

РУССКИЙ ЖУРНАЛ

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

ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

RUSSIAN JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Памяти профессора К.Ю. Мухина

*Обоснование дополнительных методов
диагностики психических и когнитивных
нарушений в структуре детской абсансной
эпилепсии*

*Определение и новые подходы к пониманию
патогенеза синдрома Драве у детей*

*Метаболические аспекты эпилепсии:
перспективы исследования метаболома*

*Ранняя младенческая эпилептическая
энцефалопатия в структуре
синдрома микроцефалии с капиллярными
мальформациями*

*Наследие профессора К.Ю. Мухина.
«Эпилепсия. Атлас электроклинической
диагностики и терапии» в 2 томах
(2023–2024 гг.)*



№

1

2 0 2 5

ТОМ 20 / VOL. 20

<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 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 20
№ 1
2 0 2 5

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.
2025. Том 20. № 1. 1–48.

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

ООО «ИД «АБВ-пресс», 2025

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

Глухова Лариса Юрьевна, к.м.н., невролог-эпилептолог, заведующая отделением сна и эпилепсии Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

Белоусова Елена Дмитриевна, д.м.н., профессор, руководитель отдела психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии 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)

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

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

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

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

Холин Алексей Александрович, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета 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 последипломного 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, нейроредиа, президент научного совета Французского фонда по исследованию эпилепсии (Париж, Франция)

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

Клюгер Герхард, доктор медицины, профессор Зальцбургского Университета, старший консультант отделения нейроредиа 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. 20
№ 1
2025

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

(ПН 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 respon-
sible 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.
2025. Volume 20. № 1. 1–48.

Periodicity: 4 issues per year.

© Design, layout PH "ABV-Press",
2025

Pressa Rossii catalogue index: 88083.
Printed at the Mail Technology Ltd.
105082, Moscow, Perevedenovsky
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

Glukhova, Larisa Yu., MD, Neurologist-Epileptologist, Head of the Department of Sleep and Epilepsy of Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy (Moscow, Russia)

SECRETARY IN CHARGE

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

EDITORIAL BOARD

Alikhanov, Alikhan A., MD, PhD, Professor, Head of Department of Radiologic Diagnostics of the Russian Pediatric Clinical Hospital, 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

ОТ РЕДАКЦИИ

Памяти Константина Юрьевича Мухина 8

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

В.А. Карлов, А.А. Дубровская

Обоснование дополнительных методов диагностики психических и когнитивных нарушений в структуре детской абсансной эпилепсии 9

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

*А.Н. Уляков, М.Ю. Бобылова, В.С. Лобанова, К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева,
И.С. Тищенко, С.О. Казаков*

Определение и новые подходы к пониманию патогенеза синдрома Драве у детей 17

Д.О. Сигалов, М.И. Карпова, А.Ф. Долинина, А.И. Сеницкий

Метаболические аспекты эпилепсии: перспективы исследования метаболома 25

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

М.С. Маслов, А.М. Свиридова, М.А. Залевская

Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия в структуре синдрома микроцефалии с капиллярными мальформациями: клинический случай 32

А.И. Парамонова, И.М. Демьянова, А.А. Васильева, А.В. Палачанина, Д.В. Дмитренко

Фармакорезистентное течение идиопатической генерализованной эпилепсии или сочетанная патология: клинический случай 39

НАСЛЕДИЕ ПРОФЕССОРА К.Ю. МУХИНА

Наследие профессора К.Ю. Мухина. «Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии» в 2 томах (2023–2024 гг.) 45

CONTENTS

EDITORIAL

In memory of Konstantin Yuryevich Mukhin	8
--	---

ORIGINAL REPORTS

<i>V.A. Karlov, A.A. Dubrovskaya</i> Substantiation of additional diagnostic methods for mental and cognitive disorders in the structure of childhood absence epilepsy	9
--	---

REVIEWS AND LECTURES

<i>A.N. Ulyakov, M.Yu. Bobylova, V.S. Lobanova, K.Yu. Mukhin, O.A. Pylaeva, I.S. Tishchenko, S.O. Kazakov</i> Definition and new approaches to understanding the pathogenesis of Drave syndrome in children	17
<i>D.O. Sigalov, M.I. Karpova, A.F. Dolinina, A.I. Sinitskii</i> Metabolic aspects of epilepsy: prospects for metabolome research	25

CLINICAL CASES

<i>M.S. Maslov, A.M. Sviridova, M.A. Zalevskaya</i> Early infantile epileptic encephalopathy in the structure of microcephaly-capillary malformation syndrome: a clinical case	32
<i>A.I. Paramonova, I.M. Demyanova, A.A. Vasilyeva, A.V. Palachanina, D.V. Dmitrenko</i> Pharmacoresistant course of idiopathic generalized epilepsy or concomitant pathology: a clinical case	39

THE LEGACY OF PROFESSOR K.YU. MUKHIN

The legacy of Professor K.Yu. Mukhin. "Epilepsy. Atlas of Electroclinical Diagnostics and Therapy" in 2 volumes (2023–2024)	45
--	----



Памяти Константина Юрьевича Мухина

13 января 2025 г. в 2 ч 20 мин
преждевременно ушел из жизни наш
дорогой друг и коллега, профессор
Константин Юрьевич Мухин.

Константин Юрьевич покинул нас в самом расцвете своих творческих сил и таланта. Трудно найти в моем окружении человека, который бы обладал такой невероятной работоспособностью. При всей своей внешней неторопливости он успевал сделать невероятно много, оставив после себя огромное наследие в медицине и науке.

Он был прекрасным врачом, который всегда с глубоким вниманием и заботой относился к своим пациентам. Его консультации часто затягивались далеко за полночь, ведь для него не было ничего важнее, чем помочь каждому, кто обращался к нему за помощью.

Константин Юрьевич был ярким педагогом, воспитавшим сотни специалистов в области неврологии. Именно он стал основателем новой для России и стран Содружества специальности — эпилептологии, открыв путь для развития этой важной области медицины.

Его организаторский талант проявился еще в молодости. После окончания ординатуры по детской неврологии на кафедре нервных болезней под руководством академика Л.О. Бадаляна он возглавил неврологическое отделение детской поликлиники IV Управле-

ния Минздрава СССР (ныне — Детский медицинский центр Управления делами Президента РФ). Этот опыт позволил ему в 2010 г. создать Институт детской неврологии и эпилепсии — единственное в стране негосударственное учреждение такого профиля.

После защиты кандидатской диссертации в 1990 г. Константин Юрьевич перешел на кафедру нервных болезней в качестве ассистента, где мы и познакомились. С тех пор наша дружба длилась многие годы, наполненные совместной работой, идеями и вдохновением.

Просветительская деятельность была одной из важнейших граней его профессии. Профессор Мухин с неутомимым усердием продолжал традиции русской медицинской школы, выступая с лекциями не только в крупных городах России, но и в Казахстане, Узбекистане, Азербайджане, Белоруссии и Украине. Его миссия заключалась в том, чтобы научить врачей правильно диагностировать и лечить эпилепсию. Благодаря его усилиям наша страна, которая в 80-е годы прошлого века находилась в аутсайдерах по этой проблеме, в настоящее время вышла на уровень передовых государств.

Как ученый, Константин Юрьевич оставил после себя богатое наследие: множество статей, посвященных уникальным синдромам, монографии и фундаментальные руководства по эпилепсии, изданные не только в России, но и за рубежом. Его последний труд — «Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии» 2024 г. — стал настоящим венцом его научной деятельности.

Сегодня слова соболезнования приходят от детских неврологов со всей России и из-за рубежа. Ассоциация детских неврологов Республики Казахстан, коллеги из Азербайджана и многих других стран выражают свои искренние соболезнования родным и близким Константина Юрьевича.

Мне трудно подобрать слова, чтобы выразить всю глубину утраты. Вспоминаются строки из известной песни: «Опустела без тебя земля...». Да, земля опустела без Константина Юрьевича, но его свет, его труд и его наследие останутся с нами навсегда.

