.1112
Kurbatova O.V., Izmaylova T.D., Surkov A.N. et al. Mitochondrial dysfunction in children with hepatic forms of glycogen storage disease. Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences 2014;69(7–8):78–84. (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn.v69i7-8.1112
2. Brett M., McPherson J., Zang Z.J. et al. Massively parallel sequencing of patients with intellectual disability, congenital anomalies and/or autism spectrum disorders with a targeted gene panel. PLoS One 2014;9(4):e93409. DOI: 10.1371/journal.pone.0093409
3. Reijnders M.R.F., Zachariadis V., Latour B. et al. *De novo* loss-of-function mutations in *USP9X* cause a female-specific recognizable syndrome with developmental delay and congenital malformations. Am J Hum Genet 2016;98(2):373–81. DOI: 10.1016/j.ajhg.2015.12.015
4. Sisoudiya S.D., Mishra P., Li He et al. Identification of *USP9X* as a leukemia susceptibility gene. Blood Adv 2023;22;7(16):4563–75. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023009814

ORCID авторов / ORCID of authors

О.П. Сидорова / O.P. Sidorova: <https://orcid.org/0000-0003-4113-5799>
 А.Ш. Латыпов / A.Sh. Latypov: <https://orcid.org/0009-0006-0064-0448>
 М.С. Бунак / M.S. Bunak: <https://orcid.org/0000-0001-6436-0249>
 Д.В. Кассина / D.V. Kassina: <https://orcid.org/0000-0002-6759-9121>
 И.А. Василенко / I.A. Vasilenko: <https://orcid.org/0000-0002-6374-9786>
 Е.В. Проскурина / E.V. Proskurina: <https://orcid.org/0009-0002-4865-433X>

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Родители пациентки подписали информированное согласие на публикацию ее данных.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. Parents of patient signed an informed consent for the publication of her data.

Статья поступила: 10.07.2024. Принята к публикации: 11.11.2024. Опубликовано онлайн: 23.01.2025.
 Article submitted: 10.07.2024. Accepted for publication: 11.11.2024. Published online: 23.01.2025.

Научно-практическая конференция «Абсанная эпилепсия»

Scientific and practical conference “Absence epilepsy”

Для цитирования: Научно-практическая конференция «Абсанная эпилепсия». Русский журнал детской неврологии 2024;19(4):58–93.
DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-4-58-93>

For citation: Scientific and practical conference “Absence epilepsy”. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2024;19(4):58–93. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-4-58-93>

26.10.2024 в Воронеже состоялась научно-практическая конференция «Абсанная эпилепсия». Конференция открыла цикл мероприятий, объединенных новым проектом, под общим названием «Авторская эпилептология». Отличительной особенностью «Авторской эпилептологии» от существующих конференций является поэтапное (от конференции к конференции) и полное (в рамках выбранной темы) знакомство аудитории со всеми важными аспектами эпилептологии. В рамках конференции выступили ведущие эпилептологи России и эксперты-практики с докладами, посвященными приступам, протекающим с абсансами, и наиболее распространенным в детской практике эпилептическим синдромам с абсансами.

Организаторы конференции: Российская противоэпилептическая лига, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, АНО ЦСРЗ «Медицинский партнер».

Абсансы. Электrokлинические проявления. Дефиниции и противоречия классификации 2017 г.

С первым докладом в рамках конференции выступила руководитель отдела психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, д.м.н., профессор Елена Дмитриевна Белоусова.

В соответствии с дополненной классификацией эпилептических приступов Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE) 2024 г. абсансы по-прежнему относятся к генерализованным типам приступов. При этом, в соответствии с расширенной версией классификации, к приступам с генерализованным началом относятся следующие абсансные виды приступов: типичные абсансы, атипичные абсансы, миоклонические абсансы, миоклонус век (МВ) с абсансами или без них, абсансы с трансформацией в тонико-клонические приступы [123].

Типичный абсанс, в соответствии с определением ILAE [121], – это генерализованный тип приступа с резким началом и завершением, с нарушением сознания (степень нарушения сознания может варьировать в зависимости от конкретного эпилептического синдрома). При этом могут отмечаться клонии век, головы, бровей, подбородка, периоральные клонии (в типичных случаях с частотой 3 Гц); редко возможен миоклонус конечностей; часто встречаются оральные автоматизмы и автоматизмы в руках, возможна персеверация; характерна амнезия приступа, хотя она может быть частичной (например, у подростков); возможно развитие статуса абсансов. Внешние проявления абсанса включают прерывание деятельности, остановку взора, отсутствующее выражение лица, пациент не реагирует на вопросы. По данным P. Jain (2020), при типичном абсансе в рамках детской абсансной эпилепсии (ДАЭ) возможны атонический компонент (опускание головы, ее наклон в сторону), тонический компонент (голова запрокидывается), вегетативные симптомы (бледность, покраснение, потливость, недержание мочи). Моторные проявле-

ния изредка асимметричны и могут напоминать фокальный моторный приступ. Семиология может быть разной у одного и того же пациента. Гипервентиляция (ГВ) у нелеченного пациента в 90 % случаев провоцирует возникновение абсансов [67].

Для диагностики типичного абсанса необходимо выявление характерного приступного (иктального) электроэнцефалографического паттерна (ЭЭГ-паттерна), включающего регулярные генерализованные спайк-волновые комплексы с частотой 3 Гц (при ДАЭ) или нерегулярные и более быстрые (3,0–5,5 Гц) комплексы спайк–волна или полиспайк–волна (при юношеской абсансной эпилепсии (ЮАЭ)) [121]. Нередко начало разряда может быть атипичным: негенерализованным, полиспайк-волновым; возможна нерегулярность разряда; типичная спайк-волновая активность может появляться в среднем через 0,7 с [105]. Фокальное начало разряда описано в 50 % случаев типичных абсансов при ДАЭ [103].

Хотя ЭЭГ-паттерн типичного абсанса обычно регулярный и ритмичный, регулярные ритмы могут либо просто прерываться, либо прерываться волнами другой частоты и морфологии. Это встречается в 110 раз чаще при юношеской миоклонической эпилепсии (ЮМЭ), чем при ДАЭ, и в 8 раз чаще при ЮАЭ, чем при ДАЭ [105]. Считается, что частота разряда при абсансе при ЮАЭ выше, чем при ДАЭ, но ниже, чем при ЮМЭ. Обычно начало абсанса более быстрое по частоте, далее в процессе продолжения приступа частота разряда снижается [105]. Возможные варианты межприступной электроэнцефалограммы (ЭЭГ) при типичных абсансах включают нормальную биоэлектрическую активность; возможны короткие субклинические пик-волновые разряды; возможны фокальные спайки (преимущественно в лобных отведениях) [67].

Дифференциальный диагноз при типичных абсансах включает следующие категории:

- МВ с абсансом – повторное быстрое ритмичное дрожание век с частотой >4 Гц, с подведением глаз вверх и разгибанием шеи, часто провоцируется фотостимуляцией;
- миоклонический абсанс. Характеризуется миоклонусом рук с частотой 3 Гц и их тоническим отведением;
- атипичный абсанс – более пролонгированный приступ, чем типичный абсанс, с менее глубоким нарушением сознания; часто встречается у пациентов с интеллектуальной недостаточностью;
- фокальный приступ с нарушением сознания;
- неэпилептическая остановка взора («дневные дремы»).

Фокальный приступ нужно предполагать, если абсансоподобный приступ длится дольше 45 с или есть постприступная оглушенность. При начале абсансов

до 4-летнего возраста необходимо исключать синдром недостаточности переносчика глюкозы 1-го типа (glucose transporter type 1, GLUT1) [121].

По Международной классификации эпилептических синдромов ИЛАЕ 2022, типичные абсансы могут встречаться в структуре следующих форм эпилепсии:

- ДАЭ;
- ЮАЭ;
- ЮМЭ;
- генетическая эпилепсия с фебрильными судорогами плюс (ГЭФС+);
- синдром Драве;
- эпилепсия с миоклонически-атоническими приступами (ЭМАП);
- эпилепсия с миоклонусом век (ЭМВ).

Атипичный абсанс отличается частотой разряда <2,5 Гц, менее резким началом и завершением нарушения сознания, чем при типичном абсансе. Часто ассоциирован с потерей мышечного тонуса в шее, туловище или конечностях (которая нередко развивается постепенно и распространяется сверху вниз) и легким миоклонусом. Нарушение сознания может быть негрубым, и пациент может продолжать активность, но более медленно и с ошибками. Атипичные абсансы часто наблюдаются у пациентов с интеллектуальной недостаточностью и сочетаются с другими типами приступов (генерализованные тонико-клонические приступы (ГТКП), миоклонические, тонические и атонические) [121]. Приступный ЭЭГ-паттерн атипичного абсанса характеризуется генерализованной медленной (<2,5 Гц) спайк-волновой активностью; при этом разряд не такой регулярный и мономорфный, как при типичном абсансе. Особые сложности диагностики атипичных абсансов имеют место у пациентов с фоновой медленной пик-волновой активностью. В этих случаях нужно обратить внимание на такие симптомы, как увеличение слюноотечения, вегетативные симптомы, негрубые изменения мышечного тонуса, негрубый миоклонус в лице. Для констатации приступа необходимо тщательное тестирование нарушения сознания [121]. Возможны следующие варианты межприступной ЭЭГ при атипичном абсансе: 1) замедление и дезорганизация биоэлектрической активности; 2) пробеги медленноволновой генерализованной пик-волновой активности; 3) мультифокальные разряды и разряды генерализованной быстрой пароксизмальной активности (generalised paroxysmal fast activity, GPFA) [67]. Эпилептические синдромы, проявляющиеся атипичными абсансами, включают: 1) синдром Леннокса–Гастро (СЛГ); 2) синдром Драве; 3) ЭМАП; 4) несиндромные генетические эпилепсии; 5) эпилептическую энцефалопатию (ЭЭ) и энцефалопатию развития и эпилептическую со спайк-волновой активацией во сне (ЭРЭ-СВАС) [121].

Миоклонические абсансы являются основным типом приступов при эпилепсии с миоклоническими абсансами; характеризуются ритмичным миоклонусом плечевого пояса и рук с тоническим их отведением, что приводит к поднятию рук во время приступа; миоклонус, как правило, билатеральный, но может быть асимметричным и унилатеральным; может отмечаться периоральный миоклонус или ритмичный миоклонус головы и ног; уровень сознания варьирует от сохранного до полной потери; приступы имеют длительность 10–60 с и возникают ежедневно [121]. Приступный паттерн миоклонического абсанса аналогичен паттерну типичного абсанса; характеризуется генерализованной регулярной спайк-волновой активностью; при использовании миографических электродов миоклонус совпадает со спайк-волной; часто провоцируется ГВ, реже – фотостимуляцией (14 %) [121].

Доклад иллюстрирован клиническими примерами.

Патофизиология абсансов. Подходы к терапии

Следующий доклад, посвященный вопросам патофизиологии и терапии абсансов, представила заведующая кафедрой неврологии ФГБОУ «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», д.м.н., профессор Наталия Александровна Ермоленко.

Существует 2 теории: центростремительного и кортикорегикулярного происхождения абсансов. В поддержку центростремительной теории свидетельствуют данные исследований Н.Н. Jasper и J. Droogleever-Fortuyn (1947) (при стимуляции электрическим током таламусов кошки на ЭЭГ был зарегистрирован билатерально-синхронизированный 3 Гц спайк-волновой разряд) и D.A. Williams (1953) (при стимуляции таламуса глубинными электродами у ребенка с абсансами на ЭЭГ был зарегистрирован спайк-волновой 3 Гц разряд).

В пользу кортикорегикулярной теории свидетельствуют исследования 1968–1977 гг.: T.V. Marcus и соавт. показали, что билатеральная аппликация конвульсанта на лобную кору у кошек и обезьян вызывает спайк-волновую активность с частотой 3 Гц; P. Gloog и соавт. с использованием «кошачьей пенициллиновой модели» вызвали 3 Гц спайк-волновой разряд на ЭЭГ при стимуляции пенициллином коры головного мозга кошек [121]. В 1986 г. В.А. Карлов и Б.С. Овнатанов представили гипотезу о медиобазальном источнике возникновения абсансной активности с моментальной генерализацией (из 196 пациентов с парциальной эпилепсией у 35 зарегистрированы корреляты абсансов на ЭЭГ) [7]. Также в пользу данной теории говорят результаты кортикографического исследования пациентов с парасагиттальными опухолями, проведенного Н.Н. Jasper и соавт. в 1992 г. [121]. В соответствии с ги-

потезой проф. В.А. Карлова (1986) о медиобазальном источнике возникновения абсансной активности с моментальной генерализацией: «...Источником спайковой активности при абсансе всегда является кора... Образуется особый тип генерализованной эпилептической системы, где механизм иктальной таламокортикальной реверберации включает орбитофронтальную и медиальную лобную кору. Это позволяет реализовать ингибирование спайка медленной активностью и формировать спайк-волновой паттерн 3–6 Гц». В рамках таламокортикального взаимодействия, по существующим представлениям, медленно инактивирующиеся низковольтажные кальциевые каналы (Т-типа) ГАМК-В-ингибиторных нейронов ретикулярного ядра таламуса играют ключевую роль в генерации быстрой активности, генерируют осцилляторные ритмичные периодические паттерны – вспышки сонных веретен (фазическая активность во время сна и тоническая активность спайк–волна в бодрствовании); патологический осцилляторный ритм может быть обусловлен патологией каналов Т-типа, повышением ГАМК-В-активности [53, 121].

По данным V. Crunelli и соавт. (2002), в поддержании спайк-волнового ритма важную роль играет ГАМК-В-механизм. Спайк отражает суммированный возбуждающий постсинаптический потенциал; во время спайка зарегистрировано повышение разрядов нейронов таламуса и неокортекса. Медленная волна, следующая за спайком, отражает ингибиторный постсинаптический потенциал, связанный с гиперполяризацией; во время волны разрядная активность уменьшается до нуля. Реактивация мембраны требует относительно длительной гиперполяризации, которой способствуют рецепторы ГАМК/ГАМК-В. Вызванная, длительно существующая гиперполяризация возбуждает кальциевые Т-каналы, запускающие залповую активность таламических нейронов, и вызывает генерацию билатеральных синхронных спайк-волновых разрядов. Аномальные колебательные ритмы могут быть вызваны патологией кальциевых каналов Т-типа или повышенной активностью ГАМК-В. Таким образом, ГАМК-В-ингибция усиливается при абсансах. В связи с этим антиэпилептические препараты (АЭП), которые стимулируют ГАМК-В-ингибцию, потенцируют возникновение абсансов; к ним относятся вигабатрин, тиагабин и габапентин [53, 121].

Предполагается, что абсансные приступы имеют генетическую этиологию. При всех генерализованных эпилепсиях прослеживается генетический компонент. Первый вклад в концепцию генетических эпилепсий внес W. Lennox в 1951 г.: он сообщил, что у монозиготных близнецов в 66 % случаев верифицирован 3 Гц спайк-волновой ЭЭГ-паттерн [77]. Конкордантность у мо-

нозиготных близнецов составляет 74 %, при 100 % конкордантности в возрасте пика экспрессии фенотипической манифестации [94, 122]. Примерно у 15–40 % пациентов встречается эпилепсия в семейном анамнезе [94]. Выявить тип наследования не представляется возможным. У членов одной семьи могут встречаться различные формы идиопатической или генетической эпилепсии (ДАЭ, фебрильные судороги, ГЭФС+) [69]. С другой стороны, при одних и тех же синдромах были обнаружены мутации в различных генах [69]. Геномные исследования показали, что при типичных абсансах возможно многофакторное наследование. Причиной абсансов могут стать мутации в генах, которые вызывают патологическую таламическую гипервозбудимость, в том числе патологические варианты генов вольтажзависимых Т-типа кальциевых каналов (*CACNA1H*, *CACNG3*), или обуславливают специфические изменения в фазической и тонической ГАМК-А- и ГАМК-В-активности (*GABRA1*, *GABRB1*, *GABRB2*, *GABRB3*, *GABRG2*, *GABRD*); мутации в генах глутаматных рецепторов (*GRM4*), μ -опиоидных рецепторов (*OPRM1*), в генах транспортера дофамина *SLC6A3/DAT1*, а также варианты числа копий (copy number variation, CNV): 15q11.2, 15q13.3, 16p13.11 [2, 38, 57].

Подходы к терапии абсансов на основе патогенеза приступов и механизма действия АЭП. На основе представлений об этиопатогенезе абсансов можно объяснить эффективность при этом типе приступов АЭП, исходя из механизма их действия. К эффективным антиабсансным препаратам относятся АЭП, блокирующие кальциевые каналы Т-типа: этосуксимид, вальпроат, ламотриджин [38, 57].

ГАМК-А-агонисты (бензодиазепины), обладающие ГАМКергической активностью в ингибиторных нейронах, могут подавлять абсансные приступы [57]. С другой стороны, противопоказаны при абсансах препараты, усиливающие ГАМК-В-активность (вигабатрин, тиагабин, габапентин), и блокаторы натриевых каналов (карбамазепин, фенитоин, окскарбазепин) – они могут провоцировать абсансы [94].

По данным G. Sorrola и соавт. (2004), доказана эффективность ламотриджина в качестве препарата 1-й линии при ДАЭ. Ламотриджин был эффективен при ДАЭ у 100 % пациентов с впервые выявленной эпилепсией; при этом ремиссия была достигнута у 55 % пациентов, урежение приступов >75 % – у 20 %, >50 % – у 25 %. Отмечена хорошая переносимость ламотриджина в данном исследовании: у 85 % пациентов побочные эффекты (ПЭ) отсутствовали, у 15 % – носили умеренный и кратковременный характер. Авторы сделали вывод о том, что ламотриджин в монотерапии эффективен в лечении ДАЭ в отношении как приступов абсансов, так и эпилептиформной активности на ЭЭГ.

H. Hwang и соавт. (2012) оценивали эффективность и переносимость длительной терапии этосуксимидом, вальпроатом и ламотриджином в монотерапии у 128 детей с недавно диагностированной ДАЭ и доказали равноценную эффективность 3 препаратов. При этом эффективность терапии значимо не различалась в 3 группах, но были выявлены преимущества ламотриджина по переносимости у детей (у 86 % пациентов ПЭ при приеме ламотриджина отсутствовали).

Безусловно, очень важным аспектом переносимости является отсутствие негативного влияния АЭП на когнитивные функции детей. Применение этосуксимида ассоциировалось со снижением времени реакции, но не оказывало влияния на интеллект, поддержание внимания, вербальную память [64]. Вальпроат оказывал большее влияние на дефицит внимания по сравнению с этосуксимидом и ламотриджином [34, 52]. В предыдущих обзорах работ был сделан вывод о том, что ламотриджин не вызывает нарушения когнитивных функций, может несколько уменьшать дефицит внимания [25] (G. Baker, 2001). В исследовании E.L.A. Fonseca Wald и соавт. (2019) улучшение поддержания внимания у детей было достигнуто, если ламотриджин назначался сразу, в качестве препарата 1-й линии [47].

В соответствии с рекомендациями Национального института здоровья и качества клинической помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) при абсансах (в сочетании с другими видами приступов) к препаратам 1-й линии относятся вальпроат натрия (противопоказан у девочек после 10 лет и у девушек с репродуктивным потенциалом и возможным приемом во время беременности), ламотриджин, леветирацетам (применяется off-label в монотерапии). К препаратам 2-й линии относятся вальпроат натрия (кроме девочек старше 10 лет) и ламотриджин. В качестве дополнительного препарата могут применяться этосуксимид, ламотриджин, вальпроат натрия. К препаратам 3-й линии относятся клобазам, клоназепам, леветирацетам, топирамат, зонисамид. Не рекомендованы для применения у пациентов с абсансами карбамазепин, габапентин, окскарбазепин, фенитоин, прегабалин, тиагабин или вигабатрин.

В соответствии с рекомендациями Итальянской противоэпилептической лиги (Italian League Against Epilepsy, LICE) 2021 по лечению ДАЭ у девочек и женщин детородного возраста при изолированных абсансах рекомендовано применение этосуксимида; при неэффективности этосуксимида или присоединении ГТКП рекомендован ламотриджин. Альтернативными препаратами могут быть клобазам, клоназепам, леветирацетам, топирамат, зонисамид. Только в случае множественных неудач лечения возможно рассмотреть вопрос о применении вальпроата [83].

Сейзар (ламотриджин) имеет множественный, многокомпонентный механизм действия, включающий блокаду натриевых каналов [33], блокаду вольтажзависимых Т-типа кальциевых каналов [54, 55]; препарат увеличивает количество тормозного нейротрансмиттера ГАМК (при длительном приеме ламотриджина количество ГАМК увеличивается на 25 %) [132], а также ограничивает выброс возбуждающих аминокислот: глутамата и аспартата [54, 55].

По мнению В.А. Карлова, «наши данные позволяют квалифицировать ламотриджин как АЭП, отвечающий требованию «широта действия—мишень». Мишенью являются абсансы и их корреляты в ЭЭГ, где он может быть применен с 3 лет».

В соответствии с инструкцией по применению Сейзар показан к применению в моно- и комбинированной терапии эпилепсии (парциальная и генерализованная, включая СЛГ) у взрослых и детей старше 12 лет; при комбинированной терапии эпилепсии у детей 3–12 лет; при монотерапии типичных абсансов у детей 3–12 лет; при эпилептических приступах любого типа, резистентных к другим АЭП.

В докладе также рассматривались вопросы биоэквивалентности и взаимозаменяемости АЭП. Врачу крайне важно информировать своих пациентов о возможной замене препарата в аптеке и о возможных нежелательных явлениях (НЯ), связанных с применением аналогов АЭП. Биоэквивалентность ламотриджина и Сейзара была доказана в исследовании с участием 24 взрослых мужчин (30,958 ± 8,426 года), проводимом на базе кафедры доклинической и клинической фармакологии и токсикологии лечебного факультета Университета св. Кирилла и Мефодия (Скопье, Северная Македония). Здоровые добровольцы получали препарат однократно натощак в дозе 200 мг; всего было взято 916 проб.

Сейзар сертифицирован согласно российским требованиям надлежащей производственной практики.

Заключение. Абсансы – генерализованный тип приступов, в реализации которых играет роль кортикоталамо-кортикальная нейрональная сеть.

В лечении абсансных приступов наиболее высокую эффективность продемонстрировали препараты, модулирующие работу медленно инактивируемых кальциевых каналов: этосуксимид, ламотриджин и вальпроат.

Начало лечения с этосуксимида целесообразно только при изолированных абсансах, но при сочетании абсансов с генерализованными судорожными приступами (ГСП) этосуксимид не должен быть препаратом выбора.

Сейзар можно рассматривать как препарат стартовой монотерапии абсансов при различных эпилептических синдромах у детей с 3 лет.

Доклад иллюстрирован клиническими примерами.

Идиопатические генерализованные эпилепсии с абсансами

Надежда Юрьевна Королева, руководитель Центра эпилептологии, сомнологии и видеоэлектроэнцефалографического мониторинга Медицинского института Березина Сергея (МИБС), невролог-эпилептолог, сомнолог (Санкт-Петербург).

Классификация. Абсансы встречаются при следующих формах эпилепсии и эпилептических синдромах: типичные абсансы – при ДАЭ, ЮАЭ, ЮМЭ, абсансной эпилепсии раннего детского возраста, статусе абсансов, эпилепсии с фантомными абсансами (ФА); атипичные абсансы – при фокальных эпилепсиях, ГЭФС+, синдроме Драве, СЛГ, ЭМАП (синдром Дозе); миоклонические абсансы – при эпилепсии с миоклоническими абсансами; абсансы с МВ – при эпилепсии с МВ с абсансами (синдром Дживонса) [6, 73, 74]. В соответствии с классификацией эпилептических приступов ILAE 2017 абсансы относятся к приступам с генерализованным началом, немоторным и делятся на типичные, атипичные, миоклонические и абсансы с МВ [46].