Скорблю вместе с вами.

Андрей Сергеевич Петрухин,
д.м.н., профессор, главный редактор
«Русского журнала детской неврологии»

Обоснование дополнительных методов диагностики психических и когнитивных нарушений в структуре детской абсансной эпилепсии

В.А. Карлов¹, А.А. Дубровская²

¹Кафедра неврологии лечебного факультета Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127006 Москва, ул. Долгоруковская, 4;

²ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 108814 Москва, ул. Сосенский стан, 8

Контакты: Владимир Алексеевич Карлов v_karlov@barnsly.ru

Введение. Детская абсансная эпилепсия (ДАЭ) – распространенная форма эпилепсии у детей дошкольного и младшего школьного возраста, характеризующаяся абсансами и патогномичными признаками на электроэнцефалограмме. Актуальным в настоящее время остается вопрос характеристики интеллекта – данные порой бывают очень противоречивы.

Цель исследования – анализ данных, полученных в ходе исследования с помощью опросников и тестов, подобранных по возрасту ребенка, оценка частоты встречаемости и клинического течения нарушений когнитивных функций и изменений в эмоционально-волевой сфере у пациентов с ДАЭ.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 49 пациентов с диагнозом ДАЭ, разделенных на 2 группы соответственно возрасту: 1) дети 4–10 лет ($n = 26$); 2) дети 11–17 лет ($n = 23$). В контрольную группу было включено 24 здоровых ребенка. Используемые методы оценки: тест для дошкольников «Цифры», тест Струпа, графическая методика М.А. Панфиловой «Кактус», тест прокладывания пути, опросник САН (самочувствие, активность, настроение), опросник Айзенка и опросник Ахенбаха.

Результаты. В 1-й группе комбинированной диагностики по сравнению с контрольной наблюдались статистически значимые отклонения в результатах исследования кратковременной памяти, гибкости познавательного контроля и эмоциональной сферы ребенка. Во 2-й группе комбинированной диагностики отмечены более высокие показатели эмоциональной неустойчивости, менее благоприятное состояние самочувствия, активности и настроения респондента. Исследование особенностей поведения, отклоняющегося от принятой социальной нормы, продемонстрировало, что замкнутость, соматические проблемы, нарушения социализации, трудности с вниманием и показатель внутренних проблем у пациентов с ДАЭ значительно выше, чем у здоровых детей.

Выводы. Дети с ДАЭ имеют значительный риск развития психопатологических проявлений по сравнению с общей популяцией. Детям с ДАЭ необходима своевременная дополнительная диагностика высших психических функций, что, в свою очередь, улучшит адаптацию к условиям жизни и обучению, а также повысит качество их жизни.

Ключевые слова: детская абсансная эпилепсия, высшие психические функции, эмоциональные и когнитивные изменения

Для цитирования: Карлов В.А., Дубровская А.А. Обоснование дополнительных методов диагностики психических и когнитивных нарушений в структуре детской абсансной эпилепсии. Русский журнал детской неврологии 2025;20(1):9–16.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-1-9-16>

Substantiation of additional diagnostic methods for mental and cognitive disorders in the structure of childhood absence epilepsy

V.A. Karlov¹, A.A. Dubrovskaya²

¹Department of Neurology, Faculty of Medicine, Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine named after N.A. Semashko, Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; 4 Dolgorukovskaya St., Moscow 127006, Russia;

²Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow Healthcare Department; 8 Sosenskiy Stan St., Moscow 108814, Russia

Contacts: Vladimir Alekseevich Karlov v_karlov@barnsly.ru

Background. Childhood absence epilepsy (CAE) is a common form of epilepsy in preschool and primary school children, characterized by absences and pathognomonic electroencephalographic signs. The question regarding the characterization of intelligence remains relevant today – as available data are often contradictory.

Aim. To analyse the data obtained during the study using age-matched questionnaires and tests, to assess the frequency of occurrence and clinical course of cognitive disorders and changes in the emotional-volitional sphere in patients with CAE.

Materials and methods. A total 49 patients diagnosed with DAE were observed, divided into two groups according to age: 1) children 4–10 years old ($n = 26$); 2) children 11–17 years old ($n = 23$). 24 healthy children were included in the control group. The methods of assessment used were: test for preschoolers "Numbers", Stroop test, graphic method of M.A. Panfilova "Cactus", trail making test, WAM questionnaire (well-being, activity, mood), Eysenck questionnaire, and Achenbach questionnaire.

Results. In group 1 of combined diagnostics compared to the control group there were statistically significant deviations in the study of short-term memory, flexibility of cognitive control and emotional sphere of the child. In group 2 of combined diagnostics higher levels of emotional instability, lower overall well-being, and reduced activity and mood scores were identified. The study of the peculiarities of behaviour deviating from the accepted social norm demonstrates that isolation, somatic problems, socialization disorders, attention problems and the index of internal problems are significantly higher in patients with CAE than in the healthy children.

Conclusion. Children with CAE have a significant risk of developing psychopathologic manifestations compared to the general population. Children with CAE need timely additional diagnostics of higher mental functions, which in turn will improve adaptation to living conditions, education and quality of life.

Keywords: childhood absence epilepsy, higher mental functions, emotional and cognitive changes

For citation: Karlov V.A., Dubrovskaya A.A. Substantiation of additional diagnostic methods for mental and cognitive disorders in the structure of childhood absence epilepsy. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2025;20(1):9–16. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-1-9-16>

Введение

Детская абсансная эпилепсия (ДАЭ) представляет собой генетическую форму в рамках идиопатических генерализованных эпилепсий, являясь распространенным детским эпилептическим синдромом. Минимальный возраст дебюта традиционно определяется как 4 года. Заболевание встречается у детей обоих полов, но чаще у девочек, чем у мальчиков. ДАЭ представляет собой совокупность клинических и электроэнцефалографических проявлений, для которых характерно нарушение сознания, синхронно сопровождающееся электроэнцефалографическими изменениями в виде генерализованных разрядов комплексов острая–медленная волна частотой 3 Гц [9, 10]. Для ДАЭ свойственно, как правило, спонтанное начало приступа, но возможна провокация эмоциональными, психическими факторами, ритмичными вспышками света или гипервентиляцией. Последний фактор очень значим:

если у нелеченых пациентов гипервентиляция не провоцирует приступ, диагноз может быть поставлен под сомнение. Частота абсансов может достигать 100 в сутки. При длительности абсанса ≥ 45 с либо наличии постприступной оглушенности стоит подумать о фокальном происхождении приступа либо об эпилептическом статусе абсансов. Клинической картине эпилептического статуса абсансов соответствует торможение двигательной и психической активности вплоть до состояния ступора [1]. Причиной раннего (до 4 лет) начала абсансов может быть синдром дефицита GLUT1, который связан с широким спектром эпилепсий, в частности с ДАЭ [17] и абсансной эпилепсией с ранним началом [18].

Пациенты с ДАЭ нуждаются в назначении антиэпилептических препаратов. В клинической практике применяются вальпроат натрия, ламотриджин и этосуксимид. Такие препараты, как карбамазепин, вига-

батрин, фенитоин, габапентин и тиагабин, противопоказаны, поскольку могут вызывать аггравацию приступов. Принято считать, что влияние самого заболевания на когнитивные способности при идиопатических формах минимально [15]. Тем не менее в последнее время внимание исследователей все больше привлекает оценка высших психических функций у пациентов с идиопатическими генерализованными эпилепсиями. Все больше поступает сообщений о том, что при данном виде эпилепсии страдают высшие психические функции, да и в целом дети с эпилепсией являются особо уязвимой категорией пациентов, подверженной психическим и когнитивным нарушениям.

В настоящее время предпочтение отдается мнению о том, что когнитивная дисфункция при идиопатических генерализованных эпилепсиях носит мультифакторный характер, но при этом ее происхождение остается недостаточно изученным [7]. К основным причинам относят длительность самого заболевания и фактор, лежащий в основе эпилепсии (генетическое заболевание, структурный дефект мозга и др.), влияние перенесенных эпилептических приступов и примененных антиэпилептических препаратов [5, 6, 8, 13].