История изучения. Первое описание абсансного типа приступов представил S.A. Tissot в 1770 г.: «Мгновенное выключение сознания и прекращение речи в сочетании с легким движением глаз». В 1824 г. L.F. Calmeil ввел понятие эпилептического абсанса – «наступающие у больных эпилепсией кратковременные эпизоды потери сознания» [30]. В 1935 г. F. Gibbs и соавт. описали характерный для абсанса ЭЭГ-паттерн в виде возникающей на нормальном фоне характерной генерализованной синхронной и симметричной пиково-волновой активности частотой 3 Гц [50].

Определение. Абсанс, по определению ILAE (2019), представляет собой генерализованный тип приступа с внезапным началом и завершением нарушения осознанности, при этом степень нарушения осознанности может варьировать (в зависимости от специфического синдрома), а также сознание может частично сохраняться (что чаще встречается у подростков).

Несмотря на то что абсансы, в том числе и типичные, относятся к разделу приступов без двигательных проявлений (немоторные), по нашему наблюдению, они имеют много двигательных проявлений, особенно при детских абсансных формах. В том числе возможны клонии век, головы, бровей, подбородка, периоральные или в других частях лица, особенно при частоте 3 Гц. Редко может встречаться миоклонус конечностей. Оральные автоматизмы и автоматизмы в руках встречаются часто, также могут наблюдаться особенности поведения, которые отмечались до начала приступов [121].

Детская абсансная эпилепсия. На долю ДАЭ приходится от 2 до 8 % случаев детской эпилепсии. Дебют

приступов – в возрасте от 4 до 8 лет. Существует генетическая предрасположенность к развитию ДАЭ: в 1/3 семей пациентов с ДАЭ есть родственники с абсансами или генерализованными приступами. У братьев и сестер детей с ДАЭ риск эпилепсии составляет 10 %. Нейровизуализация (компьютерная, магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ)) не выявляет нарушений. Развитие детей соответствует норме, однако при частых приступах могут быть трудности с обучением. Проблемы с вниманием, концентрацией и памятью достаточно характерны (однако их связь с синдромом ДАЭ имеет спорный характер). Когнитивные нарушения не зависят от наличия или отсутствия абсансов, характера ЭЭГ и длительности терапии. Существует мнение о возможности других механизмов, которые могут отвечать за развитие когнитивных нарушений у детей с абсансами [121].

Аура и постприступная спутанность не характерны для ДАЭ, и их наличие обычно указывает на сложные фокальные приступы, в отличие от автоматизмов, которые часто встречаются при этой форме. Автоматизмы в структуре абсанса наблюдаются у 1/3 пациентов (37 %). Выделяются автоматизмы с продолжением действия: дети продолжают делать во время приступа то, чем были заняты до него, но обычно в более замедленном темпе (ходят, едят, переставляют предметы и т.д.). Во время абсанса могут возникать следующие виды автоматизмов: автоматизмы жестов (потирание рук, поглаживание своего тела, одежды, срывание электродов во время записи видео-ЭЭГ-мониторинга); фарингооральные (глотание, причмокивание, облизывание, вытягивание губ трубочкой); речевые (бормотание, произнесение отдельных слов и звуков). Автоматизмы чаще проявляются в конце приступа, и чем длиннее приступ, тем больше шансов развития автоматизмов [15, 26, 121]. В 7 % случаев ДАЭ развивается статус абсансов – «пик-волновой ступор», проявляющийся резким учащением приступов, следующих один за другим. При статусе абсансов наблюдаются слюнотечение, амимия; ребенок заторможен; могут наблюдаться подергивания мышц лица и верхнего плечевого пояса. Сознание флуктуирует. Такие состояния могут длиться от нескольких часов до нескольких суток. Чаще начало статуса приурочено к утреннему времени. Статусы абсансов может провоцировать неадекватная терапия [15, 26, 121]. Еще одной особенностью клинической картины ДАЭ является сочетание абсансов с ГСП и трансформация в подростковые формы. Абсансы в большинстве случаев являются первым видом приступов у больных ДАЭ. Однако у 4 % пациентов ГСП могут опережать развитие абсансов на несколько месяцев или лет. Также возможно появление судорожных приступов в процессе развития заболевания. ГТКП наблюдаются у 1/3 больных ДАЭ; чаще они присоединяются в первые 3 года забо-

левания; преобладают редкие генерализованные тонико-клонические судорожные приступы. Частые ГТКП (чаще 1 раза в месяц) не характерны для ДАЭ и встречаются лишь в 3 % случаев. Приуроченность ГТКП к периоду пробуждения отмечается в 13 % случаев ДАЭ. Исходом ДАЭ может быть полное прекращение проявлений заболевания в подростковом возрасте или возрастная трансформация ДАЭ в ЮАЭ или ЮМЭ с присоединением или персистенцией ранее возникших ГТКП [15, 26, 121].

Терапия ДАЭ. Основная проблема выбора АЭП при терапии ДАЭ – дилемма между эффективностью препарата в отношении абсансов, ПЭ препарата и риском возникновения судорожных приступов. По данным С.Р. Panayiotopoulos (2007, 2010), к АЭП с доказанной эффективностью в отношении абсансов относятся вальпроат, этосуксимид, ламотриджин и клоназепам, а зонисамид, топирамат, клобазам и левитирацетам – к препаратам с сомнительной эффективностью [89, 93]. У 2/3 детей с ДАЭ достигается хороший ответ на терапию, и к подростковому возрасту приступы прекращаются, однако у 10–15 % пациентов присоединяются ГТКП и миоклонические приступы. Препараты 1-й линии (наиболее эффективные противосудорожные препараты) включают этосуксимид, вальпроат и ламотриджин. В большинстве случаев они обеспечивают эффективный контроль над приступами. Однако вальпроаты могут вызывать проблемы с концентрацией внимания; этосуксимид не защищает от присоединения ГСП. С другой стороны, ламотриджин, несколько уступая по эффективности вальпроатам, имеет значительно меньше ПЭ. Препараты 2-й линии: топирамат, зонисамид, левитирацетам, клобазам, стирипентол; также возможно применение кетогенной диеты (КД) [121].

Юношеская абсансная эпилепсия. Ключевым признаком являются характерные изменения ЭЭГ – генерализованные спайк-волны с частотой 3–4 Гц.

Доля ЮАЭ среди всех эпилепсий составляет 1–2 %. Дебют приступов характерен в возрасте от 10 до 16 лет. Предполагается генетическая причина заболевания. Методы нейровизуализации не выявляют нарушений. Для ЮАЭ характерна большая длительность абсансов, чем при ДАЭ. Часто встречается начало заболевания с ГСП (в 41 % случаев). Фебрильные приступы предшествуют началу ЮАЭ у 12 % пациентов. ГТКП при ЮАЭ сопровождаются напряжением и подергиваниями всего тела, возникают при пробуждении, длятся от нескольких секунд до нескольких минут. Развитие пациентов соответствует норме. У каждого 3-го больного встречаются проблемы с вниманием, концентрацией и памятью, при высокой эффективности лечения в ряде случаев эти нарушения могут уменьшаться.

Терапия ЮАЭ соответствует таковой при ДАЭ, однако применение этосуксимида в монотерапии нецелесообразно в связи с его неэффективностью при ГТКП [121].

Юношеская миоклоническая эпилепсия. Типичная ЭЭГ при синдроме ЮМЭ отличается генерализованными полиспайками и волнами частотой 3–6 Гц. ЮМЭ – генетически обусловленный синдром. Однако у большинства пациентов с ЮМЭ не обнаруживаются аномальные специфические гены, связанные с эпилепсией. В половине семей, в которых есть пациенты с ЮМЭ, сообщалось об эпилептических приступах у родственников. Тип наследования сложный. МРТ обычно не выявляет отклонений и не показана. Миоклонические приступы являются наиболее распространенным типом приступов и возникают у всех пациентов с ЮМЭ. Приступы этого типа обычно возникают в течение 1–2 ч после пробуждения утром или после дневного сна (эпилепсия пробуждения), проявляются в виде резких и нерегулярных движений обеих рук. Иногда движения возникают только в пальцах, в связи с чем человек выглядит неуклюжим или склонным ронять вещи (предметы выпадают из рук). Примерно у 20 % пациентов миоклонические приступы возникают преимущественно на одной стороне тела, могут провоцироваться недосыпанием или мигающим светом. Часто встречаются изолированные мышечные судороги, которые возникают при засыпании. Они не являются истинными приступами.

Другие типы приступов при ЮМЭ включают ГТКП, которые наблюдаются почти у всех пациентов с ЮМЭ. Обычно они начинаются через несколько месяцев после начала миоклонических приступов. ГТКП также возникают по утрам, перед развитием тонико-клонических судорог может возникнуть серия миоклонических подергиваний. Абсансные приступы встречаются менее чем у половины пациентов с ЮМЭ; часто они очень короткие (длятся <10 с) и возникают не каждый день. При абсансных приступах при ЮМЭ возможно не столь выраженное нарушение сознания, как при абсансных приступах у пациентов с ДАЭ или ЮАЭ [124].

Терапия ЮМЭ. Терапия ЮМЭ, как правило, пожизненная (в 90 % достигается свобода от приступов). Пациентам с ЮМЭ очень важно избегать недосыпания, так как дефицит сна нередко провоцирует приступы; достаточно отдыхать и снижать уровень стресса с целью снижения вероятности развития приступов. Настоятельно рекомендуется избегать употребления алкоголя.

Препараты, назначения которых следует избегать при миоклонических приступах и абсансах: вигабатрин, тиагабин, габапентин, прегабалин, фенитоин, окскарбазепин и карбамазепин.

Вальпроаты высокоэффективны при ЮМЭ, однако они более не являются препаратами первого выбора для фертильных мужчин и женщин детородного возраста.

Ламотриджин широко применяется при ЮМЭ. Он эффективен при генерализованных судорогах и абсансах и только в редких случаях может ухудшать миоклонические приступы. Другие препараты, которые могут применяться в лечении ЮМЭ: сультам, левитирацетам, зонисамид, топирамат, клоназепам (в малых дозах) [27, 124].

Проблемы, связанные с применением вальпроатов у женщин. У детей, рожденных от женщин, получавших вальпроат во время беременности, в 40 % случаев выявляются серьезные нарушения развития, у 10 % – пороки развития плода; кроме того, у них в 5 раз выше риск развития детского аутизма.

По рекомендациям Агентства по контролю над качеством лекарств и медицинских препаратов Великобритании (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA), «вальпроаты не следует назначать беременным, женщинам или девушкам, способным к деторождению, если они не получают высокоэффективные средства контрацепции (внутриматочная спираль или имплантат). Ежегодно каждая женщина, принимающая вальпроат, должна подписывать форму подтверждения риска (информированного согласия) вместе со своим лечащим врачом» [65].

Проблемы, связанные с применением вальпроатов у мужчин. В настоящее время появились данные о том, что вальпроат может оказывать негативное влияние на репродуктивные функции не только женщин, но и пациентов мужского пола. В апреле 2024 г. на сайте Росздравнадзора было опубликовано информационное письмо. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения доводит до сведения специалистов системы здравоохранения новые данные по безопасности лекарственных препаратов с вальпроевой кислотой. В связи с полученными новыми данными о потенциальном риске нарушения развития детей, рожденных от отцов, получавших вальпроат во время беременности, врач, назначающий вальпроаты пациентам мужского пола, должен: 1) проинформировать пациента о риске нарушений нервно-психического развития у детей и обсудить с пациентом альтернативные варианты лечения; 2) не реже 1 раза в год обсуждать необходимость применения эффективных методов контрацепции при применении вальпроатов и в течение 3 мес после их отмены; 3) проводить по крайней мере ежегодно оценку схемы лечения специалистом, имеющим опыт лечения эпилепсии или биполярных расстройств; 4) ежегодно заполнять форму информированного согласия о рисках (Annual Risk Acknowledgement Form, ARAF); 5) предоставить

пациентам новую брошюру с данной информацией. Пациент не должен сдавать сперму во время лечения вальпроатом и 3 мес после прекращения; если мужчина планирует зачать ребенка, следует проконсультироваться с врачом, чтобы обсудить альтернативные варианты лечения еще до момента прекращения контрацепции; мужчина и его партнерша должны проконсультироваться с лечащим врачом в случае беременности, если партнер принимал вальпроаты за 3 мес до зачатия.

По требованию MHRA, с 22 января 2024 г. в Великобритании «вальпроат нельзя назначать вновь выявленным пациентам, мужчинам или женщинам, моложе 55 лет, за исключением случаев, когда два специалиста независимо друг от друга рассмотрят и задокументируют, что другого эффективного или переносимого лечения не существует, или есть веские причины, по которым репродуктивные риски не учитываются».

Топирамат также повышает риск пороков развития плода при приеме препарата женщиной во время беременности.

Когнитивные и поведенческие нарушения, связанные с АЭП. Также важной проблемой является риск развития когнитивных и речевых нарушений при приеме АЭП, включая топирамат. По данным рандомизированного клинического исследования с участием 120 пациентов с возрастзависимой фокальной эпилепсией детского возраста [58] было выявлено, что при приеме топирамата у детей ухудшается способность решать языковые задачи (итоговый речевой тест TOPS). Возможны следующие когнитивные и речевые нарушения при приеме топирамата:

- когнитивные нарушения: затруднения в запоминании, концентрации внимания и других умственных операциях;
- нарушение памяти, затрудненный поиск нужных слов и общее замедление скорости когнитивной обработки;
- речевые нарушения: неспособность эффективно общаться, включая проблемы с подбором слов, структурой предложений и общей беглостью речи;
- проблемы с вниманием: неспособность концентрироваться, рассеянность или трудности при решении нескольких задач одновременно.

Проблемы с концентрацией внимания могут затруднить выполнение рутинных дел по дому или помешать пациенту добиться успеха в учебе или на работе [117].

C.С. Hansen и соавт. (2018) акцентируют внимание на агрессивном поведении, являющемся частым или очень частым ПЭ таких АЭП, как леветирацетам, пе-

рампанел и топирамат [59]. Как указывается в инструкциях по применению данных АЭП, леветирацетам часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) вызывает депрессию, враждебность/агрессию, беспокойство, бессонницу, нервозность/раздражительность; чаще у детей и подростков встречаются возбуждение (3,4 %), перепады настроения (2,1 %), аффекты (1,7 %), агрессия (8,2 %), поведенческие нарушения (5,6 %). Перампанел часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) вызывает агрессию, гнев, тревогу, замешательство, раздражительность; при этом агрессия чаще встречается у подростков. Топирамат очень часто ($\geq 1/10$) вызывает депрессию, часто – раздражительность, брадифрению, бессонницу, нарушения речи, тревогу, спутанность сознания, дезориентацию, агрессию, изменение настроения, возбуждение, гнев, нарушение поведения. Раздражительность и языковые нарушения наиболее распространены (> 5 %); у детей чаще (более чем в 2 раза) встречаются суицидальные мысли, поведенческие нарушения, агрессия.

М.Н. Rogwal и соавт. (2024) представили анализ частоты отчетов о «суицидальном и самоповреждающем поведении», зарегистрированных в период с 2004 по 2020 г. при применении 25 АЭП (бриварацетам, каннабидиол*, карбамазепин, клобазам, клоназепам, диазепам, эсликарбазепин, фелбамат*, габапентин, лакосамид, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, перампанел, фенобарбитал, фенитоин, прегабалин, примидон, руфинамид, стирипентол, тиагабин, топирамат, вальпроат, вигабатрин, зонисамид). Значительный относительный коэффициент риска (> 1 , $p < 0,05$) зарегистрирован при применении следующих АЭП: диазепам, прегабалин, бриварацетам, габапентин, клоназепам, зонисамид, лакосамид и леветирацетам [97].

У детей с энцефалопатией развития и эпилептической (ЭРЭ) леветирацетам, перампанел, бриварацетам, топирамат, зонисамид могут вызывать психические и поведенческие нарушения (агрессия, враждебность, раздражительность), а топирамат и зонисамид – речевые и когнитивные нарушения [113]. У взрослых, по данным С. Dusanter и соавт. (2023), общее негативное влияние на когнитивные функции могут оказывать топирамат и вальпроат; карбамазепин и зонисамид могут негативно влиять на вербальную память и речевые навыки, окскарбазепин и лакосамид – вызывать нарушение зрительного восприятия [44].

Сейзар не оказывает негативного влияния на когнитивные функции, аффективную сферу и поведение и в связи с этим представляет собой оптимальный вариант стартового препарата. Однако существуют терапевтические ситуации, когда попытки отменить вальпроат

* Препарат не зарегистрирован в РФ.

вызывают выраженное ухудшение. И в этих случаях, в том числе и у женщин детородного возраста, альтернативным решением может быть снижение дозы вальпроата с добавлением ламотриджина [116].

Применение Сейзара в лечении ДАЭ, ЮАЭ и ЮМЭ.

Сейзар может быть назначен в монотерапии типичных абсансов у детей с 3 лет. Средняя терапевтическая доза Сейзара составляет 3–10 мг/кг/сут у детей (100–400 мг/сут у взрослых). Важно отметить возможность однократного приема в сутки. Необходимо медленно титровать Сейзар, что позволяет улучшить переносимость терапии и избежать возникновения аллергических реакций. В соответствии с инструкцией по применению Сейзара у детей с 12 лет и взрослых рекомендуется начинать лечение с 25 мг/сут, а у детей младшего возраста – с 0,15 мг/кг/сут (при сопутствующем приеме вальпроата), 0,3 мг/кг/сут (без сопутствующих АЭП, оказывающих влияние на ферменты печени) и 0,6 мг/кг/сут (при сочетании с индукторами ферментов печени). Начальную дозу рекомендуется принимать в течение 2 нед с дальнейшим повышением на 12,5–25,0 мг с интервалом в 1–2 нед. Терапевтическая концентрация препарата в крови составляет 4–10 мкг/мл [63].

Сейзар (ламотриджин) – лучший АЭП в стартовой терапии абсансов у детей с первым уровнем доказательности, по мнению исследователей [36, 48].

Заключение. Клиническая картина ДАЭ, ЮАЭ и ЮМЭ имеет высокий уровень вариабельности, который создает сложности в диагностике, несмотря на хорошую представленность данной темы в литературе.

Противосудорожные свойства ламотриджина и вальпроатов сопоставимы или равны (в зависимости от приступов разного типа), при этом ламотриджин имеет значительно меньше ПЭ по сравнению с вальпроевой кислотой, а также, в отличие от этосуксимида, хороший профиль эффективности в отношении ГСП. Поэтому возникает дилемма балансировки между эффективностью в отношении приступов, ПЭ и риском аггравации приступов.

Переносимость в сочетании с эффективностью и благоприятным влиянием Сейзара на настроение, когнитивные функции и качество жизни делает данный препарат особенно перспективным в применении у детей и подростков.

Доклад иллюстрирован клиническими примерами.

Особенности терапии абсансной эпилепсии в подростковом возрасте

Сергей Георгиевич Бурд, д.м.н., профессор, руководитель отдела эпилепсии и пароксизмальных состояний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, профессор кафедры неврологии, нейрохи-

рургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва).

Эпилепсия является наиболее часто встречающимся неврологическим расстройством в подростковом возрасте с распространенностью примерно 1 случай на 1000 детей в возрасте 14–16 лет (R.E. Appleton и соавт., 1997; D. Chadwick, 1996).

Подростковый возраст – переход от детства к взрослому состоянию; это особый период, когда многие молодые люди становятся более независимыми и хотят сделать собственный выбор в своей жизни; подростки меняют стиль и образ жизни (больше могут доверять сверстникам, чем родителям); меняются увлечения (дискотеки, видеоигры, алкоголь, сексуальные отношения и т.д.).

Распространенность разных типов эпилептических приступов значительно отличается у детей и взрослых (Ю.Б. Белоусов и соавт., 2004; Н.А. Шнайдер и соавт., 2012; L. Forsgren и соавт., 2005). Доля различных типов эпилептических приступов у детей: первично-генерализованные тонико-клонические, тонические, клонические – 40 %, миоклонические – 4 %, абсансы – 5 %, парциальные с вторичной генерализацией или без нее – 50 %, недифференцированные – 1 %. Доля различных типов эпилептических приступов у взрослых: первично-генерализованные тонико-клонические, тонические, клонические – 30 %, миоклонические – 1 %, абсансы – 1 %, парциальные с вторичной генерализацией или без нее – 70 %, недифференцированные – 6 % (Ю.Б. Белоусов и соавт., 2004; Н.А. Шнайдер и соавт., 2012; L. Forsgren и соавт., 2005).

Важность правильной диагностики эпилепсии в подростковом возрасте очевидна, так как правильное установление диагноза эпилепсии определяет прогноз, а следовательно, и перспективы и ограничения, в том числе в отношении обучения, выбора профессии и т.д. При необходимости целесообразен пересмотр диагноза, что позволит подтвердить или опровергнуть эпилепсию и обеспечить оптимальную терапию. Правильное установление формы эпилепсии важно для определения долгосрочного прогноза и выбора наиболее подходящих АЭП.

Особые проблемы лечения эпилепсии у подростков включают вопросы независимости и самостоятельности в принятии решений в отношении лечения эпилепсии, а также образа жизни в целом.

Важные вопросы, особенно актуальные в подростковом возрасте, включают получение образования (специальное, высшее), организацию досуга, негативное влияние при эпилепсии нарушения режима сна, приема алкоголя; отношения подростка с семьей и друзьями; вопросы планирования беременности (включая

влияние АЭП на плод); выбор методов контрацепции и потенциальное взаимодействие между АЭП и оральными контрацептивными средствами; риск передачи эпилепсии своим детям. Важно обсуждать с пациентом-подростком необходимость регулярного наблюдения у врача, в том числе в тех ситуациях, когда справиться с эпилепсией трудно, особенно если приступы частые или возникают ПЭ АЭП.

Нарушения приверженности лечению нередко встречаются у подростков. Большинство подростков уверены в наличии у них адекватных знаний о том, как принимать назначенные им препараты; при этом 35–55 % из них нарушают режим приема АЭП. Основные причины этого – забывчивость, отсутствие препарата под рукой, ПЭ и «социальные причины» (M. Asato и соавт., 2009).

Подростковый период – важное время для установления правильного диагноза, проведения дифференциальной диагностики (дифференцирования эпилепсии от других пароксизмальных, но не эпилептических расстройств/состояний). Основные состояния, требующие дифференциальной диагностики с эпилепсией, в подростковом возрасте: вазовагальные синкопе, мигрень с аурой («классическая» мигрень), неэпилептические (псевдоэпилептические) состояния, употребление психоактивных веществ (G.A. Ricourte и соавт., 1992).

Подростков с эпилепсией можно разделить на 2 группы: 1) с началом приступов в детском возрасте (диагноз уже установлен; терапия подобрана или не подобрана – приступы продолжаются); 2) с началом приступов в подростковом возрасте.

Факторы, которые необходимо учитывать при назначении АЭП в подростковом возрасте (P. Camfield, 2017):

- перестройка в структуре мозга: синаптический прунинг, повышение миелинизации и аксонального диаметра;
- нейроэндокринные изменения;
- начало половой жизни;
- психологическое развитие подростка с эволюцией от раннего подросткового возраста к взрослой фазе (18–21 год), характеризующейся формированием взрослого логического мышления;
- физиологические перестройки (рост трубчатых костей и т.д.).

Принципы лечения абсансных эпилепсий в подростковом возрасте. По данным К.А. Myers (2022), в лечении генетических генерализованных эпилепсий (ГГЭ) часто применяются вальпроат (до 60 мг/кг/сут), этосуксимид (начальная доза – 250 мг/сут у детей до 6 лет, 500 мг/сут у детей старше 6 лет, максимально до 1500 мг/сут); ламотриджин (100–400 мг/сут); леветирацетам (максимальная доза – 3000 мг/сут); клобазам (для пациентов

с массой тела <30 кг начальная доза составляет 5 мг/сут, повышение дозы по 5 мг/нед, максимальная доза – 30 мг/сут; при массе тела >30 кг начальная доза составляет 10 мг/сут, повышение дозы по 10 мг/нед, максимальная доза – 40 мг/сут) [85].

При ГГЭ не рекомендовано применение следующих АЭП: карбамазепин, габапентин, фенитоин, прегабалин, вигабатрин.

По данным К.Ю. Мухина и соавт. (2023), в лечении абсансов наиболее эффективны вальпроат, бензодиазепины, ламотриджин и этосуксимид; в лечении миоклонических приступов – вальпроат, бензодиазепины, леветирацетам и этосуксимид.

В соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России по лечению эпилепсии и эпилептического статуса у взрослых и детей (2022) при впервые диагностированной генерализованной эпилепсии (генерализованных приступах) в России в режиме монотерапии разрешены к применению бензобарбитал, вальпроевая кислота, карбамазепин, клоназепам, ламотриджин, окскарбазепин, примидон, топирамат, фенитоин, фенобарбитал. Наиболее часто генерализованные формы эпилепсии дебютируют в детском и подростковом возрасте. Рекомендуется применение ламотриджина в качестве монотерапии абсансов [48] и в дополнительной терапии фокальных [107] и генерализованных [43, 118] эпилептических приступов (включая тонико-клонические и приступы при СЛГ) (уровень убедительности рекомендаций – В; уровень достоверности доказательств – 2) [8, 9].

L.M. Frank и соавт. (1999) опубликовали результаты двойного слепого плацебоконтролируемого исследования с открытым подбором дозы ламотриджина в монотерапии типичных абсансов у детей. У 82 % была достигнута ремиссия уже на стадии начального подбора дозы; 62 % пациентов сохранили полный контроль приступов через 4 нед плацебоконтролируемого периода [48].

Рекомендуется применение этосуксимида в качестве монотерапии у детей с типичными абсансами [29], миоклонически-атоническими приступами, миоклоническими приступами в возрасте от 6 лет и старше (уровень убедительности рекомендаций для абсансов – А; уровень достоверности доказательств – 1) [8, 9]. В качестве препарата для лечения типичных абсансов при ДАЭ этосуксимид продемонстрировал свое превосходство над вальпроевой кислотой и ламотриджином [29].

По мнению В.А. Карлова, собственные данные «позволяют квалифицировать ламотриджин как АЭП, отвечающий требованию «широта действия – мишень». Мишенью являются абсансы и их корреляты в ЭЭГ, где он может быть применен с 3 лет».

По данным С. Varesio и соавт. (2020), основными диагнозами у подростков с ГГЭ были следующие

формы идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ): ЮАЭ, ЮМЭ и эпилепсия с изолированными ГСП. Авторы изучали влияние на качество жизни подростков с ГГЭ таких факторов, как особенности течения эпилепсии и наличие аффективной симптоматики. Применялся краткий опросник о состоянии здоровья (SF-36) и качества жизни, связанного со здоровьем, которое суммируется в баллах по 2 компонентам: физический компонент (PCS: физические функции, боль и общее состояние здоровья) и психический (MCS: социальное функционирование, эмоциональное благополучие и энергия). Авторы сделали выводы о том, что аффективные симптомы часто встречаются у подростков с ГГЭ и могут влиять на воспринимаемое качество жизни этих пациентов; частота приступов значительно влияет на социально-эмоциональное качество жизни; аффективные симптомы в значительной степени влияют на физические аспекты качества жизни; в связи с этим при лечении подростков с эпилепсией необходимо своевременное выявление аффективных нарушений в этой педиатрической популяции [126].

По данным R. Moavero и соавт. (2018), лечение эпилепсии у детей требует тщательной оценки профиля безопасности и переносимости АЭП; при назначении АЭП необходимо минимизировать риски развития НЯ, включая неблагоприятное воздействие на различные органы, гематологические показатели, рост, в целом физическое развитие, половое созревание, моторное, когнитивное развитие и поведение. Сонливость/седативный эффект и изменения поведения, такие как раздражительность и нервозность, являются одними из наиболее часто наблюдаемых НЯ, связанных почти со всеми АЭП. Ламотриджин, габапентин, окскарбазепин и леветирацетам, по-видимому, являются наиболее хорошо переносимыми АЭП с частотой отмены $\leq 2\%$ [81].

По данным E. V. Posner и соавт. (2005), ламотриджин раньше считался препаратом 2-й линии и оставался как резерв для лечения резистентных к терапии абсансов. Но со временем он стал применяться значительно чаще и особенно ценится в ситуациях, когда вальпроат натрия приводит к увеличению массы тела, а также у женщин детородного возраста [98].

В настоящее время стала обсуждаться возможность негативного влияния вальпроата на репродуктивные функции не только у женщин, но и у мужчин. Ретроспективное наблюдательное исследование показало возможную связь между использованием вальпроата мужчинами в период зачатия и повышенным риском нарушений развития нервной системы у детей.

В настоящее время появилась рекомендация о том, что при применении вальпроата у мужчин в качестве меры предосторожности они и их партнерши должны использовать эффективные методы контра-

цепции. Врачам рекомендовано информировать пациентов-мужчин, которые могут стать отцами детей, об этом возможном повышенном риске и о необходимости использовать эффективную контрацепцию во время лечения вальпроатом и в течение как минимум 3 мес после прекращения приема вальпроата [17].

В соответствии с рекомендациями NICE по лечению эпилепсии у детей, подростков и взрослых при абсансах (включая детскую абсансную эпилепсию) рекомендовано применение этосуксимида в качестве терапии 1-й линии. Если терапия 1-й линии не дала результатов, возможно применение вальпроата натрия в качестве монотерапии 2-й линии или дополнительного лечения при абсансах у следующих категорий пациентов: 1) мальчики всех возрастов; 2) девочки в возрасте до 10 лет, которым вряд ли понадобится лечение, когда они достигнут детородного возраста; 3) женщины, которые не могут иметь детей. Если терапия 2-й линии неэффективна при абсансных приступах, рекомендовано рассмотреть вопрос о назначении ламотриджина или леветирацетама в качестве монотерапии 3-й линии или дополнительных вариантов лечения.

При абсансах в сочетании с другими видами приступов (или с риском их возникновения) в качестве вариантов лечения 1-й линии возможно назначение ламотриджина или леветирацетама у женщин и девочек, способных иметь детей (включая молодых девушек, которым, вероятно, потребуется лечение, когда они достигнут репродуктивного возраста), с абсансами и другими типами приступов (или с риском их возникновения). Показаниями к применению леветирацетама являются миоклонические приступы у взрослых и подростков старше 12 лет с ЮМЭ, первично-генерализованные судорожные (тонико-клонические) приступы у взрослых и подростков старше 12 лет с ИГЭ (табл. 1).

Сейзар обладает хорошей переносимостью у пациентов женского пола. Препарат не оказывает влияния на гормональный статус женщин. В связи с этим «переключение в пубертате» на ламотриджин имеет большое значение. Сейзар сохраняет когнитивные функции пациентов, соответственно, способствует получению образования; не оказывает косметических ПЭ и не вызывает изменения внешности пациентов (в том числе отсутствие гирсутизма, ожирения); не оказывает неблагоприятного влияния на такие аспекты жизни женщины, как внешность и красота, создание семьи, материнство, здоровье потомства, а также здоровье женщин в старшем и пожилом возрасте (включая гормональные изменения в связи с менопаузой и плотность костной ткани). Поэтому Сейзар является оптимальным препаратом для стартовой терапии у женщин детородного возраста.

Таблица 1. Возможные варианты терапии абсансной эпилепсии, резистентной к антиэпилептическим препаратам первой линии [101]
Table 1. Possible treatment options for absence epilepsy resistant to first-line antiepileptic drugs [101]

«Старые» терапевтические возможности при резистентности абсансов “Old” therapeutic options for resistant absences	Эффективность и характеристики Efficiency and characteristics
Клобазам, клоназепам и ацетазоламид Clobazam, clonazepam and acetazolamide	Клоназепам применяется чаще всего, но возможно развитие толерантности. Применяется только в сочетании с терапией детской абсансной эпилепсии первой линии. Ацетазоламид применяется редко из-за серьезных побочных эффектов (камни в почках) Clonazepam is most commonly used, but tolerance may develop. It is used only in combination with first-line therapy for childhood absence epilepsy. Acetazolamide is rarely used due to serious side effects (kidney stones)
«Новые» терапевтические возможности при резистентности абсансов “New” therapeutic options for resistant absences	Эффективность и характеристики Efficiency and characteristics
Леветирацетам Levetiracetam	Противоречивые данные относительно эффективности; возможно применение в монотерапии**. Возможно применение в комбинации с вальпроатом, ламотриджином, этосуксимидом Conflicting data regarding efficacy; may be used in monotherapy**. May be used in combination with valproate, lamotrigine, ethosuximide
Топирамат Topiramate	Неэффективен в монотерапии. Возможно применение в комбинации с вальпроатом, ламотриджином, этосуксимидом Ineffective in monotherapy. Can be used in combination with valproate, lamotrigine, ethosuximide
Зонисамид Zonisamide	Возможно применение в монотерапии; эффективность в комбинации с другими антиэпилептическими препаратами требует изучения Can be used in monotherapy; efficacy in combination with other antiepileptic drugs requires study
Экспериментальные терапевтические возможности при резистентности абсансов Experimental therapeutic options for resistant absence seizures	Эффективность и характеристики Efficiency and characteristics
Перампанел, эпидиолекс* Perampnel, epidiolex*	Перампанел может применяться в качестве дополнительной терапии при идиопатической генерализованной эпилепсии с абсансами, пока нет доказательств — для лечения детской абсансной эпилепсии. Эпидиолекс* применялся только в моделях животных Perampnel may be used as adjunctive therapy in idiopathic generalized absence epilepsy, as there is no evidence for the treatment of childhood absence epilepsy. Epidiolex* has only been used in animal models

Заключение. Подростки с эпилепсией — возрастная категория пациентов, требующая особого внимания.

При назначении АЭП у подростков с эпилепсией должны учитываться не только медицинские показания, но и социально-медицинские аспекты.

Сейзар является препаратом выбора у подростков с эпилепсией (особенно девочек-подростков) с учетом эффективности не только при эпилепсии, но и влияния на коморбидную патологию.

Редкие формы эпилепсий с абсансами. Болезнь де Виво

Ольга Ильинична Шестакова, к.м.н., руководитель Центра неврологии и эпилептологии св. Пантелеймона при МЦСМ «Евромед», член Ассоциации специалистов по клинической нейрофизиологии, врач-невролог БУЗОО «Областная детская клиническая больница» (Омск).

Синдром недостаточности GLUT1, или болезнь де Виво, — редкое генетическое заболевание, пора-

*Препарат не зарегистрирован в РФ.

**В РФ леветирацетам не зарегистрирован в монотерапии у детей.

жающее центральную нервную систему и проявляющееся различной неврологической симптоматикой.

Болезнь де Виво была описана в 1991 г. как «развивающаяся детская энцефалопатия с когнитивными нарушениями, спастичностью, атаксией, дистонией и эпилепсией, резистентной к противоэпилептическим препаратам» [10].

Заболеваемость не зависит от возраста, пола или национальности. Дебют синдрома приходится на раннее детство (первые 18 мес жизни). Заболевание вызвано мутациями в гене *SLC2A*, который кодирует белок-транспортер глюкозы 1-го типа, отвечающий за перенос глюкозы через гематоэнцефалический барьер. В результате таких мутаций функция белка GLUT1 нарушается, тем самым полностью блокируется или значительно снижается поступление в клетки головного мозга главного источника энергии – глюкозы, необходимой для полноценного энергетического обмена в тканях мозга. В большинстве случаев причиной заболевания является гетерозиготная мутация в гене *SLC2A1*, возникшая *de novo*. Встречается передача патогенного варианта от родителя с легкой формой заболевания, обусловленной, вероятно, тканевым мозаицизмом.

Описаны редкие случаи аутосомно-рецессивного типа наследования заболевания [22, 36, 112].

Неэпилептической формой заболевания страдают около 10 % пациентов. В данном случае преобладают ярко выраженные двигательные расстройства, такие как пароксизмальная дискинезия, атаксия, дистония. Классическая форма встречается у 90 % пациентов и обычно проявляется уже в первые месяцы жизни в виде эпилептических приступов, устойчивых к противосудорожной терапии. У 1/3 младенцев отмечаются быстрые подергивания глазных яблок, часто сопровождающиеся поворотами головы в том же направлении. Кроме вышперечисленного, для классической формы синдрома характерны задержка психомоторного развития, спастичность, атаксия, дизартрия, головные боли, гиперкинезы, формирующаяся микроцефалия [10].

Типы приступов при синдроме недостаточности GLUT1. Синдром недостаточности GLUT1 является причиной заболевания в 10–12 % случаев эпилепсии с абсансами (типичными и атипичными); в 0,7–1 % случаев тонико-клонических приступов; в 0–5 % случаев при миоклонических, атонических и миоклонически-атонических приступах; в 0,6 % случаев приступов с рефрактерным течением; в 2,7 % случаев эпилепсий с интеллектуальным дефицитом и/или различными двигательными расстройствами.

Клинические фенотипы синдрома недостаточности GLUT1 часто имеют фенотипическое сходство с классическими синдромами ИГЭ, такими как ДАЭ, ЮАЭ, ЮМЭ и, реже, эпилепсией с изолированными судорожными приступами [66, 75, 76, 99, 128].

Алгоритм действий врача при подозрении на синдром недостаточности GLUT1 приведен на рис. 1.

Специфическим маркером синдрома недостаточности GLUT1 является низкая концентрация глюкозы в спинномозговой жидкости (<2 мкмоль/л). Соотношение уровней глюкозы в спинномозговой жидкости и в крови обычно составляет <0,4.

По данным Е.Г. Лукьяновой и соавт. (2021), в настоящее время единственным эффективным подходом к лечению синдрома недостаточности GLUT1 является КД. Главным источником энергии для организма служит глюкоза. В здоровом организме белок GLUT1 переносит глюкозу в необходимых количествах через гематоэнцефалический барьер, доставляя ее в мозг. При синдроме недостаточности GLUT1 этот процесс нарушен. В таких условиях организм способен использовать кетоновые тела в качестве альтернативного источника энергии. При соблюдении КД образуется достаточное количество кетоновых тел, способных проникать сквозь гематоэнцефалический барьер и попадать в мозг, тем самым поддерживается адекватный энергетический обмен организма [12].

Подходы к лечению представлены в клинических рекомендациях Минздрава России по лечению синдрома недостаточности GLUT1 [11], а также в клинических рекомендациях «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей» (2022).

Представлен клинический пример эффективности КД у ребенка 10 лет, наблюдающегося с диагнозом: «Эпилептическая ЭРЭ, связанная с недостаточностью GLUT1, с миоклоническими абсансами, приступами эпилептического негативного миоклонуса».

Представлены результаты анализа собственных данных 68 пациентов (28 мужчин, 40 женщин), у которых были выявлены различные мутации в генах, предположительно являющихся причиной эпилепсии. Из них в 50 случаях мутации были подтверждены секвенированием по Сэнгеру (8 – унаследованные, 42 – *de novo*). Среди них 4 пациента с синдромом дефицита GLUT1, мутацией в гене *SLC2A1*, достигшие ремиссии длительностью не менее 6–12 мес: 3 пациента достигли ремиссии на фоне КД и 1 – на фоне приема комбинации вальпроата и топирамама, этот пациент также получал КД.

В целом при эпилепсиях с лежащей в их основе генетической мутацией получены доказательства преимущества политерапии над монотерапией.

В 33 % случаев ремиссии при генетических эпилепсиях она была достигнута на фоне дуотерапии (леветирацетам + ламотриджин, леветирацетам + этосуксимид), в 19 % случаев – на фоне терапии 3 АЭП (вальпроат + перампанел + этосуксимид; леветирацетам + ламотриджин + этосуксимид; зонисамид + ламотриджин + этосуксимид).

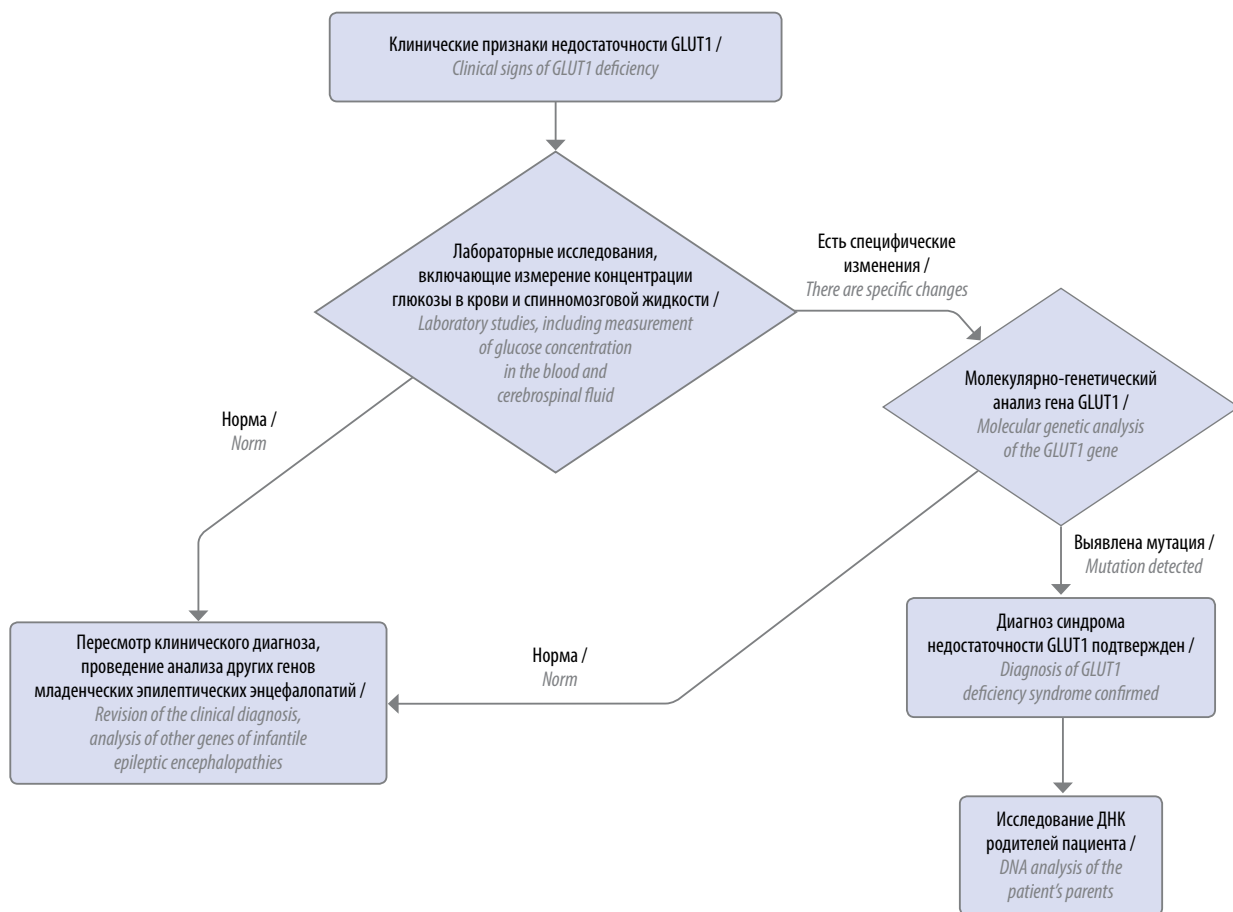


Рис. 1. Алгоритм действий врача при подозрении на синдром недостаточности переносчика глюкозы 1-го типа [10]

Fig. 1. Algorithm of actions for a physician in case of suspected glucose transporter type 1 deficiency syndrome [10]

Успех антиэпилептической терапии с достижением ремиссии был получен при мутациях *SCN1A*, *DEPDC5*, *PCDH19*, *SLC2A1*, *KIAA2022*, *SCN8A* и реже при других мутациях.

У 13 % пациентов получена эффективность при применении КД при мутациях *SCN1A*, *SLC2A1*, *KIAA2022*, *UGDH*, *DYRK1A*, *UBE3A*, *NBEA*.

По данным E. Kossoff и соавт. (2018), оценивать эффект КД нужно не ранее чем через 3 мес после ее введения. Эффективность КД может проявляться в период от 14 дней до 18 мес после введения. В среднем на фоне КД 10 % пациентов навсегда избавляются от приступов, у 15 % пациентов количество приступов сокращается на 90 %, у 25 % – на 50 %. Если приступы учащаются в течение 1–2 нед после начала КД, лечение может быть немедленно прекращено. У детей с уменьшением приступов более чем на 50 % КД часто прекращается примерно через 2 года [71].

E. van der Louw и соавт. (2021) опубликовали клинические рекомендации по проведению грудного вскармливания во время кетогенной диетотерапии у детей

раннего возраста с эпилепсией. Опубликованные ранее современные международные работы не содержали рекомендаций по включению грудного вскармливания в состав КД, в отличие от других заболеваний, таких как фенилкетонурия или другие врожденные нарушения обмена веществ. Авторы представили практические рекомендации, основанные на консенсусе экспертов, по данным международного опроса [125].

Стратегии введения КД в сочетании с грудным вскармливанием: 1) смешивание сцеженного грудного молока с кетогенной смесью; 2) кетогенная смесь для кормления из бутылочки вводится перед грудным вскармливанием; 3) чередование кетогенной смеси 3–4 раза в день при грудном вскармливании, начиная с грудного вскармливания, за которым следует кетогенная смесь. Основные преимущества сохранения грудного вскармливания в сочетании с КД: 1) желание матери; 2) связь ребенка с матерью; 3) уменьшение риска развития инфекций; 4) грудное вскармливание помогает справиться с эпизодами интеркуррентных заболеваний; 5) меньше частота запора; 6) поддержи-

валяется адекватный кетоз, несмотря на низкое кетогенное соотношение, и для матери разрешено употребление в пищу углеводов; 7) меньше ПЭ в начале лечения; 8) если КД неэффективна, грудное вскармливание можно продолжить.

Эпилепсия с миоклоническими абсансами

Максим Анатольевич Ямин, к.м.н., руководитель центра неврологии, эпилептологии и ботулинотерапии МЦ «Гиппократ 21 век», ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом мануальной терапии и рефлексотерапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ростов-на-Дону).

В 1969 г. С.А. Tassinari и соавт. описали очень редкий синдром генерализованной эпилепсии у детей – эпилепсию с миоклоническими абсансами (ЭМА) [114]. В соответствии с классификацией эпилептических приступов ILAE 2017 абсансы относятся к приступам с генерализованным началом, немоторным и делятся на типичные, атипичные, миоклонические и абсансы с миоклонией век [46]. По классификации ILAE 2017 г. [104] ЭМА относится к генерализованным формам эпилепсии, генетической этиологии. По классификации эпилептических синдромов ILAE 2022 эпилептические синдромы с абсансами можно разделить на синдромы с типичными абсансами и с атипичными абсансами. Синдромы с типичными абсансами делятся на синдромы ИГЭ (ДАЭ, ЮАЭ, ЮМЭ), син-

дромы ГГЭ (ЭМА, эпилепсия с ФА, синдром недостаточности GLUT1). Атипичные абсансы встречаются при фокальных эпилепсиях и синдромах ГГЭ: фокальных эпилепсиях, ГЭФС+ (синдроме Драве), СЛГ, ЭМАП. Таким образом, ЭМА относится к синдромам ГГЭ.