Как правило, развитие ребенка с ДАЭ в целом нормальное, неврологический статус без патологии, но в начале заболевания может наблюдаться сопутствующий дефицит внимания или другие, неярко выраженные поведенческие или когнитивные нарушения [14, 16]. Имеются работы, согласно которым ДАЭ у детей в 61 % случаев сочеталась с психиатрическими нарушениями в виде синдрома дефицита внимания и гиперактивности, тревожных расстройств, а также с трудностями обучения, проблемами невнимательности при выполнении домашних заданий (D.B. Sinclair и N. Unwala, 2007), легким когнитивным дефицитом (25 % случаев) и речевыми нарушениями (43 % случаев) [9, 14]. Другие исследования говорят о нарушениях «лобных» когнитивных функций у детей с ДАЭ по сравнению с группой здоровых испытуемых детей [12].

Возраст манифестации играет важную роль в изменении психики ребенка. Согласно данным исследованиям, негативное влияние ДАЭ на 1-м году жизни проявляется в виде тяжелых психических нарушений, которые в последующем диагностируются в 53 % случаев. При дебюте заболевания до 6 мес интеллектуальные изменения выявляются в 18 % случаев, от 4 до 7 лет — в 22 %, от 7 до 15 лет — в 12 % случаев [2, 4].

Цель исследования — анализ данных, полученных в ходе исследования с помощью опросников и тестов, подобранных по возрасту ребенка, оценка частоты встречаемости и клинического течения нарушений когнитивных функций и изменений в эмоционально-волевой сфере у пациентов с ДАЭ.

Материалы и методы

Критерии включения в исследование: дети с ДАЭ (текущая форма эпилепсии либо ДАЭ в анамнезе), в возрасте от 4 до 17 лет включительно, обоих полов.

Критерии невключения: диагноз ДАЭ, не подтвержденный данными электроэнцефалографии, органические поражения головного мозга, органические психические расстройства, а также расстройства психики с выраженными нарушениями когнитивной и эмоциональной составляющей, пациенты старше 18 лет, генетические заболевания, изменения в неврологическом статусе.

Критерии исключения: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании; пациенты, не соблюдавшие терапевтический режим.

Продолжительность исследования: с ноября 2022 г. по июнь 2024 г.

Всего в исследовании приняли участие 49 пациентов (30 девочек и 19 мальчиков) с клиническим диагнозом ДАЭ, которые были разделены на 2 группы соответственно возрасту: 1) дети 4–10 лет ($n = 26$) (тест для дошкольников «Цифры», тест Струпа, графическая методика М.А. Панфиловой «Кактус»); 2) дети 11–17 лет ($n = 23$) (тест прокладывания пути, опросник САН (самочувствие, активность, настроение), опросник Айзенка). Опросник Ахенбаха заполняли родители детей с 12-летнего возраста. Также к исследованию был привлечен врач-психиатр. Тест для дошкольников «Цифры» предназначен для оценки кратковременной зрительной памяти. Тест Струпа используется в диагностике когнитивной ригидности и гибкости познавательного контроля (гибкости когнитивного мышления), в сферах когнитивной психологии, нейронауки и психолингвистики для изучения процессов восприятия, памяти, селективного внимания, контроля действий и продукции речи. Графическая методика М.А. Панфиловой «Кактус» помогает изучить состояние эмоциональной сферы ребенка, интенсивность и выраженность агрессивности у детей с 3 лет. Тест прокладывания пути позволяет оценить когнитивные способности человека и качество исполнительного функционирования: скорость поиска и обработки информации, секвенирование (определение последовательностей цифр и букв), гибкость ума и зрительно-моторные навыки. Опросник САН предназначен для оперативной оценки самочувствия, активности и настроения. Опросник Айзенка помогает выявить степень выраженности свойств, которые являются существенными компонентами личности: невротизм, экстраверсия–интроверсия и психотизм (термин, отражающий одну из личностных черт, используется в психологии личности), в том числе для выявления характеристик темперамента. Система эмпирической оценки Ахенбаха (ASEBA) — методика для оценки особенностей

поведения, отклоняющегося от принятой социальной нормы. Этот диагностический инструмент позволяет измерить степень отклонения различных типов детского поведения от популяционных адаптивных норм и направлен на выделение группы риска по девиантному типу развития.

Контрольную группу составили 24 здоровых ребенка, из них 11 девочек и 13 мальчиков.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных проводилась с использованием прикладного программного обеспечения Excel 2019 (Microsoft, США) и JMP Pro 17 (SAS, США). Для проверки распределения количественных показателей на нормальность применялся критерий Шапиро–Уилка. Показатели с распределением, отличным от нормального, описывались в виде медианы и квартилей (Me [Q 25 %; Q 75 %]). Качественные данные представлены в виде абсолютного и относительного значения — n (%). Сопоставление 2 групп по количественным показателям осуществлялось с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Оценка значимости различий между изучаемыми группами для качественных показателей выполнялась с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера для малых выборок. Уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез был зафиксирован на уровне $<0,05$.

Результаты

Средний возраст ребенка на момент исследования составил 10 лет 7 мес, средний возраст дебюта приступов — 6 лет 1 мес, средний возраст матери на момент родов — 25,7 года, средний срок беременности на момент родов — 38,2 нед. Среди провоцирующих факторов были зафиксированы стресс (у 8 (20,51 %) пациентов), недосыпание (у 3 (7,69 %)) и чувство страха (у 1 (2,56 %)), гипервентиляция вызывала провокацию абсансов в 100 % случаев. Фебрильные судороги в анамнезе зарегистрированы у 1 (2,56 %) ребенка, также у 1 (2,56 %) пациента возникал генерализованный тонико-клонический приступ в подростковом возрасте (не в период активного течения абсансов).

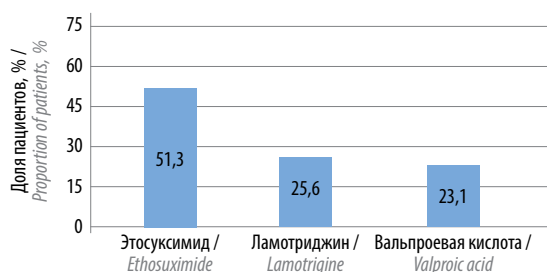


Рис. 1. Антиэпилептическая терапия у пациентов. Первый препарат
Fig. 1. Antiepileptic therapy in patients. The first drug

Все пациенты принимали антиэпилептические препараты: в большинстве случаев применялся этосуксимид, реже — ламотриджин и лишь в 9 случаях — вальпроевая кислота (рис. 1). В ряде случаев (при неэффективности подобранной ранее терапии) пациенты получали второй препарат (рис. 2).

В некоторых случаях у детей применялись методы нейровизуализации (магнитно-резонансная томография). Значимых изменений, которые могли бы повлиять на течение абсансов, не выявлено (табл. 1). У пациента с кистой эпифиза проводилась повторная магнитно-резонансная томография, в динамике размеры кисты не увеличивались.

В результате исследования 1-й группы (возраст 4–10 лет) хорошие показатели оценки кратковременной памяти были получены лишь у 47 % исследуемых, в контрольной группе этот показатель равен 100 %. В тесте Струпа оценка когнитивной ригидности и гибкости познавательного контроля (гибкости когнитивного мышления) выявила, что более чем в половине случаев у детей с ДАЭ есть изменения, не соответствующие норме. Тест «Кактус» также продемонстрировал достаточно высокие показатели агрессии, импульсивности, эгоцентризма и демонстративности в основной группе (табл. 2).

Исследование 2-й группы (11–17 лет) показало, что в тесте прокладывания пути нет значительной разницы между основной и контрольной группой, в то время как результаты опросника Айзенка демонстрируют значительные различия между группами: более чем у половины испытуемых основной группы есть сдвиги в сторону значительной экстра/интроверсии. Еще выше показатели в шкалах, которые говорят об эмоциональной неустойчивости. Оценка самочувствия, активности и настроения также выявила более низкие показатели в основной группе (табл. 3).