Частота ЭМА оставляет 0,5–1,0 % всех случаев эпилепсии; 70 % пациентов – мужчины; 70 % имеют умственную отсталость [110].

Обязательными диагностическими критериями являются миоклонические абсансы как преобладающий тип приступа и характерные изменения на ЭЭГ (регулярный генерализованный спайк-волновой паттерн частотой 3 Гц, синхронизированный по времени с миоклоническими подергиваниями).

Критерии исключения данного синдрома:

- типы приступов: фокальные, атонические, миоклонически-атонические, тонические;
- ЭЭГ-признаки: фокальное замедление, односторонние фокальные спайки, генерализованные медленные комплексы спайк–волна частотой <2 Гц, диффузное фоновое замедление, не ограничивающееся постиктальным периодом;
- дебют в возрасте до 1 года или после 12 лет;
- нарушения по данным МРТ, имеющие отношение к заболеванию, и течение заболевания – прогрессирующее снижение интеллекта вне зависимости от течения эпилепсии.

Настораживающие признаки: умеренная или выраженная интеллектуальная недостаточность, очаговые неврологические симптомы [110].

Диагностические критерии ЭМА по новой классификации эпилептических синдромов ILAE от 2022 г. [110]

Обязательные критерии

Приступы: миоклонические абсансы как основной тип.

ЭЭГ: регулярная генерализованная пик-волновая активность частотой 3 Гц, возникающая во время миоклонических подергиваний при абсансе.

Настораживающие признаки

Неврологический статус: умеренная или выраженная интеллектуальная недостаточность. Очаговые неврологические симптомы.

Критерии исключения

Приступы: фокальные, атонические, миоклонически-атонические, тонические.

ЭЭГ: региональное замедление; устойчивый фокус пик-волновой активности; генерализованная медленная пик-волновая активность <2 Гц (исключая ее возникновение в конце более быстрого разряда); диффузное замедление фона, не относящееся к постиктальному периоду.

Возраст дебюта: до 1 года и после 12 лет.

Нейровизуализация: нарушения по данным МРТ, имеющие отношение к заболеванию.

Течение заболевания: прогрессирующее снижение интеллекта вне зависимости от течения эпилепсии.

МРТ выполняется только для исключения другой этиологии эпилепсии.

Основные критерии диагностики ЭМА:

- основные типы приступов – типичные абсансы + ГТКП;
- дебют от 1 до 12 лет (пик – 7 лет);
- частота приступов – несколько раз в день; провоцирующие факторы – ГВ и фотостимуляция;
- характерные изменения на ЭЭГ – спайк-волновые разряды частотой 3 Гц, синхронизированные с мио-клоническими подергиваниями.

G. Videira и соавт. (2023) описали 7 детей с ЭМА (все пациенты мужского пола). Средний возраст начала приступов составил 5,2 года (диапазон от 3 до 8 лет). До дебюта эпилепсии у 2 пациентов когнитивное развитие соответствовало норме, а у 5 наблюдалась глобальная задержка развития или речевые нарушения. Только у 2 пациентов имелась положительная семейная история эпилепсии [127].

На интериктальной ЭЭГ во всех случаях выявлялась нормальная активность фона, а также регистрировалась спайк- и полиспайк-волновая эпилептиформная активность во сне; у 4 пациентов эпилептиформная активность была генерализованной, у 3 пациентов – преобладала в лобных отведениях. Иктальная ЭЭГ состояла из двусторонних, синхронных и ритмичных спайк-волновых комплексов частотой 3 Гц, синхронизированных по времени с миоклонусом. Триггерные факторы включали фотостимуляцию у 2 пациентов и ГВ у всех пациентов. Эпилептиформные разряды активировались во сне. МРТ головного мозга и кариотип во всех случаях не выявляли нарушений.

Лечение начиналось с вальпроата; 2-я линия терапии включала ламотриджин, этосуксимид, леветирацетам, клобазам и ацетазоламид. У 1 пациента отмечен временный эффект на КД. В большинстве случаев (6 из 7) возникла лекарственно-устойчивая эпилепсия, но рефрактерная фаза в результате разрешилась через 3,3 года после первого приступа. ЭЭГ нормализовалась у 5 пациентов. Несмотря на постепенное прекращение эпилептических приступов, когнитивные нарушения сохранялись во всех случаях со средним глобальным коэффициентом интеллекта 58,4 балла (диапазон от 52 до 77); 5 пациентов страдают синдромом дефицита внимания и гиперактивности, а 4 имеют поведенческие проблемы.

E.G. Carter и соавт. (2022) описали 10 пациентов с ЭМА (по 5 пациентов мужского и женского пола). Возраст начала заболевания – от 6 мес до 9 лет. Изолированные миоклонические абсансы регистрировались у 1 пациента, у 2 отмечено развитие эпилептического статуса миоклонических абсансов. Большинство

(6 из 10) пациентов принимали вальпроевую кислоту. В этой серии ни в одном из случаев не проводилась КД или стимуляция блуждающего нерва. Из 5 пациентов, прошедших генетическое тестирование, у 1 пациента был выявлен туберозный склерозный комплекс, у 1 – делеция 17p13.3 и еще у 1 – вероятно патогенная мутация в *SYNGAP1*. Нарушения обучения или задержка развития были отмечены у половины пациентов с ЭМА (5 из 10). В 2 случаях была выполнена каллозотомия (в одном из этих случаев – с прекращением приступов через 8 мес после операции; у второго пациента – с уменьшением приступов более чем на 50 % через 5 мес после операции) [31].

Прогноз ЭМА. ЭМА – пожизненное заболевание. В 60 % случаев имеет место фармакорезистентность. Прогноз более благоприятен, если миоклонические абсансы являются единственным типом приступов и контролируются медикаментозно.

Принципы лечения эпилептических синдромов с абсансами. В соответствии с рекомендациями NICE при абсансах (включая ДАЭ) препаратом 1-й линии является этосуксимид, препаратом 2-й линии – вальпроат*** или Сейзар (ламотриджин).

При абсансах в сочетании с другими видами приступов к препаратам 1-й линии относятся вальпроат натрия*, ламо, леветирацетам, к препаратам 2-й линии – этосуксимид. Не рекомендованы для применения у пациентов с абсансами карбамазепин, габапентин, окскарбазепин, фенитоин, прегабалин, тиагабин, вигабатрин.

Факторы резистентности абсансов при ИГЭ и ГГЭ. Пациенты с ДАЭ, у которых самый короткий ЭЭГ-приступ до лечения был более продолжительным, с большей вероятностью достигают ремиссии, независимо от лечения [67]. При ДАЭ мутации в генах *SACNA1H* и *SACNA1I* были связаны с отсутствием реакции на этосуксимид, миссенс-полиморфизм в гене *ABCBI* – с отсутствием реакции на ламотриджин [51]. Генерализованные пробеги полиспайков и генерализованная пароксизмальная быстрая активность являются предикторами фармакорезистентности при ИГЭ и ГГЭ [35].

Заключение. Сейзар – препарат выбора при сочетании абсансов с другими типами приступов. Сейзар является препаратом 2-й линии после этосуксимида при изолированных абсансах. Сейзар – препарат первого выбора в качестве дополнительной терапии при неполной эффективности стартовой терапии у пациентов с абсансными формами эпилепсии.

Доклад иллюстрирован клиническими примерами.

*Препарат не зарегистрирован в РФ.

***Вальпроат может применяться у пациентов мужского пола и у девочек до 10 лет.

Абсансы с миоклонией век. От типа приступа к синдрому

Михаил Валерьевич Бархатов, к.м.н., заведующий кабинетом эпилептологии и неврологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России», главный детский невролог Минздрава России в Сибирском федеральном округе (Красноярск).

История изучения ЭМВ берет начало в 1932 г., с первого описания Radovici и соавт. приступов у 20-летней девушки, у которой с 10 лет наблюдались «частые, по типу спазмов, моргания век с ритмичным поворотом и приподниманием головы к солнцу». В 1977 г. Jeavons описал МВ с абсансами как отдельный клинко-электроэнцефалографический синдром. «Характерным приступом является короткий эпизод заметного подергивания век с отклонением глазных яблок вверх, сопровождающийся генерализованным разрядом спайк-волн и возникающий при закрывании глаз. Все пациенты фотосенситивны. Средний возраст дебюта – 6 лет» (Jeavons, 1977). В течение длительного времени данный синдром носил название «миоклония век с абсансами». В дальнейшем было предложено название «синдром Дживонса» (Dalla Bernardina и соавт., 1989; Gobbi и соавт., 1989; R.E. Appleton и соавт., 1993; Bianchi and Italian League Against Epilepsy, 1995; C.D. Ferrie и соавт., 1996; Giannakodimos, Panayiotopoulos, 1996; C.P. Panayiotopoulos и соавт., 1996; P. Striano и соавт., 2002; C.D. Ferrie, 2004; C.P. Panayiotopoulos, 2005).

По международной классификации эпилептических синдромов ILAE 2022, синдром Дживонса носит название «эпилепсия с миоклонией век» и относится к эпилептическим синдромам с дебютом в детском возрасте, к категории синдромов ГГЭ.

Генетические генерализованные эпилепсии включают ИГЭ (занимающие 15–20 % от всех форм эпилепсий; Jallon, Latour, 2005) и другие формы ГГЭ. При дебюте эпилепсии у детей и подростков в 23–43 % случаев диагностируется одна из форм ГГЭ (P. Camfield, C. Camfield, 2015); из них 53–58 % случаев приходится на ИГЭ (Berg и соавт., 1999; Wirrell и соавт., 2011).

Существуют сложности в диагностике ЭМВ, в связи с чем часто наблюдается задержка в установлении диагноза, многим пациентам ставят неправильный диагноз (К.М. Smith и соавт., 2018). У 77 % пациентов может быть установлен ошибочный диагноз, чаще ДАЭ или ЮМЭ (I. Zawag и соавт., 2022).

По данным исследования E. Cerulli Irelli и соавт. (2023), включающего 267 пациентов с ЭМВ, у женщин значительно более высокий уровень фотосенситивности и чувствительности к закрыванию глаз, более высокая распространенность мигрени с аурой или без нее. У мужчин более высокий уровень пограничного интеллекта. По данным этих авторов, предикторами

резистентности у женщин являются возраст дебюта, развитие эпилептического статуса МВ, сопутствующие психиатрические заболевания, катамениальные приступы. Предикторами резистентности у мужчин – фебрильные приступы в анамнезе [32].

E.C. Wirrell и соавт. (2023) представили консенсус экспертов, включающий оценку мнения 25 врачей из США, Канады, Нидерландов и Италии, полученного при помощи специальных опросников и использования дельфийского метода. Дельфийский метод (метод Дельфи) является методом прогноза, при котором с помощью анкет проводится индивидуальный опрос экспертов в несколько этапов, вплоть до момента решения поставленной задачи, при условии отсутствия личного общения между экспертами.

При анализе мнения экспертов были получены следующие заключения по различным аспектам ЭМВ, с которыми согласилось большинство экспертов.

Генетические основы ЭМВ. Фотосенситивность, вероятно, имеет значительную генетическую гетерогенность и сложную генетическую архитектуру, сцепление с несколькими локусами (Тауег и соавт., 2005; G. Coppola и соавт., 2023). Примерно в 30–40 % случаев при ЭМВ в клинической картине заболевания присутствуют генерализованные миоклонические приступы (что создает пересечение с фенотипом ЮМЭ) (Smith и соавт., 2018; Nilo и соавт., 2021; Y. Destina и соавт., 2006). При ЭМВ были описаны мутации в генах *RORB*, *SYNGAP1*, *KCNB1*, *NAA10*, *COL6A3*, *KIAA2022*, *CHD2*, *NIPA1*, *APC2*, *NEXMIF*, *TRIM8*, *IFIH1* и *SLC2A1* (Zawag и соавт., 2022; Morea и соавт., 2021; Vlaskamp и соавт., 2019; Marini и соавт., 2017; Valentine и соавт., 2018; Madaan и соавт., 2019; Samanta, Willis, 2020; Galizia и соавт., 2015; Spagnoli и соавт., 2021; Mstrangelo и соавт., 2020; Cioclu и соавт., 2021; Borlot и соавт., 2017; G. Coppola и соавт., 2023).

Различные фенотипы пациентов с ЭМВ. По данным консенсуса экспертов (E.C. Wirrell и соавт., 2023), можно выделить 2 фенотипа пациентов с ЭМВ: 1) с более ранним началом, более высокой долей пациентов с умственной отсталостью и лекарственной устойчивостью; 2) с поздним началом, нормальными интеллектуальными способностями и большей лекарственной восприимчивостью.

E. Cerulli Irelli и соавт. (2022) выделили 3 подтипа ЭМВ по результатам крупного многоцентрового исследования ($n = 267$). Первый подтип ЭМВ с ранним началом: самая высокая частота умственной отсталости, рефрактерность к АЭП, сопутствующие психические нарушения и самая низкая частота семейного анамнеза эпилепсии. Второй подтип ЭМВ с промежуточным началом: самая высокая доля генерализованных миоклонических приступов и ГСП. В подгруппе

Заключения консенсуса экспертов (Е.С. Wirrell и соавт., 2023)

Клинические проявления ЭМВ:

- МВ у пациента может существовать в течение многих лет, до того как будет распознан как эпилептический приступ;
- среди пациентов преобладают женщины;
- история фебрильных судорог наблюдается у <25 % пациентов;
- до 50 % родственников I степени родства в анамнезе имеют указание на эпилепсию (не фебрильные судороги);
- до 50 % дальних родственников в семейном анамнезе имеют указание на эпилепсию (не фебрильные судороги);
- у пациентов наблюдаются случаи трепетания или закатывания глаз без корреляции с ЭЭГ, которые выглядят как МВ (от редких до очень частых);
- у до 50 % пациентов могут наблюдаться события в виде трепетания век без корреляции с ЭЭГ, которые выглядят похожими на МВ.

Типы приступов и картина ЭЭГ:

- ГТКП: наблюдаются более чем у 50 % в дебюте приступов; встречаются всегда или часто;
- абсансы: встречаются часто или иногда;
- миоклонические приступы: наблюдаются менее чем у 50 % пациентов в начале заболевания; наблюдаются менее чем у 50 % пациентов на протяжении всего заболевания; встречаются редко или иногда;
- тонические приступы: наблюдаются менее чем у 25 % пациентов в начале заболевания; наблюдаются менее чем у 25 % пациентов на протяжении всего заболевания; данный тип приступа отсутствует; данный тип приступа встречается или является критерием исключения диагноза;
- атонические приступы: наблюдаются менее чем у 25 % пациентов в начале заболевания; наблюдаются менее чем у 25 % пациентов на протяжении всего заболевания; данный тип приступа отсутствует; данный тип приступа встречается или является критерием исключения диагноза;
- бессудорожный эпилептический статус: наблюдается менее чем у 50 % пациентов в начале заболевания; наблюдается менее чем у 50 % пациентов на протяжении всего заболевания; встречается редко или иногда;
- фокальные приступы: встречаются редко или являются критерием исключения диагноза.

Провокация и аутоиндукция приступов:

- индукция: менее чем у 50 % пациентов имеет место преднамеренная (аутоиндукция) или непреднамеренная индукция; у пациентов с аутоиндукцией приступы возникают как в результате преднамеренной аутоиндукции, так и спонтанно или при непреднамеренной индукции;
- фотостимуляция: может провоцировать приступы; является провоцирующим фактором более чем в 50 % случаев;
- яркий искусственный свет: может провоцировать приступы;
- солнечный свет: может провоцировать приступы;
- произвольное закрытие глаз: может провоцировать приступы;
- ритмичные движения кистью: провоцируют приступы менее чем в 50 % случаев;
- дефицит сна: провоцирует приступы менее чем в 50 % случаев;
- высокая лихорадка: провоцирует приступы менее чем в 50 % случаев;
- нарушение менструального цикла: провоцирует приступы менее чем в 50 % случаев.

Диагностика ЭМВ:

- ЭМВ, независимо от наличия или отсутствия абсансов, является обязательным для установления диагноза;
- наличие МВ по клиническому анамнезу является обязательным или подтверждает диагноз;
- наличие МВ при осмотре является обязательным или подтверждает диагноз;
- эпилептиформная активность, зарегистрированная на ЭЭГ, является обязательным или вспомогательным признаком для установления диагноза;
- приступы, вызванные закрытием глаз, или эпилептиформная активность на ЭЭГ являются обязательными или подтверждающими диагноз признаками;
- клиническая фотосенситивность является обязательным или подтверждающим диагноз признаком;
- фотопароксизмальная реакция на ЭЭГ является обязательным или подтверждающим диагноз признаком;
- МВ с абсансами или без них обязателен для установления диагноза; выявляется в начале или на протяжении всего заболевания;
- МВ с абсансами встречается более чем у 50 % пациентов на протяжении всего заболевания; проявляется в начале или на протяжении всего заболевания; является обязательным признаком или помогает в диагностике.

Основные принципы диагностики**ЭЭГ:**

- проведение ЭЭГ необходимо во всех случаях;
- основная активность фона обычно в норме;
- после закрывания глаз альфа-активность по теменно-затылочным отведениям может быть более выраженной в сравнении с нормальным «заднедоминантным» ритмом;
- характерна регистрация на ЭЭГ генерализованной интериктальной эпилептиформной активности частотой 3–6 Гц;
- почти у всех пациентов в течение болезни на ЭЭГ регистрируется фотопароксизмальная реакция;
- фотопароксизмальная реакция может ослабевать под действием АЭП и с возрастом;
- фотопароксизмальная реакция имеет генерализованный характер или преобладает в задних отведениях;
- МВ, как правило, можно зарегистрировать на обычной ЭЭГ.

Нейровизуализация: результаты МРТ (если МРТ проведена) в норме или показывают отклонения, которые неспецифичны и не связаны с эпилепсией (например, арахноидальную кисту, атрофию, изменения белого вещества).

Генетические исследования:

- генетическое тестирование следует проводить при наличии одного или комбинации следующих факторов: семейный анамнез эпилепсии, умственная отсталость или фармакорезистентность;
- выбор метода генетического исследования (если оно проводится): эпилептическая панель генов либо секвенирование экзома.

Исследование спинномозговой жидкости: обычно не проводится или проводится в редких случаях.

Критерии пересмотра диагноза: фокальные приступы (значительно влияют на пересмотр диагноза (требуют пересмотра диагноза)).

Дифференциальный диагноз:

- МВ может быть ошибочно диагностирован как мигательный тик;
- возможно наложение картины ЭМВ и ЮМЭ у некоторых пациентов.

Коморбидные расстройства при ЭМВ:

- нормальный интеллект более чем в 50 % случаев; легкая умственная отсталость менее чем в 50 % случаев; тяжелая умственная отсталость менее чем в 25 % случаев;
- синдром дефицита внимания и гиперактивности: менее чем в 50 % случаев;
- дислексия: менее чем в 50 % случаев;
- аутизм: менее чем в 25 % случаев;
- депрессия: менее чем в 50 % случаев;
- тревожное расстройство: менее чем в 50 % случаев.

Терапия ЭМВ:

- возможная эффективность этосуксимида и клобазама;
- отсутствует единое мнение (результаты противоречивы) об эффективности бриварацетама, зонисамида, топирамата, каннабидиола*, фенфлурамина*, ацетазоламида, клоназепамы, перампанела, лакосамида, стимуляции блуждающего нерва, хирургического лечения эпилепсии, ношения линз, снижающих фоточувствительность;
- блокаторы натриевых каналов (за исключением Сейзара (ламотриджин)) противопоказаны;
- достигнуто общее согласие о том, что частота фармакорезистентности у пациентов с ЭМВ составляет >25 %; доля пациентов, у которых приступы прекращаются при приеме АЭП, составляет >25 %;
- только в редких случаях (<25 % случаев) пациенты могут прекратить прием АЭП с сохранением ремиссии;
- в случаях достижения ремиссии маловероятно ее наступление до подросткового или взрослого возраста. Ремиссия и отсутствие приступов без приема лекарств редко (<50 %) наблюдаются в возрасте 13–17 лет. Ремиссия и прекращение приступов без приема лекарств редко (<25 % случаев) встречаются до 12 лет;
- достигнуто умеренное общее согласие о том, что у некоторых пациентов наблюдается легкое течение ЭМВ, которое может никогда не потребовать назначения АЭП;
- у пациентов с ранним дебютом, умственной отсталостью и/или более частыми ГТКП с большей вероятностью формируется фармакорезистентная эпилепсия;
- можно выделить 2 фенотипа пациентов с ЭМВ: 1) с более ранним началом, более высокой долей пациентов с умственной отсталостью и лекарственной устойчивостью; 2) с поздним началом, нормальными интеллектуальными способностями и большей лекарственной восприимчивостью;
- в отношении сроков возможной отмены АЭП (когда можно начинать отмену АЭП у пациентов в ремиссии) единое мнение не получено.

Ожидаемая продолжительность жизни при ЭМВ обычно нормальная.

с генерализованными миоклониями значительно чаще встречаются мигрень и ГСП. Третий подтип ЭМВ – с поздним началом (E. Serulli Irelli и соавт., 2022).

По данным исследователей (E. Serulli Irelli и соавт., 2022; Sorpolo и соавт., 2023), можно выделить 2 подтипа ЭМВ. Для подтипа «ЭМВ+» характерны следующие признаки: более высокая частота умственной отсталости, нарушения поведения, более ранний возраст начала эпилепсии, эпилептический статус МВ,

генерализованная пароксизмальная быстрая активность на ЭЭГ, аутоиндукция приступов, фебрильные приступы и фармакорезистентность. Для подтипа «только ЭМВ» характерны доброкачественное течение с ремиссией приступов и более благоприятный нейropsychиатрический прогноз.

Заключение. Возраст дебюта, данные о ГТКП в анамнезе, сопутствующие психиатрические заболевания и анамнез фебрильных приступов – факторы,

*Препарат не зарегистрирован в РФ.

которые могут отрицательно влиять на достижение устойчивого контроля приступов при ЭМВ (E. Cerulli Irelli и соавт., 2022). Постоянная фотосенситивность и чувствительность при закрытии глаз связаны с фармакорезистентными приступами (L. Giuliano и соавт., 2019). АЭП выбора в лечении ЭМВ: вальпроат, левитирацетам и Сейзар; при этом Сейзар и левитирацетам – препараты 1-й линии для женщин детородного возраста (К.М. Smith и соавт., 2023).

Доклад иллюстрирован клиническим примером ЭМВ у девочки 10 лет.

Эпилепсия с фантомными абсансами

Зарета Казбулатовна Горчханова, к.м.н., старший научный сотрудник, невролог/эпилептолог Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

В соответствии с русскоязычным словарем терминов, используемых в клинической электроэнцефалографии, абсанс (absence) – это приступ с генерализованным началом. Не следует использовать этот клинический термин для описания ЭЭГ-паттерна. В заключении ЭЭГ рекомендуется указывать морфологию генерализованных разрядов: спайк–волна, комплексы острая–медленная волна, с указанием частоты (например, 3 Гц).

В соответствии с клиническими рекомендациями «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей» (2022) фантомный, или «субклинический», абсанс (от франц. “fantome” или англ. “phantom” – призрак) – это приступ абсанса, длящийся слишком короткое время (2–4 с), чтобы можно было заметить выключение сознания; поэтому данный приступ регистрируется только электрографически. Таким образом, в связи с их короткой продолжительностью ФА имеют следующие особенности: они незаметны для пациентов, а также их не замечают окружающие (члены семьи/клиницисты); приступы этого типа не нарушают неврологические функции, однако могут приводить к временным нарушениям внимания [92].

Впервые ФА были описаны С.Р. Panayiotopoulos и соавт. в 1993 г. А в 1997 г. С.Р. Panayiotopoulos и соавт. описали сочетание ГТКП, ФА и частых статусов абсансов и расценивали данное сочетание как особый подтип ИГЭ.

Таким образом, ФА не являются изолированной формой приступов и обычно сопровождаются редкими ГТКП и статусом абсансов, который может возникать у 50 % пациентов [90].

Распространенность ИГЭ с ФА составляет около 3 % среди всех взрослых пациентов с эпилептическими приступами и около 10 % всех ИГЭ у взрослых

[74, 91]. Частота статуса абсансов составляет 50 % у пациентов с ФА [74, 91]. ГТКП, как правило, являются первым заметным клиническим проявлением заболевания, обычно возникают в возрасте от 18 до 40 лет; касательно возраста дебюта приступов абсансов данных нет [74, 91].

Состояние статуса абсансов может проявляться само по себе или заканчиваться генерализованными тонико-клоническими судорогами, может длиться несколько часов [74, 91]. Во время статуса абсансов пациенты медленно реагируют и общаются, при этом могут отвечать на голосовые команды и вспоминать течение приступов. Пациенты с рецидивирующим статусом абсансов могут предсказать возникновение генерализованных тонико-клонических судорог, и они обычно пытаются найти тихое место, чтобы прилечь и переждать приступ [74, 91]. Пациенты детского возраста, у которых в качестве начального симптома отмечается статус абсансов, встречаются редко [74, 91].

Диагностика. ФА незаметны для пациента и окружающих, и единственным и необходимым методом объективной диагностики ФА является видео-ЭЭГ-мониторинг. По данным видео-ЭЭГ-мониторинга во время пробы с ГВ со счетом ФА проявляются в виде прерывания, задержки или ошибок при счете, иногда сопровождаются морганием век [74, 91, 96]. Информативность пробы с ГВ зависит от работы техника ЭЭГ и требует выполнения следующих правил: 1) проба с ГВ должна следовать через интервал не менее 3 мин после пробы с ритмической фотостимуляцией; 2) продолжительность пробы с ГВ должна быть не менее 3 мин; 3) после пробы необходимо продолжить регистрацию ЭЭГ не менее 1 мин, до полного восстановления фоновой ритмики; 4) ГВ проводить обязательно со счетом в конце выдоха; 5) сразу после каждого абсанса следует просить пациента повторить данные звуковые раздражители и расспрашивать его о возможных симптомах; 6) следует использовать дополнительные приспособления при проведении пробы детям раннего возраста, в том числе и пациентам с когнитивным дефицитом [96]. На ЭЭГ ФА проявляются в виде комплексов спайк–волна частотой 3–4 Гц [96].

Дискутируется вопрос о том, какая продолжительность генерализованного разряда спайк–волна должна считаться приступом. По данным L.G. Sadleir и соавт. (2009), разряд генерализованной активности спайк–волна любой продолжительности считается приступом абсанса, если возникают клинические симптомы приступа. Разряд генерализованной активности спайк–волна длительностью >2 с даже без клинических проявлений считается приступом абсанса. Разряд генерализованной активности спайк–волна длительностью <2 с без каких-либо клинических проявлений считается интериктальным разрядом [102].

По данным D. Dlugos, S. Moshé (2013), разряд генерализованной активности спайк–волна длительностью не менее 3 с даже при отсутствии клинических проявлений считается абсансным приступом.

На практике возникают реальные сложности при тестировании сознания во время короткого разряда. Одним из приемов является чтение вслух или счет.

Дифференциальный диагноз по данным ЭЭГ. Сложности могут возникать при попытке дифференцировать ФА и феномен ННARS (hyperventilation-induced high amplitude rhythmic slowing – вызванное ГВ высокоамплитудное замедление ритма на ЭЭГ). ННARS представляет собой парафизиологический ответ во время ГВ и может проявляться изменением сознания. ННARSAA (ННARS with altered awareness – ННARS с измененным сознанием) не считается электроклиническим эпилептическим феноменом [78].

Также может возникнуть необходимость дифференцировать проявления ФА по ЭЭГ и II фазу медленных высокоамплитудных волн в период спустя 60 с после проведения ГВ. Данный феномен может выявляться у 50 % пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и быть использован как скрининговый метод диагностики болезни моямой.

Лечение ФА. Как и абсансы у детей и подростков в целом, ФА хорошо поддаются лечению, и их частота снижается с возрастом [90]. Вопрос о том, нуждаются ли пациенты с ФА в лечении (при отсутствии других типов приступов), остается спорным.

В исследовании С.Р. Panayiotopoulos (2005) ни один из пациентов не получал АЭП до возникновения ГТКП. Все пациенты, о которых сообщалось, вели нормальный образ жизни без лекарств до своего первого ГТКП, вероятно, возникшего спустя много лет после начала частых ФА [90].

По мнению С.Р. Panayiotopoulos (2005), невозможно получить данные о том, сколько людей в общей популяции имеют такую же проблему, при отсутствии ГТКП или клинически заметных абсансов [90].

Если лечение считается необходимым (вождение автомобиля является важным фактором), выбор, вероятно, будет между вальпроатом, ламотриджином и леветирацетамом (в таком порядке предпочтения) [90].

Рекомендации лечения у девочек и женщин детородного возраста с абсансной формой идиопатических эпилепсий: 1) препарат первой очереди выбора при сочетании абсансов с ГТКП – Сейзар (ламотриджин); 2) другие возможные варианты терапии: клоазам, клоназепам, леветирацетам, топирамат, зонисамид; 3) в случае множественных неудач – вальпроаты [83].

Прогноз. ИГЭ с ФА может свидетельствовать о пожизненной склонности к приступам с неопределенным временем начала и ремиссии [90].

Интеллект пациентов соответствует норме, без признаков ухудшения в процессе заболевания. Кроме того, ФА, даже если они и частые, по-видимому, не влияют на повседневную активность [90].

Заключение. ФА и ИГЭ с ФА – не признанные ИАЕ тип приступов и форма эпилепсии.

Пациенты с генерализованной субклинической эпилептиформной активностью должны наблюдаться в динамике, необходимо рекомендовать соблюдение режима дня, исключить депривацию сна.

Если ФА выявлены у пациента детского возраста с когнитивными проблемами или с каким-либо неврологическим дефицитом, целесообразно проведение дополнительных исследований (генетические исследования, нейровизуализация).

Антиэпилептическую терапию целесообразно начинать только после появления ГТКП.

Препаратом выбора при абсансной эпилепсии у лиц женского пола является Сейзар (ламотриджин).

Доклад иллюстрирован клиническими примерами.

Семейный клинический случай статуса абсансов

Ирина Алексеевна Бучнева, к.м.н., заведующая психоневрологическим отделением БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1» (Воронеж).

Автор представила собственное наблюдение семейного случая статуса абсансов.

Родители **пациента В.М.**, 10 лет, обратились с жалобами на впервые возникший приступ (ночью ребенок встал с кровати, бесцельно ходил по комнате, в контакт не вступал, с последующим падением, цианозом, клониями в верхних конечностях, продолжительностью 2–3 мин, с постприступной головной болью и сном).

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 2-й беременности, протекавшей без особенностей, 2-х срочных самостоятельных родов; масса тела при рождении 3000 г, длина тела 52 см, оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. Раннее развитие с задержкой психического и речевого развития. Наследственный анамнез отягощен (у родного брата эпилепсия).

Анамнез заболевания: с 7 лет отмечались ежедневные эпизоды заведения глазных яблок вверх. За медицинской помощью не обращались. 15 ноября 2021 г. впервые развился ГСП. Ребенок был госпитализирован в Воронежскую областную детскую клиническую больницу № 1. При осмотре в отделении: отсутствие целенаправленных действий и ориентации в пространстве, контакт затруднен, пациент повторял односложные фразы, совершал неадекватные действия, периодически отмечались частые эпизоды заведения глазных яблок вверх. Соматический статус без особенностей. В неврологическом статусе очаговых симптомов не выявлено.

Результаты обследования: по данным МРТ головного мозга обнаружены резидуальные очаги глиоза в левой лобной доле. При видео-ЭЭГ-мониторинге диагностирована ЭЭГ-картина эпилептического статуса абсансов.

На основании клинической картины и характерных изменений на ЭЭГ был установлен диагноз генерализованной эпилепсии со статусом абсансов.

Лечение началось с парентерального введения вальпроата в дозе 1500 мг (внутривенно капельно) в течение 2 дней с последующим переходом на вальпроат внутрь 1250 мг/сут (26 мг/кг/сут), леветирацетам 1000 мг/сут (21 мг/кг/сут), дексаметазон 12 мг внутривенно струйно № 5.

На фоне проводимой терапии во время ВЭМ при проведении пробы с ГВ регистрировались генерализованные разряды высокоамплитудных спайк-волн частотой 3 Гц, продолжительностью от 2 до 4 с, без видимых клинических проявлений (паттерны абсансов). Ребенок был выписан домой с рекомендациями продолжить прием противосудорожной терапии (вальпроат 1250 мг/сут + леветирацетам 1000 мг/сут).

При повторной плановой госпитализации через 4 мес эпилептические приступы отсутствовали, однако отмечались НЯ в виде повышения аппетита и прибавки массы тела, снижения школьной успеваемости, в связи с чем проведена постепенная замена вальпроата на Сейзар. На фоне лечения (Сейзар 300 мг/сут и леветирацетам 1000 мг/сут) отмечается положительная динамика: отсутствуют эпилептические приступы и эпилептиформная активность на ЭЭГ. Нормализовался аппетит, улучшилась школьная успеваемость.

Также был обследован **младший брат пациента, В.В.**, 7 лет. Жалобы на ежедневные приступы «замираний» с заведением глазных яблок вверх. Анамнез жизни: ребенок от 3-й беременности, протекавшей без особенностей, 3-х срочных самостоятельных родов. Масса тела при рождении 3100 г, длина тела 51 см, оценка по шкале Апгар – 6/7 баллов. Раннее развитие с задержкой психического и речевого развития. Наследственный анамнез отягощен (у родного брата эпилепсия). Анамнез заболевания: с 6 лет отмечаются ежедневные приступы по типу «замираний» с заведением глазных яблок вверх.

Ребенок был госпитализирован в Воронежскую областную детскую клиническую больницу № 1. Соматический статус без особенностей. Неврологический статус без очаговой симптоматики. МРТ головного мозга: структурных изменений не выявлено. Видео-ЭЭГ-мониторинг: паттерны абсансов: генерализованные разряды спайк–волна продолжительностью до 8 с, сопровождающиеся заведением глазных яблок вверх.

На основании данных анамнеза и результатов обследования установлен диагноз генерализованной эпилепсии с абсансами. Назначено лечение: вальпроат

750 мг/сут. На фоне лечения отмечалась положительная динамика в виде снижения частоты эпилептических приступов. В дальнейшем вторым препаратом в дополнение к вальпроату добавлен Сейзар с постепенным увеличением дозы по 12,5 мг каждые 2 нед до 200 мг/сут. Достигнута стойкая ремиссия эпилептических приступов, с дальнейшей постепенной отменой вальпроата, с учетом клинко-электроэнцефалографической ремиссии. В настоящее время на ЭЭГ эпилептиформной активности не выявлено. Эпилептические приступы отсутствуют.

Старший брат пациента, В.Д., 13 лет. Жалоб не предъявлялось. Перинатальный анамнез не отягощен. Развитие по возрасту. При обследовании на ЭЭГ зарегистрированы диффузные вспышки нерегулярных медленных волн, чередующиеся с острыми волнами, продолжительностью до 1 с, без клинических проявлений. Противосудорожную терапию не получал. За время наблюдения эпилептические приступы не были зарегистрированы.

Заключение. При генерализованной эпилепсии с абсансами препаратом выбора является Сейзар, применяемый как в моно-, так и в комбинированной терапии.

Эпилепсия с миоклонически-атоническими приступами (синдром Дозе)

Константин Юрьевич Мухин, д.м.н., профессор, руководитель Объединения медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки (Москва).

В соответствии с новой классификацией эпилептических синдромов ILAE 2022 некоторые синдромы, которые ранее входили в структуру ИГЭ, в настоящее время переведены в группу ГГЭ. С одной стороны, они имеют некоторое генетическое и клиническое родство с ИГЭ, с другой – признаки ЭРЭ (Е.С. Wirrell и соавт., 2022). К синдромам ГГЭ относятся:

- 1) ЭМАП;
- 2) ЭМА;
- 3) ЭМВ;
- 4) миоклоническая эпилепсия младенчества (редко может сочетаться с энцефалопатией развития).

В дополнение к этим синдромам ГЭФС+ с генерализованными приступами также может быть отнесена к группе ГГЭ, но следует учитывать, что при данном синдроме наличие фокальных приступов не является исключением (Е.С. Wirrell и соавт., 2022).

По новой классификации эпилептических синдромов ILAE 2022 ЭМАП относится к эпилептическим синдромам с дебютом в детском возрасте, к категории ЭЭ и ЭРЭ.

Расширенная версия классификации эпилептических приступов 2024 г. приведена в табл. 2.

Эпилепсия с миоклонически-атоническими приступами, ранее известная как эпилепсия с миоклонически-астатическими приступами, или синдром Дозе, была описана Н. Doose и соавт. (Киль, Германия) в 1970 г. под названием «центрэнцефалический миоклонически-астатический petit mal».

Генетические основы ЭМАП. Положительный семейный анамнез по эпилепсии или фебрильным приступам констатируется у 1/3 больных ЭМАП и обычно ассоциируется с более благоприятным прогнозом. В семьях пробандов нередко встречается ГЭФС+ [80]. В большинстве случаев заболевание имеет сложное полигенное наследование. Основным геном, мутация в котором ответственна за развитие ЭМАП (OMIM: 616421), является *SLC6A1*, расположенный на коротком плече 3-й хромосомы (локус 3p25.3) [82]. Другие моногенные формы с определенными патогенными мутациями, которые могут быть причиной ЭМАП, включают *SCN1A*, *SCN1B*, *SCN2A*, *STX1B*, *SLC6A1*, *CHD2*, *SYNGAP1*, *NEXMIF*,

KIAA2022, *GABRA1*, *GABRG2*, *SPTAN1* [80]. Примерно у 5 % больных с клинической картиной ЭМАП наблюдается синдром недостаточности GLUT1, ассоциированный с патогенными вариантами *SLC2A1*.

Эпилепсия с миоклонически-атоническими приступами в дебюте. Дебют приступов при ЭМАП – от 6 мес до 8 лет (94 % больных – от 8 мес до 6 лет; пик дебюта в 2–4 года). Характерно, что данная форма эпилепсии обычно дебютирует с ГСП – до 80 % всех случаев [42]. Реже заболевание начинается с типичных фебрильных приступов (11–28 % пациентов), в том числе дебютирующих на первом году жизни. Лишь в единичных случаях встречается дебют ЭМАП с абсансов или миоклонических приступов.

Характерно катастрофическое нарастание множественных типов приступов сразу после дебюта заболевания [13, 56].

Типы приступов при ЭМАП [110, 123] включают миоклонические, миоклонически-атонические (миатони-

Таблица 2. Расширенная версия классификации эпилептических приступов 2024 г.

Table 2. Extended version of the classification of epileptic seizures, 2024

Фокальные приступы Focal seizures	Генерализованные приступы Generalized seizures	Приступы, не диагностированные как фокальные или генерализованные Unknown types of seizures: focal and generalized
Сознание: сохранно, нарушено, неизвестно Consciousness: intact, impaired, unknown	Типичные абсансы Typical absences Атипичные абсансы Atypical absences Миоклонические абсансы Myoclonic absences Миоклонус век с абсансами или без них Eyelid myoclonus with or without absences Миоклонические* Myoclonic* Клонические* Clonic* Негативный миоклонус* Negative myoclonus* Эпилептические спазмы* Epileptic spasms* Тонические* Tonic* Атонические* Atonic* Миоклонически-атонические Myoclonic-atonic Тонико-клонические (тонико-клонические; миоклонически-тонико-клонические; абсанс с переходом в тонико-клонический приступ) Tonic-clonic (tonic-clonic; myoclonic-tonic-clonic; absence with transition to tonic-clonic seizure)	Сознание: сохранно, нарушено, неизвестно Consciousness: intact, impaired, unknown С наблюдаемыми симптомами или без них With or without observable symptoms Описание семиологии приступов в хронологическом порядке (включая эпилептические спазмы) Description of seizure semiology in chronological order (including epileptic spasms) Тонико-клонические приступы, не диагностированные как фокальные или генерализованные. Неклассифицированные приступы Tonic-clonic seizures, unknown, focal or generalized. Unclassified seizures
С наблюдаемыми симптомами или без них With or without observable symptoms		С наблюдаемыми симптомами или без них With or without observable symptoms
Описание семиологии приступов в хронологическом порядке (включая эпилептические спазмы) Description of seizure semiology in chronological order (including epileptic spasms)		Описание семиологии приступов в хронологическом порядке (включая эпилептические спазмы) Description of seizure semiology in chronological order (including epileptic spasms)
Фокальный приступ с переходом в билатеральный тонико-клонический Focal seizure with transition to bilateral tonic-clonic		

*Приступы могут быть и фокальными, как часть их семиологии.

*Seizures can also be focal, as part of their semiology.

ческие), генерализованные судорожные (около 100 % всех случаев), типичные фебрильные приступы (20 % случаев), абсансы (75 %), атонические (35 %), бессудорожный эпилептический статус (30 %); тонические приступы встречаются по мере развития заболевания, в тяжелых случаях с неблагоприятным прогнозом.

Абсансные приступы у больных ЭМАП (типичные абсансы) могут присоединяться по мере развития миоклонически-астатической эпилепсии и встречаются с частотой до 73 % случаев. Согласно Н. Doose (1992), «более чем в половине случаев миоклонические и астатические проявления сочетаются с коротким выключением сознания: абсансы с миоклоническими подергиваниями, нерегулярными миоклониями лица и/или с частичной или полной потерей постурального тонуса» [42]. Средний возраст дебюта абсансов – $4,0 \pm 0,6$ года. При ЭМАП преобладают короткие типичные простые абсансы, реже констатируются абсансы с миоклоническим (миоклонус в мышцах плеч, лицевой мускулатуре) или атоническим компонентом [84]. В большинстве случаев абсансы сопровождаются регулярной генерализованной пик-волновой активностью 3 Гц. Редко встречается «пик-волновой ступор».

Приводим диагностические критерии ЭМАП по классификации ILAE 2022, включая обязательные критерии,стораживающие признаки и критерии исключения [110].

Далее представляем основные **критерии диагноза ЭМАП** (К.Ю. Мухин и соавт., 2024) [73, 110]:

- высокая частота эпилепсии, фебрильных приступов и ЭЭГ-аномалий (включая доброкачественные эпилептиформные паттерны детства) у родственников пробандов с ЭМАП;
- дебют приступов от 7 мес до 7 лет;
- обычно нормальное развитие детей до дебюта приступов;
- первично-генерализованный тип приступов;
- высокая частота и полиморфизм приступов в первые месяцы заболевания;
- возможность когнитивных нарушений после дебюта приступов и нарастания эпилептиформной активности (ЭЭ);
- на ЭЭГ преобладают генерализованная пик/полипик-волновая активность и пробеги центрально-париетального тета-ритма;
- характерна резистентность к терапии в течение нескольких месяцев после дебюта заболевания с последующим достижением ремиссии более чем у половины больных.

Особенности течения и прогноз ЭМАП. Заболевание дебютирует в возрасте от 1 до 5 лет в 90 % случаев. Дебют обычно с ГСП или типичных фебрильных приступов. Характерно очень быстрое присоединение других типов приступов: миоклонических, миоклонически-

Диагностические критерии ЭМАП по новой классификации эпилептических синдромов ILAE от 2022 г. [116]

Обязательные критерии

Приступы: миоклонически-атонические.

ЭЭГ: генерализованные пик- или полипик-волновые разряды частотой 2–6 Гц.

Настораживающие признаки

Приступы: тонические, развившиеся в пределах 12 мес с момента дебюта заболевания.

ЭЭГ: генерализованная быстроволновая пароксизмальная активность во сне (GPFA). Генерализованная медленная пик-волновая активность <2 Гц. Фотопароксизмальная реакция на низкочастотную ритмическую фотостимуляцию (предполагается нейрональный цероидный липофусциноз 2-го типа).

Развитие в дебюте заболевания: умеренная или выраженная интеллектуальная недостаточность до начала приступов.

Неврологический статус: очаговые неврологические симптомы.

Критерии исключения

Приступы: эпилептические спазмы или синдром инфантильных эпилептических спазмов в дебюте; фокальные приступы.

ЭЭГ: устойчивый фокус эпилептиформной активности. Гипсаритмия.

Возраст дебюта: до 6 мес или после 8 лет.

Нейровизуализация: структурные изменения по данным МРТ, имеющие отношение к развитию эпилепсии.

Эволюция синдрома: ЭМАП следует заподозрить, если внезапно дебютируют эпилептические приступы нескольких типов у ребенка соответствующего возраста при отсутствии настаораживающих признаков и критериев исключения.

Эпилептические синдромы с дебютом в детском возрасте, 2022 [110]

Возрастзависимые эпилепсии:

- возрастзависимая эпилепсия с центрально-темпоральными спайками;
- возрастзависимая эпилепсия с вегетативными приступами;
- детская затылочная эпилепсия со зрительными приступами;
- фотосенситивная затылочная эпилепсия.

Синдромы ГГЭ:

- ЭМВ;
- ЭМА.

ЭЭ и ЭРЭ:

- ЭМАП;
- СЛГ;
- ЭЭ/ЭРЭ-СВАС;
- эпилептический синдром, связанный с фебрильной инфекцией (febrile infection-related epilepsy syndrome, FIRES);
- эпилепсия с гемиконвульсивными приступами и гемиплегией (hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy, HHE).

атонических, абсансов, с катастрофическим нарастанием частоты приступов. Резистентность к терапии проявляется в первые месяцы после дебюта.

В течение года с момента дебюта заболевания возможны постепенная стабилизация частоты приступов и неплохой ответ на терапию. Частота достижения ремиссии варьирует от 50 до 80 %.

Неблагоприятные факторы прогноза включают отсутствие значимого урежения приступов в течение 3 лет адекватной терапии, присоединение тонических приступов, частые эпизоды бессудорожного эпилептического статуса, диффузную медленную активность острая–медленная волна на ЭЭГ (Korff, Genton, 2017; R. Guerrini и соавт., 2019).

По словам R. Guerrini (2019), «течение эпилепсии с миоклонически-атоническими приступами вариабельно и непредсказуемо».

Лечение ЭМАП. Мы рекомендуем применение при данной форме эпилепсии следующих АЭП и их комбинации [14]:

- вальпроат 20–50 мг/кг/сут (стартовая монотерапия);
- вальпроат + Сейзар (ламотриджин) 3–5 мг/кг/сут;

- вальпроат + клобазам, в средней дозе 1 мг/кг/сут;
- вальпроат + этосуксимид 30–40 мг/кг/сут (при широком спектре приступов);
- вальпроат + сультиам, в средней дозе 10 мг/кг/сут;
- в случае резистентных к терапии ГСП: вальпроат + перампанел (4–8 мг/сут); топирамат (4–6 мг/кг/сут); зонисамид (4–6 мг/кг/сут); леветирацетам (30–60 мг/кг/сут); фенобарбитал (2–5 мг/кг/сут);
- в отдельных случаях: руфинамид (при тонических приступах), ацетазоламид, внутривенный иммуноглобулин, КД (при синдроме недостаточности GLUT1);
- глюкокортикостероиды могут быть эффективными в некоторых случаях в начале заболевания при частых полиморфных приступах.