Отдельно представлены результаты опросника Ахенбаха, поскольку заключение этического комитета рекомендует данный опросник заполнять родителям детей старше 12 лет. Результаты демонстрируют, что замкнутость, соматические проблемы, нарушения

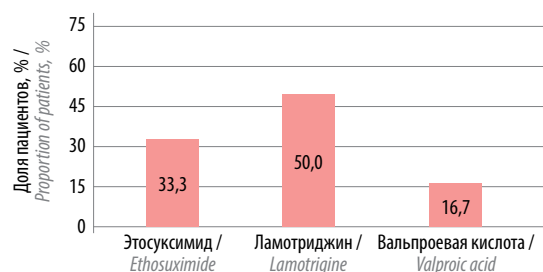


Рис. 2. Антиэпилептическая терапия у пациентов. Второй препарат
Fig. 2. Antiepileptic therapy in patients. The second drug

Таблица 1. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга, %

Table 1. Brain magnetic resonance imaging results, %

Показатель Parameter	Основная группа (n = 49) Main group (n = 49)	Контрольная группа (n = 24) Control group (n = 24)
Магнитно-резонансная томография не проводилась Magnetic resonance imaging was not performed	71,79	73,68
Нарушений при магнитно-резонансной томографии не выявлено Magnetic resonance imaging revealed no abnormalities	15,38	21,05
Киста эпифиза Pineal cyst	2,56	0
Расширение заднего рога левого бокового желудочка Dilation of the posterior horn of the left lateral ventricle	5,13	0
Минимальное расширение боковых желудочков Minimal dilation of the lateral ventricles	5,13	5,26

Таблица 2. Результаты комбинированного исследования первой группы

Table 2. Results of the combined study of the first group

Показатель Parameter	Основная группа, % Main group, % n = 49	Контрольная группа, % Control group, % n = 24	p
Тест «Цифры». 6–7 баллов Test “Numbers”. 6–7 points	47,62	100	0,004
Тест «Цифры». 4–5 баллов Test “Numbers”. 4–5 points	52,38	0	
Тест Струпа. Показатель ригидности Stroop test. Rigidity index	57,14	20,00	0,052
Тест Струпа. Показатель интерференции Stroop test. Interference index	66,67	20,00	0,015
Графический тест «Кактус». Агрессия Graphic test “Cactus”. Aggression	71,90	30,00	0,009
Графический тест «Кактус». Импульсивность Graphic test “Cactus”. Impulsiveness	47,62	30,00	0,352
Графический тест «Кактус». Эгоцентризм Graphic test “Cactus”. Egocentrism	61,90	70,00	0,659
Графический тест «Кактус». Демонстративность, открытость Graphic test “Cactus”. Demonstrativeness, openness	52,38	60,00	0,690
Графический тест «Кактус». Неуверенность в себе. Зависимость Graphic test “Cactus”. Lack of self-confidence. Dependence	28,57	30,00	0,934
Графический тест «Кактус». Скрытность, осторожность Graphic test “Cactus”. Secrecy, caution	42,86	10,00	0,067
Графический тест «Кактус». Оптимизм Graphic test “Cactus”. Optimism	40,00	70,00	0,121
Графический тест «Кактус». Тревожность Graphic test “Cactus”. Anxiety	38,10	20,00	0,313
Графический тест «Кактус». Женственность Graphic test “Cactus”. Femininity	61,90	50,00	0,530
Графический тест «Кактус». Экстравертированность Graphic test “Cactus”. Extroversion	61,90	70,00	0,659
Графический тест «Кактус». Интровертированность Graphic test “Cactus”. Introversion	38,10	30,00	0,659
Графический тест «Кактус». Стремление к домашней защите Graphic test “Cactus”. Pursuit of home protection	61,90	70,00	0,659
Графический тест «Кактус». Отсутствие стремления к домашней защите, чувство одиночества Graphic test “Cactus”. Lack of pursuit of home protection, feeling of loneliness	38,10	30,00	0,659

Таблица 3. Результаты комбинированного исследования второй группы
Table 3. Results of the combined study of the second group

Показатель Parameter	Основная группа, % Main group, % n = 49	Контрольная группа, % Control group, % n = 24	p
Тест прокладывания пути. Форма А Trail making test. Form A	5,00	0	0,494
Тест прокладывания пути. Форма В Trail making test. Form B	25,00	0	0,099
Опросник Айзенка. Черты личности, отклоняющиеся от возрастной нормы Eysenck questionnaire. Personality traits that deviate from the age norm	61,11	11,11	0,019
Опросник Айзенка. Эмоциональная неустойчивость Eysenck questionnaire. Emotional instability	72,22	11,11	0,002
Опросник САН. Самочувствие WAM questionnaire. Well-being	50,00	0	0,009
Опросник САН. Активность WAM questionnaire. Activity	50,00	22,22	0,166
Опросник САН. Настроение WAM questionnaire. Mood	44,44	22,22	0,259

социализации, проблемы с вниманием и показатель внутренних проблем значительно выше в основной группе, чем в группе здоровых детей (табл. 4).

В этой работе нам помогла врач-психиатр, психотерапевт. К сожалению, не все родители дали согласие на оценку психического здоровья ребенка у специалиста.

Таблица 4. Результаты исследования по опроснику Ахенбаха
Table 4. Research results from the Achenbach questionnaire

Показатель Parameter	Основная группа, % Main group, % n = 49	Контрольная группа, % Control group, % n = 24	p
Опросник Ахенбаха. Замкнутость Achenbach questionnaire. Closedness	56,25	28,57	0,221
Опросник Ахенбаха. Соматические проблемы Achenbach questionnaire. Somatic problems	62,50	28,57	0,133
Опросник Ахенбаха. Тревожность Achenbach questionnaire. Anxiety	62,50	42,86	0,381
Опросник Ахенбаха. Нарушение социализации Achenbach questionnaire. Socialization disorder	56,25	0	0,011
Опросник Ахенбаха. Проблемы мышления Achenbach questionnaire. Thinking problems	41,25	0	0,038
Опросник Ахенбаха. Проблемы с вниманием Achenbach questionnaire. Problems with attention	62,50	14,29	0,033
Опросник Ахенбаха. Делинквентное поведение Achenbach questionnaire. Delinquent behavior	31,25	0	0,094
Опросник Ахенбаха. Агрессия Achenbach questionnaire. Aggression	12,50	14,29	0,906
Опросник Ахенбаха. Показатель внутренних проблем Achenbach questionnaire. Internal problems index	87,50	28,57	0,004
Опросник Ахенбаха. Показатель внешних проблем Achenbach questionnaire. External problems index	12,50	0	0,327

Таблица 5. Заключение психиатра, %
Table 5. Inferences of psychiatric, %

Заключение Inference	Дети 4–10 лет Children 4–10 years old n = 14	Дети 11–17 лет Children 11–17 years old n = 15
Шизотипическое расстройство Schizotypic disorder	0	16,67
Установленный диагноз расстройства аутистического спектра Diagnosis of autism spectrum disorder	20,00	0
Предположительный диагноз расстройства аутистического спектра Presumptive diagnosis of autism spectrum disorder	0	8,33
Синдром дефицита внимания и гиперактивности Attention deficit hyperactivity disorder	50,00	66,67
Синдром нарушенного мышления Disordered thinking syndrome	10,00	0
Легкое когнитивное расстройство в связи с эпилепсией Mild cognitive impairment due to epilepsy	17,00	8,33
Другие органические расстройства личности и поведения в связи со смешанным заболеванием Other organic personality and behavior disorders due to mixed disease	10,00	0

Мы предполагаем, что отказ родителей во многих случаях мог быть связан с предрассудками в отношении психиатрии в целом. Часть пациентов обращалась в психиатрическую клиническую больницу № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения г. Москвы, Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы, где они были консультированы психиатром либо проходили психолого-медико-педагогическую комиссию.