Снижение частоты приступов на фоне лечения осуществимо в большинстве случаев, однако полная ремиссия была достигнута в нашем исследовании только у 70 % больных, преимущественно на фоне приема комбинации вальпроата и ламотриджина и/или клобазам, этосуксимида.

Антиэпилептические препараты, доказанно обладающие антиабсансной активностью, включают этосуксимид (абсансы + миоклонус), вальпроат (абсансы + ГСП + миоклонус), ламотриджин (абсансы + ГСП), клобазам (абсансы + миоклонус) [79].

Антиэпилептические препараты, показавшие эффективность при ЭМАП в отдельных исследованиях: каннабидиол*, фенфлурамин*, фелбамат*; возможно применение КД (хороший эффект до 70 % респондеров) [87, 100].

К препаратам, противопоказанным при ГГЭ (в связи с возможностью агравации), относятся карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, габапентин, прегабалин, вигабатрин, тиагабин [89].

Сейзар (ламотриджин; АО «Алкалоид», Alkaloid (Республика Македония)) выпускается в таблетках, содержащих 25, 50, 100 и 200 мг. Терапевтическая доза Сейзара составляет 100–400 мг/сут (3–10 мг/кг/сут) в 2 приема. Рекомендована обязательная постепенная титрация дозы препарата по 12,5–50,0 мг/сут раз в 1–2 нед для уменьшения вероятности появления кожной сыпи. При применении в комбинации с вальпроатами доза Сейзара должна быть уменьшена примерно вдвое: 100–200 мг/сут. При применении Сейзара в монотерапии и в комбинации с другими АЭП препарат применяется в дозе 100–400 мг/сут. Важно отметить существование уникальной лекарственной формы – делимых таблеток Сейзара 200 мг; возможно назначение 1 табл/сут (при однократном приеме), что очень удобно для пациентов. Сейзар при-

*Препарат не зарегистрирован в РФ.

Таблица 3. Эффективность Сейзара при разных формах эпилепсии, n (%)
Table 3. Efficacy of Seizar in different forms of epilepsy, n (%)

Эффект Effect	Идиопатические эпилепсии Idiopathic epilepsies	Структурные фокальные эпилепсии Structural focal epilepsies	Генетические эпилепсии (+ энцефалопатии развития и эпилептические) Genetic epilepsies (+ developmental and epileptic encephalopathies)
Ремиссия приступов Remission of seizures	7 (64)	32 (64)	8 (19)
Урежение приступов на 50 % и более Reduction of seizures by 50 % or more	1 (9)	8 (16)	26 (60)
Без значимого эффекта No significant effect	3 (27)	10 (20)	9 (21)

меняется при фокальных, генерализованных эпилепсиях и ЭЭ/ЭРЭ.

Представляем результаты нашего анализа эффективности Сейзара у 104 пациентов, опубликованного в 2022 г. (табл. 3).

В общей группе пациентов с различными формами эпилепсии терапевтическая ремиссия при приеме Сейзара была достигнута у 47 (45 %) из 104 пациентов. Уменьшение числа приступов на 50 % и более наблюдалось дополнительно у 35 (34 %); в целом терапевтический эффект (ремиссия или урежение приступов на 50 % и более) достигнут у 82 (79 %) из 104 пациентов.

Важно отметить благоприятное влияние Сейзара на когнитивные функции больных эпилепсией [18, 88], которое включает улучшение внимания и памяти, снижение детской гиперактивности, уменьшение вялости и сонливости, повышение способности к обучению, нормотимический эффект.

Положительное влияние Сейзара на когнитивные функции, обучение и поведение – важные факторы, способствующие формированию высокой комплаентности и удовлетворенности лечением.

Важными вопросами остаются требования для врачей по назначению препарата согласно международному непатентованному наименованию (МНН). Врач обязан в рекомендациях (заключении) указывать препараты по МНН; все лекарственные препараты выписываются на рецептурных бланках только по МНН. Но больные эпилепсией принимают АЭП с определенным торговым наименованием. Врач обязан предупреждать пациента, что различные лекарственные препараты с одним действующим веществом (МНН), – это не пол-

ностью одинаковые препараты, которые могут действовать на организм по-разному. При смене торгового названия препарата существует вероятность ухудшения здоровья пациента. Особенно это касается «небрендируемых» препаратов, т.е. выпускаемых по МНН.

Врач имеет право устно рекомендовать пациенту АЭП по торговому названию, если он хорошо знаком с действием именно этих препаратов и часто применяет их в практике.

Больной эпилепсией, информированный о свойствах выбранного бренда АЭП, особенностях заболевания, неприемлемости аналоговой замены, важности комплаенса, будет иметь достоверно лучшие шансы на достижение ремиссии.

Фармацевт не сможет уговорить пациента на замену препарата, если пациент будет убежден в необходимости выбора конкретного бренда.

Заключение. Высокая клиническая эффективность и хорошая переносимость – две основные составляющие современного лечения эпилепсии. Однако нередко идеального баланса между этими составляющими достичь невозможно [89].

По данным J. Engel (2013), контроль эпилепсии подразумевает снижение частоты приступов в результате терапии «до приемлемого пациентом уровня» и хорошую переносимость лечения.

Сейзар является «золотым стандартом» в лечении эпилепсии с высокой эффективностью, отличной переносимостью и минимальным тератогенным воздействием. При достижении адекватного контроля над приступами этот препарат, безусловно, представляется одним из лучших АЭП по переносимости.

Доклад иллюстрирован клиническими примерами.

Практические наблюдения при абсансной эпилепсии

Анжела Борисовна Кожокару, д.м.н., руководитель центра клинической нейрофизиологии и нейрофункциональной диагностики, заведующая отделением клинической нейрофизиологии ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России (Москва).

История изучения. Первое описание абсансного типа приступов представил S.A. Tissot в 1770 г., сообщив о наблюдениях мгновенных выключений сознания и прекращения речи в сочетании с легкими движениями глаз. В 1824 г. L.F. Calmeil ввел понятие «эпилептический абсанс» – «кратковременные эпизоды потери сознания у больных эпилепсией» [30]. В 1935 г. супруги Gibbs совместно с W. Lennox сообщили о возникновении при абсансе генерализованной синхронной и симметричной пик-волновой активности на фоне нормальной фоновой ЭЭГ [50].

Нейрофизиологические корреляты абсансов. Патогномоничный ЭЭГ-коррелят абсансного приступа – генерализованный синхронный и симметричный разряд спайк-волн [5]. На основе картины ЭЭГ различают: 1) типичный абсанс – генерализованные синхронные и симметричные разряды пик-волн частотой 3 Гц; 2) атипичный – с меньшей частотой спайк-волн и не столь выраженной синхронностью или симметричностью разрядов [5, 121]. ILAE (2019) определяет типичный абсанс как генерализованный тип приступа с внезапным началом и последующим нарушением сознания, степень нарушения может варьировать в зависимости от специфического синдрома [119].

Классификация. Абсанс относят к генерализованным (первично генерализованным) эпилептическим приступам [5, 121]. Абсансы относят к типу приступов с генерализованным началом, немоторным; выделяют типичные, атипичные, миоклонические, абсансы с МВ; также отдельно выделяют ФА, которые незаметны для окружающих и самого пациента (поэтому при ФА трудно определить реальный возраст начала приступов) [46, 72, 73].

Эпилепсии, ассоциированные с абсансами, по классификации ILAE 2019, включают ДАЭ и ЮАЭ, ЮМЭ, ГЭФС+, синдром Драве, ЭМАП, ЭМА. Другие авторы добавляют в этот список абсансную эпилепсию раннего детского возраста, эпилепсию с ФА, синдром Дживонса, синдром недостаточности GLUT1 (болезнь де Виво) (заболевание необходимо исключать, если абсансы начинаются раньше 4 лет) [72, 121].

Механизм действия Сейзара (ламотриджин) включает следующие компоненты: 1) стабилизация пресинаптической нейрональной мембраны за счет блокады

вольтажзависимых натриевых каналов; 2) ограничение высвобождения возбуждающих нейромедиаторов.

Фармакокинетика Сейзара (ламотриджин). Ламотриджин не метаболизируется системой цитохромов P450, при этом АЭП-ингибиторы уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы, к которым относятся вальпроаты, снижают клиренс ламотриджина, значительно увеличивая период полувыведения ($T_{1/2}$ около 60 ч), что может привести к увеличению концентрации ламотриджина в плазме в 2–6 раз. Ламотриджин имеет благоприятный фармакокинетический профиль и длительный период полувыведения (24–37 ч), что позволяет уменьшать кратность приема до 1 раза в сутки и, соответственно, значительно повышать комплаентность пациентов.

К наиболее частым НЯ относится кожная сыпь (у 4–10 % пациентов), обычно в виде макулопапулезных высыпаний, которая может возникнуть в течение 4–8 нед после начала лечения. Опасные НЯ включают мультиформную экссудативную эритему (синдром Стивенса–Джонсона) и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и встречаются в редких случаях.

Применение ламотриджина в лечении эпилепсии. В работе L.M. Frank и соавт. (1999) была продемонстрирована эффективность монотерапии ламотриджином при эпилептических приступах с генерализованным началом (типичных абсансах): 82 % пациентов достигли полного контроля приступов, и у 62 % сохранялся контроль над приступами в течение 4 нед [48].

В работе G.L. Holmes и соавт. (2008) отсутствие приступов после инициальной терапии ламотриджином было достигнуто: по данным дневника приступов – у 59 % ($n = 51$); по данным ЭЭГ – у 56 % ($n = 54$); по данным 24-часовой амбулаторной ЭЭГ – у 49 % ($n = 49$). Отсутствие приступов на поддерживающем этапе терапии ламотриджином было достигнуто: по данным дневника приступов – у 89 % пациентов (24-я неделя) и 86 % (32-я неделя) ($n = 28$); по данным клинической ЭЭГ – у 78 % ($n = 27$); по данным суточной амбулаторной ЭЭГ – у 81 % ($n = 26$). Наиболее частыми НЯ были головная боль и кашель [61].

Алгоритмы лечения абсансных эпилепсий. S.K. Kessler и E. McGinnis (2019) предложили алгоритм лечения абсансной эпилепсии у детей, включающий следующие этапы: 1) введение этосуксимида при выявлении абсансов; 2) при персистирующих приступах, или появлении НЯ при приеме этосуксимида, или наличии ГТКП – терапия вальпроатом; 3) при персистирующих приступах или НЯ при приеме этосуксимида или вальпроата в монотерапии – терапия ламотриджином; 4) при персистирующих приступах или НЯ при приеме этосуксимида, вальпроата или ламотриджина в монотерапии – комбинированная терапия, комбинация вальпроата и ламотриджина или клобазама [70].

Другой алгоритм лечения ДАЭ представили В. Mostacci и соавт. (2021): 1) при изолированных абсансах назначается этосуксимид; 2) при неконтролируемых абсансах или при сочетании абсансов с ГТКП препарат выбора – ламотриджин; 3) другие возможные варианты терапии: клобазам, клоназепам, леветирацетам, топирамат, зонисамид; 4) в случае множественных неудач – применение вальпроата [83].

Алгоритм лечения ЮАЭ, представленный той же группой авторов [83], включает следующие этапы: 1) инициальная терапия – ламотриджин; 2) персистенция абсансов – этосуксимид; 3) при наличии ГТКП – леветирацетам, топирамат; 4) другие возможные варианты лечения: клобазам, клоназепам, зонисамид; 5) в случае множественных неудач – применение вальпроата [83].

Е. Cerulli Irelli и соавт. (2023) опубликовали данные по сравнительной эффективности леветирацетама и ламотриджина в качестве препаратов 1-й линии для

лечения абсансов у пациентов женского пола при ИГЭ. Наибольшая эффективность была выявлена на фоне терапии леветирацетамом только при ЮМЭ (отношение рисков 0,47; 95 % доверительный интервал 0,32–0,68; $p < 0,001$), без статистически значимых различий среди других синдромов ИГЭ. Ламотриджин имел преимущества перед леветирацетамом по переносимости. У обоих препаратов отмечалось схожее удержание на терапии через 12 мес [32].

О.А. Пылаева и К.Ю. Мухин (2020) провели ретроспективное исследование с включением 22 пациентов в возрасте от 3 до 34 лет (средний возраст – 15,3 года): 10 пациентов мужского пола, 12 – женского; 8 взрослых и 14 детей (до 18 лет), из них 6 детей в возрасте от 3 до 12 лет. Распределение по формам эпилепсии: идиопатическая (генетическая) генерализованная эпилепсия ($n = 9$); идиопатическая (генетическая) фокальная эпилепсия ($n = 2$); фокальная эпилепсия неустановленной этиологии ($n = 1$); структурная и предположительно

Из рекомендаций NICE 2022

Абсансы (включая ДАЭ)

5.3.1. Предложите этосуксимид в качестве 1-й линии лечения при приступах абсансов.

5.3.2. Если лечение 1-й линии неэффективно, предложите вальпроат натрия в качестве 2-й линии или дополнительной терапии приступов абсансов в категориях пациентов:

- мальчики всех возрастов;
- девочки до 10 лет, которым вряд ли понадобится лечение, когда они достигнут детородного возраста;
- женщины, которые не могут иметь детей.

5.3.3. Если лечение 2-й линии неэффективно для приступов абсансов, предложите ламотриджин или леветирацетам в качестве 3-й линии монотерапии или дополнительных вариантов лечения. Если первый из этих вариантов неудачный, рассмотрите второй из данных вариантов.

Абсансы в сочетании с другими типами приступов

5.3.5. Рассмотрите вальпроат натрия в качестве препарата 1-й линии для приступов абсансов в сочетании с другими типами приступов (или при их риске) в категориях пациентов:

- мальчики и мужчины;
- девочки до 10 лет, которым вряд ли понадобится лечение, когда они достигнут детородного возраста;
- женщины, которые не могут иметь детей.

5.3.6. Рассмотрите ламотриджин или леветирацетам в качестве вариантов лечения 1-й линии у женщин и девочек, способных иметь детей (включая молодых девушек, которым вероятно понадобится лечение, когда они достигнут детородного возраста), с абсансными приступами и другими типами приступов (или с риском их возникновения). Если первый вариант оказался неудачным, рассмотрите второй из вариантов.

5.3.7. Не назначайте вальпроат натрия при абсансах в сочетании с другими типами приступов (или риском их возникновения) женщинам и девочкам, способным иметь детей (включая девушек, которым, вероятно, потребуется лечение, когда они достигнут детородного возраста), за исключением случаев, когда:

- другие варианты лечения неэффективны;
- риски и преимущества были полностью обсуждены, включая риски для будущего ребенка;
- была принята во внимание вероятность беременности, а при необходимости была внедрена программа предотвращения беременности.

структурная фокальная эпилепсия ($n = 4$), генетические и предположительно генетические ЭЭ ($n = 6$). Эффективность Сейзара при различных типах приступов составила: абсансы – 86 %, миоклонические приступы – 80 %, структурная фокальная эпилепсия – 80 %, другие формы – 66,7 %. Авторы показали, что Сейзар эффективен как при первичной монотерапии, так и в комбинированной терапии, включая пациентов с фармакорезистентной эпилепсией [18].

В 2022 г. данной группой авторов был обобщен опыт применения Сейзара на большей группе пациентов. В исследовании участвовали 104 пациента: 87 детей и 17 взрослых (42 – мужского и 62 – женского пола). Распределение по формам эпилепсии: структурная и предположительно структурная фокальная эпилепсия ($n = 44$), фокальная эпилепсия неустановленной этиологии ($n = 6$), генетические и предположительно генетические эпилепсии и ЭЭ ($n = 43$), идиопатические формы эпилепсии ($n = 11$). Сейзар применялся в монотерапии у 38 пациентов; добавлен к другим АЭП в 66 случаях; сочетание Сейзара с 1 АЭП получали 48 пациентов, сочетание Сейзара с 2 АЭП – 18 пациентов (из которых успешный переход с политерапии на монотерапию Сейзаром совершен у 2 пациентов) (табл. 4).

По оценке эффективности и переносимости терапии больными эпилепсией (материалы заседания Совета экспертов неврологов-эпилептологов Центрального федерального округа, 2022) Сейзар является:

- препаратом 1-го выбора в монотерапии и рациональной политерапии при всех формах эпилепсии и эпилептических синдромах у детей и взрослых;
- препаратом 1-й линии при генерализованной эпилепсии у детей, в том числе начиная с 3 лет (при абсансах), в связи с положительным когнитивным профилем;
- препаратом 1-го выбора при инициальной монотерапии женской и подростковой эпилепсии;
- препаратом выбора у больных с коморбидными психическими расстройствами.

На этапе планирования беременности оправдан перевод женщин с детородным потенциалом на ламотриджин [3].

Проблема взаимозаменяемости оригинальных и генерических препаратов при эпилепсии. По мнению М. Holtkamp и W.H. Theodore (2019), хотя генерические АЭП значительно дешевле, чем фирменные препараты, необходимым условием применения АЭП является биоэквивалентность [62]. Для клиницистов терапевтическая эквивалентность важна для предотвращения рецидива приступов или интоксикации при переходе на дженерики или между ними. Клинические исследования показывают, что переход на дженерики или между ними может оказывать влияние на эффективность лечения, даже если содержание препарата в крови при замене его существенно не меняется.

Таблица 4. Эффективность Сейзара при различных формах эпилепсии в общей группе пациентов, $n = 104$ [16]

Table 4. Efficacy of Seizar in various forms of epilepsy in the general group of patients, $n = 104$ [16]

Эффект Effect	Идиопатические эпилепсии, n (%) Idiopathic epilepsies, n (%)	Структурные фокальные эпилепсии, n (%) Structural focal epilepsies, n (%)	Генетические эпилепсии (+ энцефалопатии развития и эпилептические), n (%) Genetic epilepsies (+ developmental and epileptic encephalopathies), n (%)
Ремиссия приступов Remission of seizures	7 (64), из них 5 – клинико-электроэнцефалографическая ремиссия 7 (64), of which 5 were in clinical electroencephalographic remission	32 (64), из них 9 – клинико-электроэнцефалографическая ремиссия 32 (64), of which 9 were in clinical electroencephalographic remission	8 (19)
Урежение приступов на 50 % и более Reduction of seizures by 50 % or more	1 (9)	8 (16)	26 (60)
Без значимого эффекта No significant effect	3 (27)	10 (20)	9 (21)
Всего Total	11 (100)	50 (100)	43 (100)

Если необходимо переключиться на универсальные АЭП или между ними, врачи должны консультировать своих пациентов о необходимости строгой приверженности к лечению для снижения рисков.

Динамика плазменной концентрации ламотриджина по основным фармакокинетическим показателям (AUC и C_{max}) после однократного приема препаратов Сейзар и Ламиктал в дозе 200 мг показала отсутствие существенных различий [19].

Тактика перехода терапии пациентов с разными формами эпилепсии/типами приступов с базовых АЭП на Сейзар [49, 111]. Монотерапия АЭП – «золотой стандарт» лечения эпилепсии, связана с низкой вероятностью развития НЯ, позволяет избежать использования сложных режимов дозирования, добиться более высокой комплаентности пациентов, снизить стоимость лечения по сравнению с политерапией.

Внезапная замена одного АЭП на другой трудноосуществима и нежелательна, и даже потенциально опасна, так как возрастает риск резкого учащения приступов и развития непереносимых ПЭ АЭП.

На основе консенсуса мнений экспертов по результатам опроса SPECTRA (Study by a Panel of Experts Considerations for Therapy Replacement and Antiepileptics) с использованием дельфийского (Delphi) метода предпочтение отдается следующим стратегиям:

- переходная политерапия – процесс инициации лечения пациента новым АЭП до достижения его целевой дозы при сохранении поддерживающей дозы базового АЭП с последующим ее снижением и отменой первого АЭП;
- предпочтительна стратегия медленного титрования нового препарата при сохранении фиксированной дозы базового АЭП, что обеспечивает лучший контроль приступов и переносимость терапии;
- рекомендован гибкий режим титрования, предусматривающий постепенное снижение дозы базового препарата.

В соответствии с резолюцией заседания рабочей группы Российской противоэпилептической лиги сформулированы основные принципы безопасного выбора АЭП в рамках одного МНН [1]:

- у пациентов, находящихся в ремиссии, следует избегать замены препарата в рамках одного МНН, включая форму препарата. Замена может повлечь за собой возобновление приступов, возникновение НЯ и социальные последствия для пациента;
- замена лекарственного препарата в рамках одного МНН у пациентов, находящихся в ремиссии, не оправдана с экономической точки зрения в связи с возрастанием затрат на медицинскую помощь и увеличением не прямых расходов.

Заключение. Сейзар имеет самый большой клинический опыт применения (среди препаратов ламотриджина) в РФ. Эффективен в отношении ИГЭ, при этом длительность приема Сейзара без отмены терапии достигает 5 и более лет. Возможно применять Сейзар в монотерапии и в комбинации с вальпроатом, в дальнейшем снижая дозу вальпроата для уменьшения риска развития множественных НЯ.

Сейзар – эталонный ламотриджин в РФ, имеющий высокую терапевтическую эффективность и биоэквивалентность, соответственно, воспринимается врачебным сообществом как оригинальный препарат.

Оптимальный алгоритм фармакотерапии при абсансной эпилепсии:

1. При изолированных абсансах – монотерапия Сейзаром (ламотриджином) – 1-я линия монотерапии у женщин и девушек, способных иметь детей; при НЯ ламотриджина – этосуксимид.
2. При абсансах в комбинации с другими видами приступов: при сочетании с ГСП – Сейзар (ламотриджин) в монотерапии; при сочетании с ГСП и при НЯ этосуксимида – монотерапия вальпроатом, дуотерапия комбинацией ламотриджин + вальпроат.
3. При персистирующих приступах абсансов, ГСП, НЯ ламотриджина или вальпроата, противопоказаниях к назначению вальпроата – применение в монотерапии топирамата, клобазама; применение в дуотерапии топирамата и клобазама.

Доклад иллюстрирован клиническими примерами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Авакян Г.Н., Белоусова Е.Д., Бурд С.Г. и др. Рекомендации экспертного совета Российской противоэпилептической лиги по применению оригинальных и воспроизведенных препаратов (дженериков) для лечения эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2011;3(1):17–9.
Avakyan G.N., Belousova E.D., Burd S.G. et al. Recommendations

of the Expert Council of the Russian Antiepileptic League on the use of original and generic drugs for the treatment of epilepsy. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2011;3(1):17–9. (In Russ.)

2. Гусяков Ф.И., Белоусова М.В., Морозова Е.А., Газизова Д.Г. Гетерогенность абсансных эпилепсий в детском возрасте. Обозре-

- ние психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева 2021;55(3):32–44. DOI: 10.31363/2313-7053-2021-56-3-32-44
- Gusakov F.I., Belousov M.V., Morozova E.A., Gazizova D.G. Heterogeneity of childhood absence epilepsies. *Obzrenie psikhatrii i meditsinskoj psikhologii im. V.M. Bekhtereva = V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology* 2021;55(3):32–44. (In Russ.). DOI: 10.31363/2313-7053-2021-56-3-32-44
3. Ермоленко Н.А., Рудакова И.Г., Калмыкова Г.В. и др. Оценка эффективности и переносимости терапии больных эпилепсией: материалы заседания Совета экспертов неврологов-эпилептологов Центрального федерального округа. Москва, 10 декабря 2022 г. Клинический разбор в общей медицине 2023;4(6):13–9. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00266
Ermolenko N.A., Rudakova I.G., Kalmykova G.V. et al. Assessment of the effectiveness and tolerability of therapy for patients with epilepsy: materials of the meeting of the Council of Experts of Neurologists-Epileptologists of the Central Federal District. Moscow, December 10, 2022. *Klinicheskiy razbor v obshchey meditsine = Clinical Review in General Medicine* 2023;4(6):13–9. (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00266
 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сейзар. Instruction for use of the medicinal product Sazar. (In Russ.).
 5. Карлов В.А. Абсанс. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2005;105(3):55–60.
Karlov V.A. Absence seizure. *Zhurnal neurologii i psikhatrii im. S.S. Korakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2005;105(3):55–60. (In Russ.).
 6. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: руководство для врачей. М.: Бином, 2019. 896 с.
Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men: a guide for doctors. Moscow: Binom, 2019. 896 p. (In Russ.).
 7. Карлов В.А., Овнатанов Б.С. Медиобазальные эпилептические очаги и абсансная активность на ЭЭГ. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1986;87(6):805–12.
Karlov V.A., Ovnatanov B.S. Mediobasal epileptic foci and absence activity on the EEG. *Zhurnal neurologii i psikhatrii im. S.S. Korakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 1986;87(6):805–12. (In Russ.).
 8. Клинические рекомендации. Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей. 2022. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/741_1
Clinical recommendations. Epilepsy and status epilepticus in adults and children. 2022. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/741_1. (In Russ.).
 9. Клинические рекомендации. Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей. 2023. Доступно по: <https://nrcpn.ru/doc/2021/kr-epilepsiya.pdf>
Clinical recommendations. Epilepsy and status epilepticus in adults and children. 2023. Available at: <https://nrcpn.ru/doc/2021/kr-epilepsiya.pdf>. (In Russ.).
 10. Кулиш Е.А., Котов А.С., Мухина Е.В. и др. Синдром дефицита транспортера глюкозы I типа: клинический случай. Русский журнал детской неврологии 2019;14(2):23–8.
DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-2-23-28
Kulich E.A., Kotov A.S., Mukhina E.V. et al. Glucose transporter deficiency syndrome type 1: a case report. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology* 2019;14(2):23–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-2-23-28
 11. Лечение синдрома дефицита GLUT1. Клинические рекомендации Минздрава России. Доступно по: <https://diseases.medelement.com/disease/синдром-дефицита-glut1-кп-рф-2024/18123>.
Treatment of GLUT1 deficiency syndrome. Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia. Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/синдром-дефицита-glut1-кп-рф-2024/18123>. (In Russ.).
 12. Лукьянова Е.Г., Пырьева Е.А., Сорвачева Т.Н. и др. Кетогенная диета в лечении детей с фармакорезистентной эпилепсией. Отечественный опыт и перспективы. Российский неврологический журнал 2021;26(5):52–60.
DOI: 10.30629/2658-7947-2021-26-5-52-60
Lukyanova E.G., Pyreva E.A., Sorvacheva T.N. et al. Ketogenic diet in the treatment of pharmacoresistent epilepsy. Domestic experience and perspectives. *Rossiyskiy neurologicheskiy zhurnal = Russian Neurological Journal* 2021;26(5):52–60. (In Russ.). DOI: 10.30629/2658-7947-2021-26-5-52-60
 13. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Пылаева О.А. Эпилепсия с миоклонически-астатическими приступами (синдром Дозе). Русский журнал детской неврологии 2013;8(1):25–38.
DOI: 10.17650/2073-8803-2013-8-1-25-38
Mukhin K.Yu., Mironov M.B., Pylaeva O.A. Myoclonic astatic epilepsy (Doose syndrome). *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology* 2013;8(1):25–38. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2013-8-1-25-38
 14. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы. Клинико-электроэнцефалографическая диагностика и терапия. В кн.: Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Под ред. К.Ю. Мухина, Л.Ю. Глуховой, М.Ю. Бобыловой и др. 6-е изд. М.: Русский печатный двор, 2023. С. 146–323.
Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Epileptic syndromes. Clinical electroencephalographic diagnosis and therapy. In: *Epileptic syndromes. Diagnostics and therapy*. Eds.: K.Yu. Mukhin, L.Yu. Glukhova, M.Yu. Bobylova et al. 6th edn. Moscow: Russkiy Pechatniy Dvor, 2023. Pp. 146–323. (In Russ.).
 15. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Калинина Л.В. и др. Типичные абсансы: клиническая систематизация и терапия. Вестник практической неврологии 1995;1(1):30–40.
Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Kalinina L.V. et al. Typical absence seizures: clinical systematization and therapy. *Vestnik prakticheskoy neurologii = Bulletin of Practical Neurology* 1995;1(1):30–40. (In Russ.).
 16. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бобылова М.Ю., Фрейдкова Н.В. Ламотриджин (Сейзар) в лечении эпилепсии: результаты 4-летнего применения препарата в Объединении медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки. Русский журнал детской неврологии 2022;17(3):8–36.
DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-8-36
Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Bobylova M.Yu., Freydkova N.V. Lamotrigine (Sazar) in the treatment of epilepsy: four years of experience in Svt. Luka's Association of Medical institutions for the diagnosis, treatment, and rehabilitation of nervous system diseases and epilepsy. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology* 2022;17(3):8–36. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-8-36
 17. Новые данные о безопасности популярных противосудорожных препаратов. Катренстиль: онлайн-журнал для фармацевтов и медицинских работников 2024;244. Доступно по: https://www.katrenstyle.ru/news/novye_dannye_o_bezopasnosti_populyarnykh_protivosudorozhnykh_preparatov.
New data on the safety of popular anticonvulsants. *Katrenstyle: online magazine for pharmacists and medical professionals* 2024;244. Available at: https://www.katrenstyle.ru/news/novye_dannye_o_bezopasnosti_populyarnykh_protivosudorozhnykh_preparatov. (In Russ.).
 18. Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Эффективность и переносимость Сейзара (ламотриджин) в лечении эпилепсии (опыт Института детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки). Русский журнал детской неврологии 2020;15(2):17–41.
DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-2-17-41
Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu. Efficacy and tolerability of Seizar (lamotrigine) in the treatment of epilepsy (experience of Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy). *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology* 2020;15(2):17–41. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-2-17-41
 19. Рудакова И.Г. Лечение эпилепсии в режиме взаимозамен и качество контроля эпилепсии – актуальные вопросы клинической практики. Фокус – ламотриджин. Вестник эпилептологии 2023;1:19–29.
Rudakova I.G. Treatment of epilepsy in a reciprocal mode and the quality of epilepsy control are current issues in clinical practice. *Focus – lamotrigine. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology* 2023;1:19–29. (In Russ.).

20. Сейзар. Регистр лекарственных средств России. Доступно по: <https://www.rlsnet.ru/drugs/seizar-36856>. Sazar. Register of Medicines of Russia. Available at: <https://www.rlsnet.ru/drugs/seizar-36856>. (In Russ.).
21. Синкин М.В., Кваскова Н.Е., Брутян А.Г. и др. Русскоязычный словарь терминов, используемых в клинической электроэнцефалографии. Нервные болезни 2021;1:83–8. DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12312
Sinkin M.V., Kvaskova N.E., Brutyan A.G. et al. Russian glossary of terms used in clinical electroencephalography. Nervnye bolezni = Nervous Diseases 2021;1:83–8. (In Russ.). DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12312
22. Усачева Е.Л., Айвазян С.О., Сорвачева Т.Н. и др. Применение кетогенной диеты в лечении фармакорезистентных эпилепсий. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2004;7:29–34.
Usacheva E.L., Ayvazyan S.O., Sorvacheva T.N. et al. The use of a ketogenic diet in the treatment of drug-resistant epilepsies. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2004;7:29–34. (In Russ.).
23. Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии. Т. 1. Под ред. К.Ю. Мухина, Л.Ю. Глуховой, А.А. Холина. М.: Русский Печатный Двор, 2023. 912 с.
Epilepsy. Atlas of electroclinical diagnostics and therapy. Vol. 1. Eds.: K.Yu. Mukhin, L.Yu. Glukhova, A.A. Kholin. Moscow: Russkiy Pechatniy Dvor, 2023. 912 p. (In Russ.).
24. Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии. Т. 2. Под ред. К.Ю. Мухина, Л.Ю. Глуховой, А.А. Холина. М.: Русский Печатный Двор, 2024. 884 с.
Epilepsy. Atlas of electroclinical diagnostics and therapy. Vol. 2. Eds.: K.Yu. Mukhin, L.Yu. Glukhova, A.A. Kholin. Moscow: Russkiy Pechatniy Dvor, 2024. 884 p. (In Russ.).
25. Aldenkamp A.P., Baker G. A systematic review of the effects of lamotrigine on cognitive function and quality of life. *Epilepsy Behav* 2001;2(2):85–91. DOI: 10.1006/ebeh.2001.0168
26. Bartolomei F., Genton P., Dravet Ch. et al. Comparative clinical and EEG study of Juvenile and childhood absence epilepsies. *Epilepsia* 1995;36(S3):S75–6.
27. Ben-Zeev B., Watemberg N., Lerman P. et al. Sulthiame in childhood epilepsy. *Pediatr Int* 2004;46(5):521–4. DOI: 10.1111/j.1442-200x.2004.01954.x
28. Berg M., Welty T.E., Gidal B.E. Bioequivalence between generic and branded lamotrigine in people with epilepsy: the EQUIGEN randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2017;74(8):919–26. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.0497
29. Brigo F., Igwe S.C. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2(2):CD003032. DOI: 10.1002/14651858.CD003032.pub3
30. Calmeil L.F. De l'épilepsie étudiée sous le rapport de son siège et de son influence sur la production de aliénation mentale; thèse présentée et soutenue à la Faculté de Médecine de Paris. Paris, 1824. (In French).
31. Carter E.G., Armour E.A., Pagano L.M., Reddy S.B. Epilepsy with myoclonic absences: a case series highlighting clinical heterogeneity and surgical management. *Epileptic Disord* 2022;24(3):541–7. DOI: 10.1684/epd.2022.1420
32. Cerulli Irelli E., Cocchi E., Morano A. et al. Women with Epilepsy Treatment Options and Research (WETOR) Study Group. Levetiracetam vs lamotrigine as first-line antiseizure medication in female patients with idiopathic generalized epilepsy. *JAMA Neurol* 2023;80(11):1174–81. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.3400
33. Kuo C.C. A common anticonvulsant binding site for phenytoin, carbamazepine, and lamotrigine in neuronal Na⁺ channels. *Mol Pharmacol* 1998;54:712–21.
34. Cnaan A., Shinnar S., Arya R. et al. Childhood Absence Epilepsy Study Group. Second monotherapy in childhood absence epilepsy. *Neurology* 2017;88(2):182–90. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003480
35. Conrad E.C., Chugh N., Ganguly T.M. et al. Using generalized polyspike train to predict drug-resistant idiopathic generalized epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2022;39(6):459–65. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000803
36. Coppola G., Licciardi F., Sciscio N. et al. Lamotrigine as first-line drug in childhood absence epilepsy: a clinical and neurophysiological study. *Brain Dev* 2004;26(1):26–9. DOI: 10.1016/s0387-7604(03)00090-1
37. Coppola G., Veggiotti P., Cusmai R. et al. The ketogenic diet in children, adolescents and young adults with refractory epilepsy: an Italian multicentric experience. *Epilepsy Res* 2002;48(3):221–7. DOI: 10.1016/s0920-1211(01)00315-1
38. Crunelli V., Leresch N., Cope D.W. GABA-A receptor function in typical absence seizures. In: Jasper's basic mechanisms of the epilepsies. Eds.: J.L. Noebels, M. Avoli, M.A. Rogawski. 4th edn. Bethesda: National Center for Biotechnology Information, 2012.
39. Crunelli V., Leresche N. Childhood absence epilepsy: genes, channels, neurons and networks. *Nat Rev Neurosci* 2002;3(5):371–82. DOI: 10.1038/nrn811
40. Temkin O. The Falling sickness. John Hopkins University Press, 1994.
41. Dlugos D., Shinnar S., Cnaan A. et al. Childhood Absence Epilepsy Study Team. Pretreatment EEG in childhood absence epilepsy: associations with attention and treatment outcome. *Neurology* 2013;81(2):150–6. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829a3373
42. Doose H. Myoclonic atstatic epilepsy of early childhood. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Eds.: J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet et al. London, 1992. Pp. 103–114.
43. Duchowny M., Pellock J.M., Graf W.D. et al. A placebo-controlled trial of lamotrigine add-on therapy for partial seizures in children. *Neurology* 1999;53(8):1724–31. DOI: 10.1212/wnl.53.8.1724
44. Dusanter C., Houot M., Mere M. et al. Cognitive effect of antiseizure medications in medial temporal lobe epilepsy. *Eur J Neurol* 2023;30(12):3692–702. DOI: 10.1111/ene.16050
45. Ferner R.E., Panayiotopoulos C.P. “Phantom” typical absences, absence status and experiential phenomena. *Seizure* 1993;2:253–6. DOI: 10.1016/s1059-1311(05)80135-9
46. Fisher R.S., Cross J.H., D'Souza C. et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017;58(4):531–42. DOI: 10.1111/epi.13671
47. Fonseca Wald E.L.A., Klinkenberg S., Voncken T.P.C. et al. Cognitive development in absence epilepsy during long-term follow-up. *Child Neuropsychol* 2019;25(8):1003–21. DOI: 10.1080/09297049.2019.1614156
48. Frank L.M., Enlow T., Holmes G.L. et al. Lamictal (lamotrigine) monotherapy for typical absence seizures in children. *Epilepsia* 1999;40(7):973–9. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb00805.x
49. Garnett W.R., St Louis E.K., Henry T.R., Bramley T. Transitional polytherapy: tricks of the trade for monotherapy to monotherapy AED conversions. *Curr Neuropharmacol* 2009;7(2):83–95. DOI: 10.2174/157015909788848884
50. Gibbs F.A., Davis H., Lennox W.G. The electroencephalogram in epilepsy and in conditions of impaired consciousness. *Arch Neurol Psych* 1935;34(6):1135–48. DOI: 10.1001/archneurpsyc.1935.02250240002001
51. Glauser T.A., Holland K., O'Brien V.P. et al. Childhood Absence Epilepsy Study Group. Pharmacogenetics of antiepileptic drug efficacy in childhood absence epilepsy. *Ann Neurol* 2017;81(3):444–53. DOI: 10.1002/ana.24886
52. Glauser T.A., Cnaan A., Shinnar S. et al. Childhood Absence Epilepsy Study Team. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months. *Epilepsia* 2013;54(1):141–55. DOI: 10.1111/epi.12028
53. Gossman W., Albuja A.C., Murphy P.B. Absence Seizure. StatPearls Publishing, 2019.
54. Grunze H., Greene R.W., Moller H.J. et al. Lamotrigine may limit pathological excitation in the hippocampus by modulating a transient potassium outward current. *Brain Res* 1998;791:330–4. DOI: 10.1016/s0006-8993(98)00180-2
55. Grunze H., Von Wegerer J., Greene R.W., Walden J. Modulation of calcium and potassium currents by lamotrigine. *Neuropsychobiology* 1998;38:131–8. DOI: 10.1159/000026528
56. Guerrini R., Mari F., Auvin S., Dravet C. Myoclonic epilepsies in infancy and early childhood. In: *Epileptic Syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Eds.: M. Bureau, P. Genton, A.V. Delgado-Escueta et al. 6th edn. Paris: John Libbey Eurotext Ltd., 2019. Pp.173–188.

57. Guilhoto L.M. Absence epilepsy: continuum of clinical presentation and epigenetics? *Seizure* 2017;44:53–7. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.11.031
58. Han M.J., Kim S.J. Effects of antiepileptic drugs on language abilities in benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes. *J Clin Neurol* 2018;14(4):523–9. DOI: 10.3988/jcn.2018.14.4.523
59. Hansen C.C., Ljung H., Brodtkorb E., Reimers A. Mechanisms underlying aggressive behavior induced by antiepileptic drugs: focus on topiramate, levetiracetam, and perampamil. *Behav Neurol* 2018;2018:2064027. DOI: 10.1155/2018/2064027
60. Holmes G.L., Fisher R. Childhood absence epilepsy. 2013. Available at: <https://www.epilepsy.com/what-is-epilepsy/syndromes/childhood-absence-epilepsy>.
61. Holmes G.L., Frank L.M., Sheth R.D. et al. Lamotrigine monotherapy for newly diagnosed typical absence seizures in children. *Epilepsy Res* 2008;82(2–3):124–32. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2008.07.016
62. Holtkamp M., Theodore W.H. Generic antiepileptic drugs—safe or harmful in patients with epilepsy? *Epilepsia* 2018;59(7):1273–81. DOI: 10.1111/epi.14439
63. Hwang H., Kim H., Kim S.H. et al. Long-term effectiveness of ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *Brain Dev* 2012;34(5):344–8. DOI: 10.1016/j.braindev.2011.08.007
64. Jiff D.M., van Veenendaal T.M., Debeij-van Hall M.H. et al. The cognitive profile of ethosuximide in children. *Paediatr Drugs* 2016;18(5):379–85. DOI: 10.1007/s40272-016-0187-z
65. Information on the risks of Valproate use in girls (of any age) and women of childbearing potential (Epilim, Depakote, Convulex, Episenta, Epival, Kentlim, Orlept, Sodium Valproate, Syonell, Valpal, Belvo & Dyzantil). Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. 2020. Available at: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/950802/107995_Valproate_HCP_Booklet_DR15_v07_DS_07-01-2021.pdf.
66. Ivanova N., Peycheva V., Kamenarova K. et al. Three novel SLC2A1 mutations in Bulgarian patients with different forms of genetic generalized epilepsy reflecting the clinical and genetic diversity of GLUT1-deficiency syndrome. *Seizure* 2018;54:41–4. DOI: 10.1016/j.seizure.2017.11.014
67. Jain P. Absence seizures in children: usual and the unusual. *Indian J Pediatr* 2020;87(12):1047–56. DOI: 10.1007/s12098-020-03423-8
68. Jasper H.H., Droogeleever-Fortuyn J. Experimental studies on the functional anatomy of petit mal epilepsy. *Assoc Res Nerv Ment Dis* 1947;26:272–98.
69. Kang J.Q., Macdonald R.L. Molecular pathogenic basis for *GABRG2* mutations associated with a spectrum of epilepsy syndromes, from generalized absence epilepsy to Dravet syndrome. *JAMA Neurol* 2016;73(8):1009–16. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.0449
70. Kessler S.K., McGinnis E. A practical guide to treatment of childhood absence epilepsy. *Paediatr Drugs* 2019;21(1):15–24. DOI: 10.1007/s40272-019-00325-x
71. Kossoff E.H., Zupec-Kania B.A., Auvin S. et al. Charlie Foundation; Matthew’s Friends; Practice Committee of the Child Neurology Society. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open* 2018;3(2):175–92. DOI: 10.1002/epi4.12225
72. Koutroumanidis M. The role of EEG in the diagnosis and classification of epilepsy syndromes. *John Libbey Eurotext*. 2017. P. 200.
73. Koutroumanidis M., Arzimanoglou A., Caraballo R. et al. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 1). *Epileptic Disord* 2017;19(3):233–98. DOI: 10.1684/epd.2017.0935
74. Koutroumanidis M., Aggelakis K., Panayiotopoulos C.P. Idiopathic epilepsy with generalized tonic-clonic seizures only *versus* idiopathic epilepsy with phantom absences and generalized tonic-clonic seizures: one or two syndromes? *Epilepsia* 2008;49:2050–62. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01702.x
75. Larsen J., Johannesen K.M., Ek J. et al. The role of *SLC2A1* mutations in myoclonic astatic epilepsy and absence epilepsy, and the estimated frequency of GLUT1 deficiency syndrome. *Epilepsia* 2015;56(12):e203–8. DOI: 10.1111/epi.13222
76. Liu Y., Bao X., Wang D. et al. Allelic variations of GLUT1 deficiency syndrome: the Chinese experience. *Pediatr Neurol* 2012;47(1):30–4. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.04.010
77. Matricardi S., Verrotti A., Chiarelli F. et al. Current advances in childhood absence epilepsy. *Pediatr Neurol* 2014;50(3):205–12. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.10.009
78. Mattozzi S., Cerminara C., Sotgiu M.A. et al. Occurrence of hyperventilation-induced high amplitude rhythmic slowing with altered awareness after successful treatment of typical absence seizures and a network hypothesis. *Clin Neurophysiol Pract* 2021;6:185–8. DOI: 10.1016/j.cnp.2021.03.009
79. Medina M., Genton P., Bureau M. et al. Absence epilepsies. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Eds.: M. Bureau, P. Genton, C. Dravet et al. 6th ed. Paris: John Libbey Eurotext Ltd., 2019. Pp. 285–320.
80. Mignot K., von Stülpnagel C., Nava C. et al. Genetic and neurodevelopmental spectrum of SYNGAP1-associated intellectual disability and epilepsy [published correction appears in *J Med Genet* 2016;53(10):720]. *J Med Genet* 2016;53(8):511–22. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103451
81. Moavero R., Pisani L.R., Pisani F., Curatolo P. Safety and tolerability profile of new antiepileptic drug treatment in children with epilepsy. *Expert Opin Drug Saf* 2018;17(10):1015–28. DOI: 10.1080/14740338.2018.1518427
82. Mori T., Sakamoto M., Tayama T. et al. A case of epilepsy with myoclonic atonic seizures caused by *SLC6A1* gene mutation due to balanced chromosomal translocation. *Brain Dev* 2023;45(7):395–400. DOI: 10.1016/j.braindev.2023.03.001
83. Mostacci B., Ranzato F., Giuliano L. et al. Alternatives to valproate in girls and women of childbearing potential with idiopathic generalized epilepsies: state of the art and guidance for the clinician proposed by the Epilepsy and Gender Commission of the Italian League Against Epilepsy (LICE). *Seizure* 2021;85:26–38. DOI: 10.1016/j.seizure.2020.12.005
84. Mukhin K.Yu., Medvedev M.I., Petrukhin A.S. Epilepsy with myoclonic-astatic seizures: diagnostic criterion and treatment. *Brain Dev* 1998;20(6):481.
85. Myers K.A. Genetic epilepsy syndromes. *Continuum (Minneapolis)* 2022;28(2):339–62. DOI: 10.1212/CON.0000000000001077
86. *Epilepsies in children, young people and adults*. National Institute for Health and Care Excellence guideline. 2022. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217/>.
87. Nickels K., Kossoff E.H., Eschbach K., Joshi C. Epilepsy with myoclonic-atic seizures (Doose syndrome): clarification of diagnosis and treatment options through a large retrospective multicenter cohort. *Epilepsia* 2021;62(1):120–7. DOI: 10.1111/epi.16752
88. Panayiotopoulos C.P. *Idiopathic generalized epilepsies*. Springer, 2012. Pp. 41–44.
89. Panayiotopoulos C.P. *A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment*. 2nd edn. Springer, 2010. Pp. 45–49; 325–335.
90. Panayiotopoulos C.P. Syndromes of idiopathic generalized epilepsies not recognized by the International League against epilepsy. *Epilepsia* 2005;46(Suppl 9):57–66. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2005.00314.x
91. Panayiotopoulos C.P., Ferrie C.D., Koutroumanidis M. et al. Idiopathic generalised epilepsy with phantom absences and absence status in a child. *Epileptic Disord* 2001;3(2):63–6.
92. Panayiotopoulos C.P., Koutroumanidis M., Giannakodimos S., Agathonikou A. Idiopathic generalised epilepsy in adults manifested by phantom absences, generalised tonic-clonic seizures, and frequent absence status. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:622–7. DOI: 10.1136/jnnp.63.5.622
93. Panayiotopoulos C.P. *Principles of therapy in the epilepsies*. In: *Clinical guide to epileptic syndromes and their treatment*. Springer, 2007. Pp. 155–184.
94. Pearl P.L. Epilepsy syndromes in childhood. *Continuum (Minneapolis)* 2018;24(1, Child Neurology):186–209. DOI: 10.1212/CON.0000000000000568