Заключение психиатра приведено в табл. 5.

В части клинических случаев встречаются пациенты с шизотипическим расстройством, расстройством аутистического спектра и легким когнитивным расстройством, в единичных случаях — другие органические расстройства личности и поведения в связи со смешанным заболеванием и синдромом нарушенного мышления. Самая частая патология — синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ).

Обсуждение

Согласно современной классификации, эпилепсия относится к заболеваниям нервной системы, но данная проблема носит широко междисциплинарный характер, имея тесную связь с психиатрией и многими другими дисциплинами. Эпилептический процесс оказывает особое влияние на личность человека, приводя к различным расстройствам высших психических функций, в том числе к болезненному состоянию под названием «эпилептический характер личности». Чем раньше начинается заболевание, тем более выраженными могут быть психические нарушения [3].

Исследования, посвященные СДВГ, показывают, что у пациентов с недавно диагностированной эпилепсией распространенность СДВГ значительно выше, чем у здоровых детей контрольной группы (31 % по сравнению с 6 %), у большинства исследуемых детей клинические проявления СДВГ обнаруживались до установления диагноза эпилепсии [11]. Не стоит забывать и о возможном негативном влиянии антиэпилептического препарата на развивающийся мозг ребенка, что требует особого внимания и своевременной коррекции дозы. Персональный подход к маленькому пациенту и его семье поможет вовремя выявить проблемы нейрокогнитивного или психиатрического характера, что, в свою очередь, значительно улучшит качество жизни пациента.

Выводы

Нейропсихологические исследования демонстрируют изменения когнитивного и эмоционального характера у детей с абсансной эпилепсией. Определенная роль в реализации этих функций принадлежит лобным отделам головного мозга, а именно фронтальной коре. Накопленный опыт свидетельствует, что формы эпилепсии, в которых особую роль играют лобные доли, сопровождаются изменениями высших психических функций, в том числе ДАЭ. Мы считаем, что детям с этой формой эпилепсии необходимо регулярное нейропсихологическое исследование, включая патопсихологическое тестирование, которое должно входить в стандарты оказания медицинской помощи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Карлов В.А. Судорожный и бессудорожный эпилептический статус. М.: МГМСУ, 2007. 81 с.
Karlov V.A. Convulsive and non-convulsive epileptic status. Moscow: MGMSU, 2007. 81 p. (In Russ.).
2. Киссин М.Я. Клиническая эпилептология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 256 с.
Kissin M.Ya. Clinical epileptology. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 256 p. (In Russ.).
3. Колягин В.В. Эпилепсия (хронические изменения личности, деменция, аффективные расстройства, неврозы, острые и хронические психозы, диагностика и лечение; эпилептические энцефалопатии). Пособие для врачей. Иркутск: Государственная медицинская академия последипломного образования, 2013. 59 с.
Kolyagin V.V. Epilepsy (chronic personality changes, dementia, affective disorders, neuroses, acute and chronic psychoses, diagnosis and treatment; epileptic encephalopathies). Manual for doctors. Irkutsk: State Medical Academy of Postgraduate Education, 2013. 59 p. (In Russ.).
4. Михайлов В.А., Громов С.А., Вассерман Л.И. и др. Качество жизни и стигматизация больных эпилепсией. Под ред. Н.Г. Незнанова. СПб., 2010. С. 891–936.
Mikhaylov V.A., Gromov S.A., Wasserman L.I. et al. Quality of life and stigmatization of patients with epilepsy. Ed. by N.G. Neznanov. Saint Petersburg, 2010. Pp. 891–936. (In Russ.).
5. Bhise V.V., Burack G.D., Mandelbaum D.E. Baseline cognition, behavior, and motor skills in children with new-onset, idiopathic epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2010;52:22–6. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2009.03404.x
6. Caplan R., Siddarth P., Stahl L. et al. Childhood absence epilepsy: Behavioral, cognitive, and linguistic comorbidities. *Epilepsia* 2008;49:1838–46. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01680.x
7. Cheng D., Yan X., Gao Z. et al. Neurocognitive profiles in childhood absence epilepsy. *J Child Neurol* 2017; 32:46–52. DOI: 10.1177/0883073816668465
8. Dlugos D., Shinnar S., Cnaan A. et al. Pretreatment EEG in childhood absence epilepsy. Associations with attention and treatment outcome. *Neurology* 2013;81:150–6. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829a3373
9. Engel J.Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy. Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42:796–803. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2001.10401.x
10. Engel J. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia* 2006;47:1558–68. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00215.x
11. Hermann B., Jones J., Dabbs K. et al. The frequency, complications and aetiology of ADHD in new onset paediatric epilepsy. *Brain* 2007;130:3135–48. DOI: 10.1093/brain/awm227
12. Hommet C., Sauerwein H.C., de Toffol B., Lassonde M. Idiopathic epileptic syndromes and cognition. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30:85–96. DOI: 10.5505/epilepsi.2014.70894
13. Ijff D.M., Aldenkamp A. Cognitive side effects of antiepileptic drugs in children. *Handb Clin Neurol* 2013;111:707–18. DOI: 10.1016/B978-0-444-52891-9.00073-7
14. Masur D., Shinnar Sh., Cnaan A. et al. Pretreatment cognitive deficits and treatment effects on attention in childhood absence epilepsy. *Neurology* 2013;81:1572–80. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a9f3ca
15. Ratcliffe C., Wandschneider B., Baxendale S. et al. Cognitive function in genetic generalized epilepsies: Insights from neuropsychology and neuroimaging. *Front Neurol* 2020;11:144. DOI: 10.3389/fneur.2020.00144
16. Shinnar R.C., Shinnar Sh., Cnaan A. et al. Pretreatment behavior and subsequent medication effects in childhood absence epilepsy. *Neurology* 2017;89:1698–706. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004514
17. Striano P., Weber Y.G., Tolia M.R. et al. GLUT1 mutations are a rare cause of familial idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2012;78:557–562. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318247ff54
18. Suls A., Mullen S.A., Weber Y.G. et al. Early onset absence epilepsy caused by mutations in the glucose transporter GLUT1. *Ann Neurol* 2009;66:415–9. DOI: 10.1002/ana.21724
19. Vega C., Vestal M., DeSalvo M. et al. Differentiation of attention-related problems in childhood absence epilepsy. *Epilepsy Behav* 2010;19:82–5. DOI: 10.1016/j.yebeh.2010.06.010

ORCID авторов / ORCID of authors

В.А. Карлов / V.A. Karlov: <https://orcid.org/0000-0001-5344-6178>

А.А. Дубровская / A.A. Dubrovskaya: <https://orcid.org/0009-0009-4173-8785>

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. Протокол исследования одобрен межвузовским комитетом по биомедицинской этике (протокол № 07-22 от 28.07.2022). Родители пациентов подписали информированное согласие на публикацию данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the interuniversity committee on biomedical ethics (protocol No. 07-22 dated 28 July 2022). The patients' parents signed informed consent for the publication of the data.

Статья поступила: 03.02.2025. **Принята к публикации:** 24.03.2025. **Опубликована онлайн:** 20.04.2025.

Article submitted: 03.02.2025. **Accepted for publication:** 24.03.2025. **Published online:** 20.04.2025.

Определение и новые подходы к пониманию патогенеза синдрома Драве у детей

А.Н. Уляков^{1, 2}, М.Ю. Бобылова¹, В.С. Лобанова^{1, 3}, К.Ю. Мухин¹, О.А. Пылаева¹, И.С. Тищенко^{1, 4}, С.О. Казаков^{1, 4}

¹ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 108842 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5, 8;

²Российская детская клиническая больница — филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119571 Москва, Ленинский проспект, 117;

³ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049 Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1/9;

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Артур Николаевич Уляков arturulyakov@mail.ru

В наши дни синдром Драве является одной из самых изученных форм генетической эпилепсии. Несмотря на большое количество исследований и публикаций, синдром Драве остается труднокурабельным неврологическим заболеванием. Изучена связь эпилептогенеза при синдроме Драве с активностью натриевых каналов, получены данные о различной эффективности и неэффективности противосудорожных препаратов с разным механизмом действия. Наиболее эффективны препараты, модифицирующие нейронную передачу — усиливающие тормозную и уменьшающие возбуждающую передачу, — а также их комбинация. Не рекомендовано применение препаратов, уменьшающих влияние тормозной передачи (в частности блокаторов натриевых каналов). По нашему мнению, правильный подбор терапии синдрома Драве, ассоциированного с мутацией в гене *SCN1A*, возможен только с позиции понимания работы нейрональных каналов в головном мозге.

Ключевые слова: синдром Драве, *SCN1A*, потенциал-чувствительные натриевые каналы, эпилепсия, противосудорожные препараты, фармакорезистентность

Для цитирования: Уляков А.Н., Бобылова М.Ю., Лобанова В.С. и др. Определение и новые подходы к пониманию патогенеза синдрома Драве у детей. Русский журнал детской неврологии 2025;20(1):17–24.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-1-17-24>

Definition and new approaches to understanding the pathogenesis of Drave syndrome in children

A.N. Ulyakov^{1, 2}, M.Yu. Bobylova¹, V.S. Lobanova^{1, 3}, K.Yu. Mukhin¹, O.A. Pylaeva¹, I.S. Tishchenko^{1, 4}, S.O. Kazakov^{1, 4}

¹Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5, 8 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108842, Russia;

²Russian Children Clinical Hospital — branch of the Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prospekt, Moscow 119571, Russia;

³Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 1/9 4-yy Dobryninskiy Pereulok, Moscow 119049, Russia;

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia

Contacts: Artur Nikolaevich Ulyakov arturulyakov@mail.ru

Nowadays, Dravet syndrome is one of the most studied forms of genetic epilepsy. Despite a large number of studies and publications, Dravet syndrome remains a difficult neurological disease to treat. The relationship of epileptogenesis in Dravet syndrome with the activity of sodium channels has been studied, and data on the different effectiveness and ineffectiveness of anticonvulsant drugs with different mechanisms of action have been obtained. Drugs that modify neural transmission, enhance inhibitory transmission, and reduce excitatory transmission, as well as their combination, are more effective. Drugs that reduce the effect of inhibitory transmission (in particular, sodium channel blockers) should not be used. In our opinion, the correct choice of therapy for Dravet syndrome associated with a mutation in the *SCN1A* gene is possible only from the perspective of understanding the work of neural channels in the brain.

Keywords: Dravet syndrome, *SCN1A*, voltage-sensitive sodium channels, epilepsy, anticonvulsants, drug resistance

For citation: Ulyakov A.N., Bobylova M.Yu., Lobanova V.S. et al. Definition and new approaches to understanding the pathogenesis of Drave syndrome in children. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2025;20(1):17–24. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-1-17-24>

Введение

Синдром Драве (СД) (прежнее название: тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества) — это инфантильная энцефалопатия развития и эпилептическая энцефалопатия, связанная с фармакорезистентными, пожизненными эпилептическими приступами и наличием сопутствующих заболеваний, включая умственную отсталость, нарушение поведения и сна, нарушение походки [6]. СД — один из наиболее трудно поддающихся лечению эпилептических синдромов, известных в настоящее время, причиной которого является мутация в гене *SCN1A*.

Согласно резюме последнего международного консенсуса по диагностике и лечению СД от 2022 г., было достигнуто решение, что младенцы в возрасте от 2 до 15 мес с первым длительным гемиклоническим приступом или первым судорожным эпилептическим статусом, возникшим на фоне лихорадки или после вакцинации, при отсутствии другой причины, должны пройти генетическое тестирование на СД [6].

В большинстве случаев СД ассоциирован с мутацией в локусе гена *SCN1A*, расположенного на 2-й хромосоме [6, 18]. Данный ген ответственен за синтез белка альфа-1-субъединицы натриевого канала ($Na_v1.1$). $Na_v1.1$ -каналы широко представлены в дендритах, а также в соматических клетках тормозных нейронов (до аксонального холмика), расположенных по всему головному мозгу (рис. 1), однако большая часть каналов данного типа находится в гиппокампах, мозжечке и коре головного мозга; в меньшей степени они встречаются в хвостатом ядре, стволе мозга (с наибольшей экспрессией в черной субстанции) и спинном мозге. Поэтому склонность к возникновению эпилептических приступов и других симптомов (мышечная гипотония, гиперрефлексия и др.) напрямую связана с нарушением выработки гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в тормозных нейронах, в результате чего снижается судорожный порог, а нарушение активации ГАМКергических клеток Пуркинье мозжечка объясняет двигательные нарушения, проявляющиеся атаксией и гипотонией [5, 22, 29].

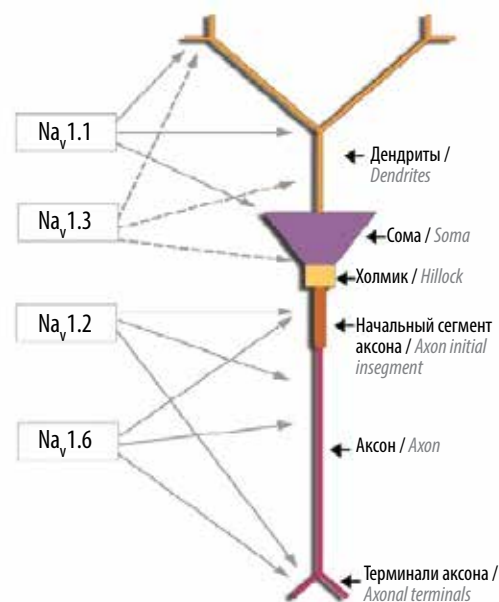


Рис. 1. Принцип распределения натриевых каналов по нейрону [17]

Fig. 1. The principle of distribution of sodium channels in a neuron [17]

Потенциалзависимые натриевые каналы состоят из порообразующей альфа-субъединицы и 2 бета-субъединиц [2, 6, 8]. Одной порообразующей альфа-субъединицы достаточно для формирования полноценного функционирования натриевого канала, в то время как бета-субъединицы только изменяют кинетику и зависимость напряжения активации и инактивации натриевых каналов [18, 22] (рис. 2). Стоит отметить, что было обнаружено 9 форм альфа-субъединиц натриевых каналов и 4 вариации бета-субъединиц [28]. Центральная нервная система экспрессирует 4 основные изоформы: $Na_v1.1$, $Na_v1.2$, $Na_v1.3$, $Na_v1.6$, периферическая нервная система — 3 формы: $Na_v1.7$, $Na_v1.8$, $Na_v1.9$, причем эти 3 подтипа каналов в основном связаны с вегетативной регуляцией и ощущением боли. В скелетной и сердечной мускулатуре представлены 2 подтипа: $Na_v1.4$ и $Na_v1.5$ соответственно [24].