95. Pellock J., Montouris G.D., Ramsay R.E. New developments in the treatment of epilepsy. *CNS Spectrums* 2000;5(S2):1–8. DOI: 10.1017/S1092852900023579
96. Peltola M.E., Leitinger M., Halford J.J. et al. Routine and sleep EEG: minimum recording standards of the International Federation of Clinical Neurophysiology and the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2023;64(3):602–18. DOI: 10.1111/epi.17448
97. Porwal M.H., Razzak A.N., Kumar V. et al. An analysis of suicidal and self-injurious behavior reports with antiseizure medications in the FDA adverse event database. *Epilepsy Res* 2024;203:107382. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2024.107382
98. Posner E.B., Mohamed K., Marson A.G. A systematic review of treatment of typical absence seizures in children and adolescents with ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine. *Seizure* 2005;14(2):117–22. DOI: 10.1016/j.seizure.2004.12.003
99. Ramm-Petersen A., Nakken K.O., Haavardsholm K.C., Selmer K.K. GLUT1-deficiency syndrome: report of a four-generation Norwegian family with a mild phenotype. *Epilepsy Behav* 2017;70(Pt A):1–4. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.02.016
100. Reed L., Ciliberto M., Fong S.L. et al. Efficacy of felbamate in a cohort of patients with epilepsy with myoclonic atonic seizures (EMaTS). *Epilepsy Res* 2024;201:107314. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2024.107314
101. Rinaldi V.E., Di Cara G., Mencaroni E., Verrotti A. Therapeutic options for childhood absence epilepsy. *Pediatr Rep* 2021;13(4):658–67. DOI: 10.3390/pediatric13040078
102. Sadleir L.G., Scheffer I.E., Smith S. et al. EEG features of absence seizures in idiopathic generalized epilepsy: impact of syndrome, age, and state. *Epilepsia* 2009;50(6):1572–8. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.02001.x
103. Sadleir L.G., Farrell K., Smith S. et al. Electroclinical features of absence seizures in childhood absence epilepsy. *Neurology* 2006;67(3):413–8. DOI: 10.1212/01.wnl.0000228257.60184.82
104. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G. et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):512–21. DOI: 10.1111/epi.13709
105. Seneviratne U., Cook M.J., D'Souza W.J. Electroencephalography in the diagnosis of genetic generalized epilepsy syndromes. *Front Neurol* 2017;8:499. DOI: 10.3389/fneur.2017.00499
106. Smith D., Baker G., Davies G. et al. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia* 1993;34(2):312–22. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1993.tb02417.x
107. Smith K.M., Wirrell E.C., Andrade D.M. et al. Management of epilepsy with eyelid myoclonia: results of an international expert consensus panel. *Epilepsia* 2023;64(9):2342–50. DOI: 10.1111/epi.17682
108. Smith K.M., Wirrell E.C., Andrade D.M. et al. Clinical presentation and evaluation of epilepsy with eyelid myoclonia: results of an international expert consensus panel. *Epilepsia* 2023;64(9):2330–41. DOI: 10.1111/epi.17683
109. Smith K.M., Wirrell E.C., Andrade D.M. et al. A comprehensive narrative review of epilepsy with eyelid myoclonia. *Epilepsy Res* 2023;193:107147. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2023.107147
110. Specchio N., Wirrell E.C., Scheffer I.E. et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022;63(6):1398–442. DOI: 10.1111/epi.17241
111. St Louis E.K., Gidal B.E., Henry T.R. et al. Conversions between monotherapies in epilepsy: expert consensus. *Epilepsy Behav* 2007;11(2):222–34. DOI: 10.1016/j.yebeh.2007.04.007
112. Stafstrom C.E. Dietary approaches to epilepsy treatment: old and new options on the menu. *Epilepsy Curr* 2004;4(6):215–22. DOI: 10.1111/j.1535-7597.2004.46001.x
113. Strzelczyk A., Schubert-Bast S. Psychobehavioural and cognitive adverse events of anti-seizure medications for the treatment of developmental and epileptic encephalopathies. *CNS Drugs* 2022;36(10):1079–111.
114. Tassinari C.A., Lyagoubi S., Santos V. et al. Study on spike and wave discharges in man. II. Clinical and electroencephalographic aspects of myoclonic absences. *Rev Neurol (Paris)* 1969;121(3):379–83. (In French).
115. Tissot S.A. *Traité de l'épilepsie. Faisant le tome troisième du Traité des nerfs & de leurs maladies.* Paris: Didot Le Jeune, 1770. (In French).
116. Tomson T., Battino D., Bromley R. et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord* 2019;21(6):497–517. DOI: 10.1684/epd.2019.1105
117. Topiramate side effects (Topamax) guide. Most common to severe side effects of topiramate. Side effects topiramate prescription can cause. Topiramate side effects 25 mg to the highest dosage. Topiramate side effect treatment. Ed. by Y. Francese. 2023. Available at: <https://welevelupnj.com/treatment/topiramate-sideeffects/>.
118. Trevathan E., Kerls S.P., Hammer A.E. et al. Lamotrigine adjunctive therapy among children and adolescents with primary generalized tonic-clonic seizures. *Pediatrics* 2006;118(2):e371–8. DOI: 10.1542/peds.2006-0148
119. Typical absence seizure. Clinical overview. Available at: <https://www.epilepsydiagnosis.org/seizure/absence-typical-overview.html>.
120. Typical Absence Seizures. International League Against Epilepsy. Available at: <https://www.epilepsydiagnosis.org/seizure/absence-typicalrelatedsyndromes.html>.
121. Typical absence seizure. Related syndromes. Available at: <https://www.epilepsydiagnosis.org/seizure/absence-typicalrelatedsyndromes.html>.
122. Unterberger I., Trinka E., Kaplan P.W. et al. Generalized nonmotor (absence) seizures – what do absence, generalized, and nonmotor mean? *Epilepsia* 2018;59(3):523–9. DOI: 10.1111/epi.13996
123. Beniczky S., Trinka E., Abdulla F. Updated classification of epileptic seizures: position paper of the International League Against Epilepsy. Available at: <https://www.ilae.org/files/dmfile/updated-sz-classification2.pdf>.
124. Valproate use in men: as a precaution, men and their partners should use effective contraception. 2024. Available at: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/valproate-use-in-men-as-a-precaution-menand-their-partners-should-use-effective-contraception>.
125. Van der Louw E., Trimmel-Schwahofer P., Devlin A. et al. Human milk and breastfeeding during ketogenic diet therapy in infants with epilepsy: clinical practice guideline. *Dev Med Child Neurol* 2024;66(10):1276–88. DOI: 10.1111/dmcn.15928
126. Varesio C., Provenzi L., Donetti D. et al. Pathways to quality of life in adolescents with genetic generalized epilepsy: the role of seizure features and affective symptoms. *Epilepsy Behav* 2020;109:107115. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107115
127. Videira G., Raimundo R., Chorão R. Epilepsy with myoclonic absences: a case series. *Seizure* 2023;106:162–3. DOI: 10.1016/j.seizure.2023.02.017
128. Vining E.P., Freeman J.M., Ballaban-Gil K. et al. A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet. *Arch Neurol* 1998;55(11):1433–7. DOI: 10.1001/archneur.55.11.1433
129. Williams D. A study of thalamic and cortical rhythms in petit mal. *Brain* 1953;76(1):50–69. DOI: 10.1093/brain/76.1.50
130. Wirrell E.C., Nabbout R., Scheffer I. et al. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes: report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022;63(6):1333–48. DOI: 10.1111/epi.17237
131. Wirrell E., Sirven J.I., Fisher R. Juvenile myoclonic epilepsy. 2019. Available at: <https://www.epilepsy.com/what-is-epilepsy/syndromes/juvenile-myoclonic-epilepsy>.
132. Xiong Z.G., Chu X.P., MacDonald J.F. Effect of lamotrigine on the Ca²⁺-sensing cation current in cultured hippocampal neurons. *J Neurophysiol* 2001;86:2520–6. DOI: 10.1152/jn.2001.86.5.2520



Памяти Константина Юрьевича МУХИНА

С глубоким прискорбием сообщаем о безвременной кончине выдающегося врача, ученого, педагога и наставника – профессора Константина Юрьевича Мухина

(25.05.1961–13.01.2025)

Константин Юрьевич Мухин – доктор медицинских наук, профессор, руководитель Объединения медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки, заместитель главного редактора «Русского журнала детской неврологии», международно признанный эксперт в диагностике и лечении эпилепсии, высококвалифицированный врач-невролог, имеющий более чем 38-летний опыт работы с больными эпилепсией, блестящий ученый, работы которого получили всемирное признание и широко известны как в нашей стране, так и за рубежом.

В 1984 г. Константин Юрьевич окончил с отличием 2-й МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова, а в 1986 г. – клиническую ординатуру по неврологии на кафедре под руководством академика Л.О. Бадаляна. В 1990 г. К.Ю. Мухин защитил кандидатскую диссертацию по теме эпилепсии, а в 1997 г. – докторскую диссертацию на тему «Идиопатические генерализованные формы эпилепсии: диагностика и терапия». С 1986 по 1990 г. работал в практическом здравоохранении заведующим детским неврологическим отделением, с 1990 по 2010 г. – на кафедре нервных болезней. С 1996 г. был назначен доцентом, а с 1999 г. – профессором кафедры нервных болезней педиатрического

факультета с курсом детской неврологии факультета усовершенствования врачей (ФУВ); в 2001 г. ему было присвоено звание профессора. С февраля 1999 г. К.Ю. Мухин становится руководителем вновь созданного курса ФУВ по детской неврологии при кафедре неврологии и нейрохирургии педиатрического факультета ГОУ ВПО РГМУ, а в 2010–2011 гг. руководит кафедрой неврологии и эпилептологии ФУВ РГМУ. В течение 15 лет он возглавлял студенческий научный кружок по неврологии в РГМУ, который стал самым посещаемым в университете.

К.Ю. Мухин выступал с лекциями в России, странах СНГ и за рубежом, читал лекции по разным разделам неврологии практическим врачам и научным исследователям. Слушатели отмечали яркий лекторский талант и высокий профессионализм, и лекции профессора К.Ю. Мухина в течение многих лет пользовались большой популярностью среди курсантов, научных работников, врачей, а также аспирантов и студентов. Благодаря его усилиям большинство детских эпилептологов России и стран СНГ прошли обучение на курсах, которые он курировал.

В 1996–1997 гг. профессор К.Ю. Мухин совместно с профессором А.С. Петрухиным, доцентом Л.Ю. Глуховой и сотрудниками Детской психиатрической больницы № 6 (главный

врач В.Ю. Кожевникова; сейчас больница носит название НПЦ психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой) первыми в России внедрили видеоэлектроэнцефалографический мониторинг в диагностику эпилепсии.

В дальнейшем совместно с профессором А.С. Петрухиным, доцентом В.А. Чадаевым и международным экспертом в области эпилептологии, нейровизуализации и хирургического лечения эпилепсии Хансом Хольтхаузенем (Германия) профессор К.Ю. Мухин впервые начал развивать в России современные международные методы хирургии эпилепсии и прехирургического обследования пациентов.

Профессор К.Ю. Мухин – ведущий детский эпилептолог и один из основоположников создания современной детской эпилептологии в России. Основными направлениями работы К.Ю. Мухина были диагностика и лечение эпилепсии у детей, клиническая электроэнцефалография. В течение многих лет профессор Мухин продолжал научные исследования по проблеме эпилепсии. Константин Юрьевич впервые описал совместно со своими коллегами ряд новых оригинальных синдромов в эпилептологии: идиопатическую (генетическую) фокальную эпилепсию с псевдогенерализованными приступами и фокальную

эпилепсию детства со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами на электроэнцефалограмме, которые были признаны в России и за рубежом. Развил концепцию о роли врожденного нарушения процессов созревания мозга в развитии идиопатических фокальных эпилепсий и эпилептических энцефалопатий у детей. Первым из российских докторов профессор К.Ю. Мухин описал и изучил категорию пациентов с когнитивной эпилептиформной дезинтеграцией – патологическим состоянием, при котором эпилептиформная активность оказывает негативное воздействие на когнитивные функции ребенка даже в отсутствие эпилептических приступов.

Профессор К.Ю. Мухин является автором и соавтором 15 монографий, включая атлас электроклинической диагностики эпилепсии, фундаментальные монографии по эпилептическим энцефалопатиям на русском и английском языках, а также руководство для врачей «Эпилептические синдромы». Книга «Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия» – настоящий бестселлер, широко известный в среде врачей-эпилептологов. Книга выдержала 5 изданий: 1-е издание вышло в свет в 2005 г., а последнее на данный момент, 5-е издание, – в 2020 г. Также большую значимость для врачей имеет богато иллюстрированный атлас электроклинической диагностики эпилепсии. Первое издание атласа выпущено в 2004 г. и до сих пор сохраняет высокую актуальность и не имеет аналогов в отечественной литературе.

В последние годы жизни профессор К.Ю. Мухин завершал работу над 2-м изданием атласа («Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии» в 2 томах, авторы: К.Ю. Мухин, Л.Ю. Глухова, А.А. Холин). Фундаментальный труд вышел в свет в 2023–2024 гг.: в декабре 2023 г. был опубликован 1-й том и осенью 2024 г. – 2-й том. В 1-й части атласа представлены новейшие сведения по клинической электроэнцефалографии, вопросы

классификации. Отдельно рассмотрены физиологические и патологические паттерны медленноволновой активности, условно патологические паттерны, паттерны с неясным клиническим значением, а также физиологические и патологические паттерны сна. Представлены главы по генетическим формам эпилепсии, дифференциальной диагностике эпилепсии с другими пароксизмальными состояниями. Завершает 1-й том глава по основным принципам лечения эпилепсии.

Во 2-й части представлено детальное описание клиники всех основных эпилептических синдромов с подробным рассмотрением электроэнцефалографической картины при каждой нозологии и современных подходов к лечению каждого эпилептического синдрома и формы эпилепсии. В том числе представлены диагностические критерии эпилептических синдромов и основные дефиниции, включенные в новую Международную классификацию эпилептических синдромов, принятую Международной противоэпилептической лигой в 2022 г. Терапевтические схемы и подходы изложены как с учетом международных стандартов и обзора современной литературы, так и на основе практического опыта авторов. Атлас содержит большое количество иллюстраций ко всем физиологическим и патологическим электроэнцефалографическим паттернам и основным эпилептическим синдромам. Атлас по электроклинической диагностике и терапии эпилепсии издается в 2 томах, это более чем 10-летний упорный труд коллектива авторов, основанный на 25-летнем опыте работы по проведению и анализу видеоэлектроэнцефалографического мониторинга. Авторы данного атласа являются экспертами в области эпилептологии и первыми в СНГ (1996 г.) применили метод видеоэлектроэнцефалографического мониторинга в клинической практике для диагностики и дифференциальной диагностики эпилепсии.

Константин Юрьевич Мухин – автор и соавтор более 500 публикаций в ведущих

изданиях, в том числе за рубежом; постоянный участник всероссийских и международных конференций по неврологии и эпилепсии.

Профессор К.Ю. Мухин является членом редколлегии «Журнала неврологии и психиатрии», а с 2006 г. становится заместителем главного редактора и соучредителем (совместно с профессором А.С. Петрухиным) «Русского журнала детской неврологии». Журнал был зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций, ПИ № ФС 77-22926 от 12 января 2006 г. «Русский журнал детской неврологии» является уникальным научным изданием, посвященным детской неврологии и эпилептологии, не имеющим аналогов. Журнал с 29 декабря 2015 г. входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук. Также журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (список РИНЦ – с 1 января 2008 г.), имеет импакт-фактор. С января 2017 г. «Русский журнал детской неврологии» зарегистрирован в базе данных Scopus, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI).

Константин Юрьевич Мухин также работал главным редактором другого, любимого многими врачами в разных городах России журнала – «Вестника эпилептологии», который издается с 2003 г.

Многолетний клинический опыт профессора К.Ю. Мухина стал основой для создания специализированного центра по оказанию помощи больным эпилепсией. В 2006 г. под руководством профессора К.Ю. Мухина был открыт Центр детской неврологии и эпилепсии, а в 2010 г. начал свою работу Институт детской неврологии и эпилепсии (ИДНЭ) им. Святителя Луки. Ведущие сотрудники

ИДНЭ ранее работали на кафедре нервных болезней педиатрического факультета РГМУ и имеют за плечами большой опыт клинической и педагогической работы в университете. Институт имеет большой научный потенциал; среди сотрудников 5 докторов медицинских наук, профессоров, многие сотрудники ИДНЭ защитили кандидатские диссертации. Сотрудники Института постоянно повышают свой профессиональный уровень, проходят обучение по своим направлениям работы в России и за рубежом, участвуют в работе российских и зарубежных конференций и выступают с докладами, являются авторами многочисленных статей в ведущих научных журналах и авторами монографий.

Профессор К.Ю. Мухин являлся научным руководителем 11 исследований, подготовленных к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, и научным консультантом 2 работ на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности «неврология».

Тысячи больных эпилепсией приезжают в ИДНЭ из разных городов и даже стран и получают квалифицированную медицинскую помощь. В рамках ИДНЭ были созданы отделение видеоэлектроэнцефалографического мониторинга (2006 г.), лаборатория сна и эпилепсии (2010 г.), лаборатория хирургической диагностики эпилепсии (апрель 2006 г.). Все отделения и лаборатории оснащены современным оборудованием. В связи с большим потоком пациентов потребовалось расширение эпилептологического центра, и в 2016 г. в Москве начал работу Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии (ИДВНЭ) им. Святителя Луки, в котором были созданы все условия для помощи не только детям, но и взрослым пациентам с эпилепсией и другими заболеваниями нервной системы. В 2017 г. было положено начало новому направлению работы и открыто новое отделение – Центр здоровья и развития (ЦЗИР) им. Святителя

Луки. ЦЗИР специализируется на «когнитивной реабилитации», там оказывается помощь пациентам с нарушениями речевого и психического развития разной степени тяжести, пациентов консультируют ведущие дефектологи, психологи, нейропсихологи, логопеды, психиатры. Оказывается комплексная разносторонняя помощь, проводятся развивающие занятия, позволяющие максимально компенсировать существующие нарушения и повысить качество жизни пациента и его семьи, улучшить успеваемость и адаптацию больных в обществе, грамотно решить вопросы профориентации. Важной особенностью работы ЦЗИР являются консультативно-педагогические консилиумы, включающие группу специалистов (невролог, психиатр, логопед, дефектолог, нейропсихолог). В рамках консилиума возможна максимально точная комплексная оценка уровня развития ребенка и нарушений в разных сферах, а также формирование группой специалистов программы занятий для оптимальной компенсации существующих нарушений.

В 2019 г. было открыто еще одно отделение, специализирующееся на образовательной деятельности в сфере медицины, – Образовательный центр медицинских учреждений (ОЦМУ) им. Святителя Луки. В рамках ОЦМУ продолжают многолетние традиции образовательной деятельности, которые берут начало с создания ФУВ на кафедре нервных болезней РГМУ более 20 лет назад. В настоящее время проводятся курсы тематического усовершенствования по эпилептологии, клинической электроэнцефалографии с основами видеоэлектроэнцефалографического мониторинга, сертификационный курс по неврологии, многочисленные конференции, вебинары, в том числе посвященные хирургической диагностике эпилепсии и генетическим основам эпилепсии, курсы лекций по различной тематике, включая аутистические расстройства (аутизм рассматривается с разных точек

зрения: невролога, электрофизиолога, психиатра, эпилептолога, генетика), дифференциальную диагностику и лечение гиперкинезов, методы нейровизуализации в эпилептологии, и уникальный курс, посвященный сну и эпилепсии (особенности картины электроэнцефалограммы во сне, отличие нормы и патологии, дифференциальный диагноз эпилептических приступов и нарушений сна). За последние годы в образовательных программах ОЦМУ участвует более 200 врачей в год.

По мере открытия новых подразделений было сформировано Объединение медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки, состоящее в настоящее время из 4 подразделений (ИДНЭ им. Святителя Луки, ИДВНЭ им. Святителя Луки, ЦЗИР им. Святителя Луки, ОЦМУ им. Святителя Луки).

Профессор Мухин был научным руководителем Объединения им. Святителя Луки. Объединение медицинских учреждений им. Святителя Луки под научным руководством профессора К.Ю. Мухина занимается диагностикой и лечением заболеваний нервной системы у детей и взрослых, специализируется в области лечения эпилепсии у младенцев, детей и взрослых. За последние годы в отделениях Объединения им. Святителя Луки получают высококвалифицированную и специализированную медицинскую помощь более 10 тыс. пациентов в год, проводится более 7–8 тыс. исследований видеоэлектроэнцефалографического мониторинга в год.

Константин Юрьевич Мухин не только блестящий лектор и талантливый организатор научной работы ИДНЭ, но и врач высочайшего профессионального уровня, «врач с большой буквы». Глубокие знания, многолетний практический опыт, владение самыми современными методами диагностики и лечения, а также великолепное знание и понимание человека, всех тонкостей психологических

аспектов болезни позволили ему помочь тысячам страдающих людей, улучшить качество жизни их семей и во многих случаях – добиться исцеления от болезни.

Отличительными чертами Константина Юрьевича являлись не только высочайший профессионализм и работоспособность, постоянное стремление к совершенствованию своего врачебного мастерства, внимательнейшее отношение к больным, но и прекрасные человеческие качества. Близкие люди, коллеги, учителя и ученики, пациенты – все непрестанно чувствовали заботу Константина Юрьевича, его искреннее участие в их жизни, деятельную помощь и поддержку. Для всех, кто его окружал, профессор К.Ю. Мухин становился стимулом к постоянному движению вперед.

Своими учителями профессор Мухин считал академика Л.О. Бадаляна, профессора П.А. Темина, профессора А.С. Петрухина, академика В.А. Карлова, профессора Питера

Вольфа, доктора Ханса Хольтхаузуна и Ханса Эрика Бенигга (Германия). Ценными человеческими и духовными качествами Константина Юрьевича были огромная забота, уважение и поддержка по отношению ко всем, кого он считал своим учителем. И, безусловно, профессор К.Ю. Мухин был достойным учеником своих учителей.

До последних дней Константин Юрьевич оставался преданным своему делу, участвуя в подготовке к изданию фундаментального труда всей своей профессиональной жизни – атласа электроклинической диагностики эпилепсии, который был полностью опубликован осенью 2024 г. Его трудолюбие, профессионализм и преданность науке вдохновляли коллег и учеников.

Константин Юрьевич Мухин навсегда останется в нашей памяти как выдающийся ученый, талантливый педагог и человек высоких духовных и нравственных качеств, чья жизнь

была посвящена помощи больным детям и развитию медицины.

Отечественная эпилептология лишилась одного из основателей, ведущего специалиста и ученого. Тысячи больных потеряли своего врача, которому они доверяли лечение тяжелого хронического заболевания ребенка, лишились специалиста, благодаря бесценному опыту и высоким человеческим качествам которого большинство пациентов могли жить максимально полноценной жизнью, иметь высокое качество жизни, получать образование, реализовываться в профессии, создавать счастливые семьи. Константин Юрьевич был для этих семей больше чем просто хорошим врачом – пациенты и их родители считали его близким человеком для своей семьи. Неврологи, эпилептологи, специалисты по электроэнцефалографии потеряли учителя, каждая лекция которого была уникальной и содержала самые новые сведения по изучаемой теме.

Светлая память о Константине Юрьевиче навсегда сохранится в сердцах его коллег, учеников и всех, кому посчастливилось с ним работать.

Прощание состоится 16 января 2025 г. в 11:00 в храме Казанской иконы Божией матери в деревне Пучково.

*Сотрудники Объединения им. Святителю Луки,
члены редколлегии «Русского журнала детской неврологии», коллеги, сотрудники,
ученики, пациенты, члены семьи*