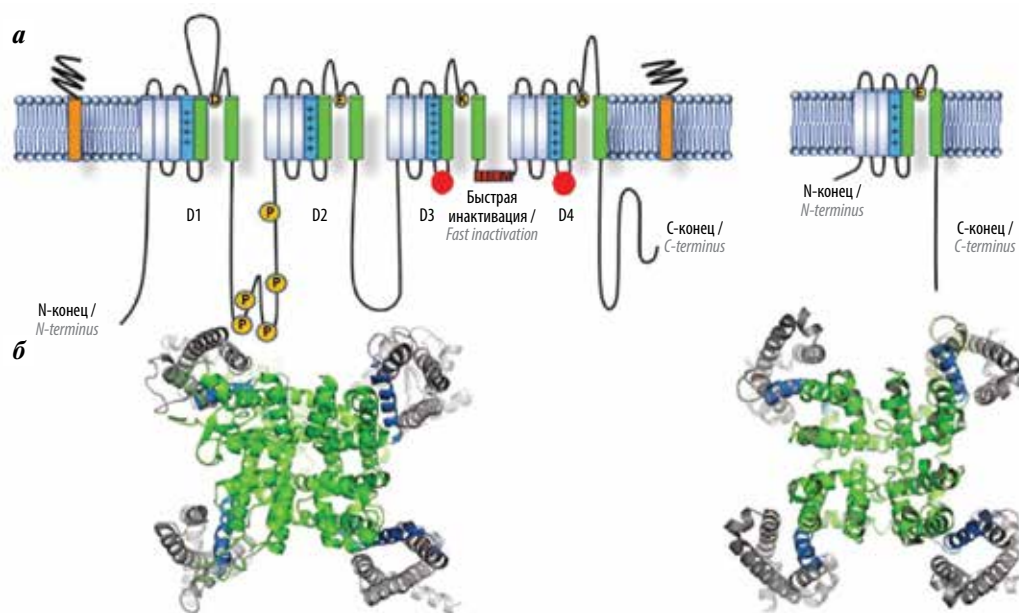


Рис. 2. Потенциалзависимый натриевый канал с 2 краевыми бета-субъединицами и 1 большой альфа-субъединицей в двухмерном (а) и трехмерном (б) изображении (адаптировано из [16])

Fig. 2. Voltage-gated sodium channel with two beta subunits and one large alpha subunit in two-dimensional (a) and three-dimensional (b) images (adapted from [16])

Патогенез

Перед подробным разбором механизма нарушения проницаемости $\text{Na}_v1.1$ -каналов необходимо рассмотреть строение данного типа канала. Альфа-1-субъединица натриевого канала состоит из 4 доменов: D1, D2, D3 и D4 (см. рис. 2). Каждый домен имеет 6 трансмембранных белков: S1, S2, S3, S4, S5 и S6 [18]. Из 6 трансмембранных белков первые 4 (S1–S4) являются потенциал-чувствительными сегментами, где S4 (V-сенсор) служит наиболее чувствительным «сенсором» и содержит множество положительно заряженных аминокислот, тем самым выступая в роли датчика напряжения, а S5- и S6-сегменты трансмембранных белков представляют собой порообразующие ворота. Между этими сегментами каждого домена присутствует так называемая Р-петля — белковая петля, которая содержит аминокислоты, необходимые для формирования селективного фильтра, и отвечает за проницаемость ионов натрия (Na^+). У каждого домена есть зоны, характеризующие начало и конец: N-конец (начало домена) и С-конец (конец домена). Каждый домен соединен специальными областями, называемыми D-линкерами, которые связывают между собой 4 домена (D1–D2, D2–D3, D3–D4). D-линкер, соединяющий D3- и D4-домены в области S6- и S1-трансмембранных белков соответственно, содержит так называемый IFM-домен — специальную группу из 3 гидрофобных аминокислот: Ile (изолейцин), Phe (фенилала-

нин), Met (метионин). IFM-домен имеет средство для связывания с другими гидрофобными аминокислотами, а именно аланин, расположенный между трансмембранными белками S4 и S5 D3-домена, и аспарагин, который расположен между трансмембранными белками S4 и S5 домена D4 [24, 28].

Далее при рассмотрении принципа работы натриевых каналов необходимо разобраться с этапами работы данного типа каналов. Существует 3 этапа работы потенциалзависимых натриевых каналов:

- 1) потенциал покоя;
- 2) деполяризация;
- 3) инактивация.

Наружная часть мембраны клетки в состоянии покоя имеет положительный заряд, а внутренняя — отрицательный, в таком состоянии клетка неактивна. Во время процесса деполяризации происходит взаимодействие ионов Na^+ с V-сенсором (S4-трансмембранным белком), который имеет большое сродство к данным ионам, что изменяет его и так положительный заряд еще в большую сторону, вследствие чего начинается процесс деполяризации. Происходит открытие натриевых каналов и проникновение ионов Na^+ внутрь клетки с последующей генерацией потенциала действия уже в этой клетке. Как только происходит открытие ворот потенциал-чувствительного натриевого канала, спустя 10–50 мс ворота переходят в инактивированное состояние. IFM-домен, состоящий из гидро-

фобных аминокислот, связывается с гидрофобными аминокислотами (аланин и аспарагин), тем самым формируя «первичные ворота инактивации». С помощью этих ворот происходит быстрая блокировка тока ионов Na^+ внутрь клетки, однако основные ворота инактивации продолжают находиться в открытом состоянии. Чтобы закрыть их, необходимо воздействие на V-сенсор (S4-трансмембранный белок) отрицательно заряженных ионов, которые параллельно вышли из клетки. После отмечается постепенное возвращение клетки в состояние покоя, когда внутри нее накапливаются отрицательно, а снаружи — положительно заряженные ионы. В результате этого S4-трансмембранный белок возвращается в свое стандартное состояние в результате притягивания к отрицательно заряженным ионам и отталкивания от положительно заряженных ионов, находящихся вне клетки. Тем самым происходит разрыв связей, образующих инактивационные ворота, между гидрофобными аминокислотами IFM-домена (аспарагином и аланином), закрытие уже активационных ворот и переход клетки в состояние покоя.

Основываясь на данных фактах о принципах работы натриевых каналов, стоит отметить, что не все пациенты с мутацией в гене *SCN1A*, приводящей к нарушению тока ионов Na^+ в клетку, имели фенотип пациента с СД, а у части пациентов вообще наблюдалось бессимптомное носительство. Данное разнообразие клинических проявлений потребовало дополнительных функциональных исследований белка, кодируемого геном *SCN1A*. При проведении функциональных исследований были обобщены определенные биофизиологические изменения, связанные с мутацией в данном гене. Классификация учитывает 3 основных критерия: 1) изменения натриевого тока, а именно возникновение неинактивирующего постоянного тока ионов Na^+ в клетку, снижение плотности тока ионов Na^+ в клетку, а также отсутствие тока ионов Na^+ в клетку; 2) изменения кинетики активации и инактивации канала; 3) параметры восстановления, которые влияют на параметры доступности самого канала. На основании данных критериев была создана классификация функциональных изменений потенциал-чувствительных натриевых каналов:

- 1) полная потеря функции (loss of function, LoF);
- 2) частичная потеря функции (partial loss of function, pLoF);
- 3) снижение возбудимости (decreased excitability, DE);
- 4) повышение возбудимости (increased excitability, IE);
- 5) усиление функции (gain of function, GoF);
- 6) усиление и потеря функции (gain and loss of function, G-LoF).

Тем самым LoF характеризуется отсутствием натриевого тока, pLoF — пониженной плотностью тока

ионов Na^+ в клетку, что может сопровождаться гиповозбудимостью канала, DE и IE — изменением кинетики самого канала, а именно сниженным или повышенным сродством к ионам Na^+ на V-сенсоре. При DE отмечается снижение сродства данного сенсора к ионам Na^+ , вследствие чего ионные каналы открываются со значительной задержкой, а при IE, наоборот, сродство сенсора к ионам Na^+ повышено, вследствие чего достаточно небольшого количества ионов Na^+ для преждевременного открытия данного канала. Однако стоит отметить, что ток ионов Na^+ в клетку при данных 2 случаях (DE и IE) не страдает, таким образом, варианты с DE и IE продуцируют нормальные натриевые токи после активации и обладают меньшей дисфункцией в отличие от вариантов с LoF или GoF. Варианты с GoF характеризуются усиленным неинактивирующим постоянным током ионов Na^+ в клетку и могут сопровождаться изменениями кинетики в пользу повышенной возбудимости. Последний вариант — G-LoF — не так однозначен ввиду того, что он несет в себе 2 значения и характеризуется либо усиленным постоянным натриевым током внутрь клетки с гиповозбудимыми изменениями кинетики канала, либо уменьшенным постоянным натриевым током с гипервозбудимыми изменениями кинетики канала [19].

Результаты многочисленных анализов [19, 20] подтвердили, что те мутации в гене *SCN1A*, которые характеризовались нарушением строения аминокислот или белков в области пор, соответствовали полной или частичной потере функции и полному или частичному блокированию проникновения ионов Na^+ внутрь тормозных нейронов с результирующим формированием фенотипа «классического» СД или генерализованной эпилепсии с фебрильными судорогами плюс [19] (рис. 3, 4).

Также в настоящее время существуют данные, основанные на мышинных моделях и биопсии тканей головного мозга человека, полученные в результате развития и созревания натриевых каналов, которые объясняют, почему мутация в гене *SCN1A* не приводит к появлению приступов в первые же часы или дни жизни ребенка, а только спустя определенное время [11]. Итак, на ранних стадиях развития натриевые каналы ($\text{Na}_v1.1$) проходят определенный процесс функционального созревания и только со временем повышают свою способность генерировать потенциалы действия [3, 25]. Поскольку экспрессия $\text{Na}_v1.1$ у новорожденных очень низкая, другие альфа-субъединицы ($\text{Na}_v1.2$ и $\text{Na}_v1.3$) компенсируют данные изменения на ранних стадиях развития человека. C.S. Cheah и соавт. в своих работах в 2013 г. показали физиологическое увеличение функциональной активности $\text{Na}_v1.3$ и снижение таковой $\text{Na}_v1.1$ в первые 1–3 мес жизни ребенка. Как предполагают авторы, со временем отмечается превалирование в тканях головного мозга функциональной активности $\text{Na}_v1.1$

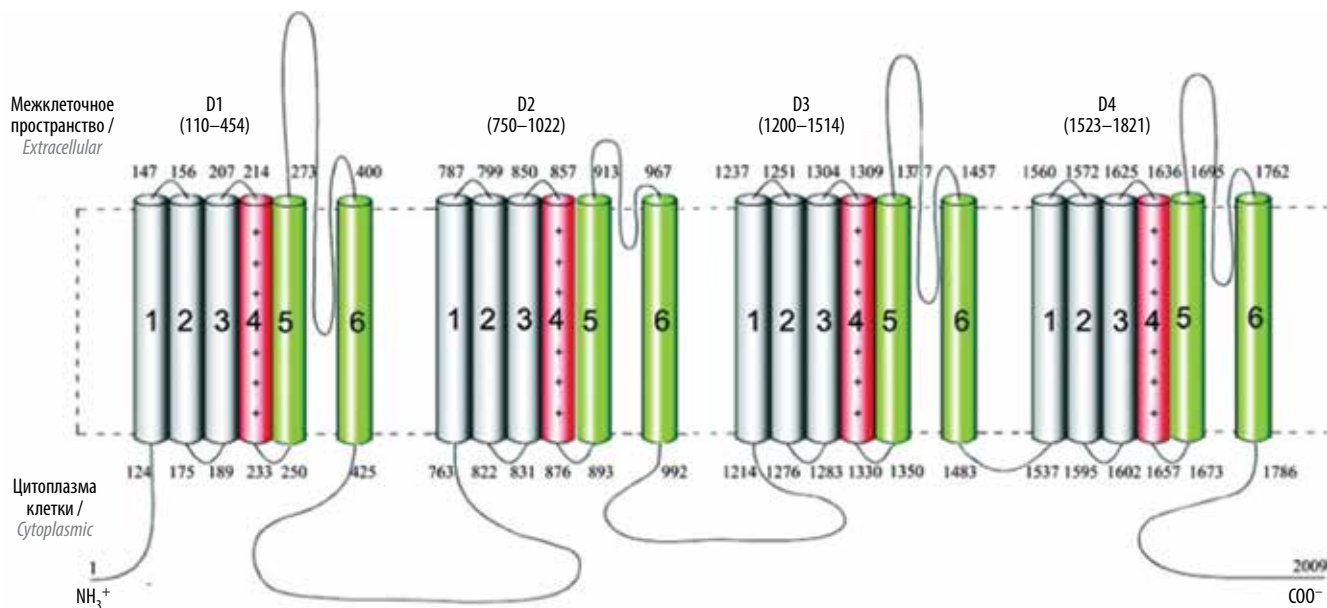


Рис. 3. Потенциалзависимый натриевый канал 1-го типа в двухмерном изображении. Зеленым цветом обозначены трансмембранные белки S5 и S6, формирующие области пор [20]

Fig. 3. Voltage-gated sodium channel type 1 in two dimensions. Transmembrane proteins S5 and S6, which form the pore regions, are indicated by green color [20]

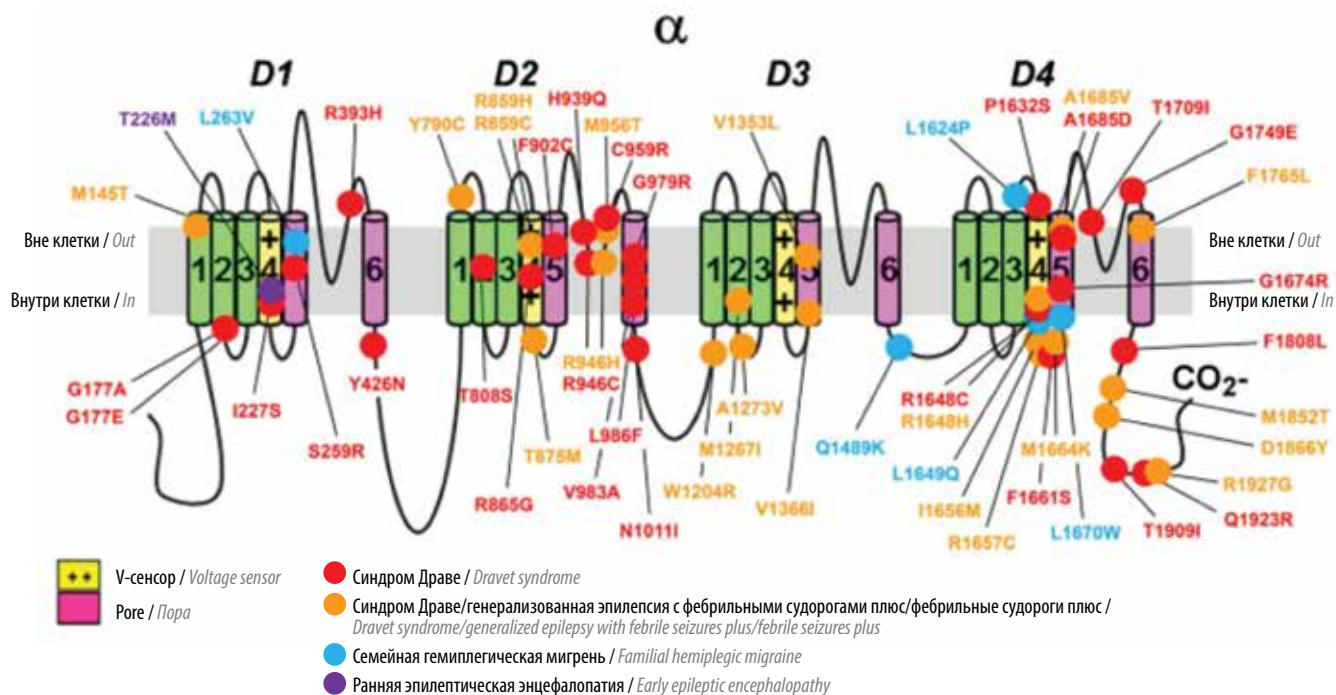


Рис. 4. Потенциалзависимый натриевый канал 1-го типа в двухмерном изображении с указанием локализации мутации и соответствующего фенотипа [20]

Fig. 4. Voltage-gated sodium channel type 1 in a two-dimensional image indicating the localization of the mutation and the corresponding phenotype [20]

над $Na_v1.3$. При постепенно нарастающей функциональной значимости $Na_v1.1$, сочетающейся с полной (LoF) или частичной (pLoF) потерей функции гена *SCN1A* у детей с СД, начинает нарастать функциональный дефицит данного типа каналов. И как только вышеупомянутый дефицит уже больше не может быть скомпенсирован усилением регуляции $Na_v1.3$, через несколько месяцев это приводит к нарастающей дисфункции нейрональных сетей и появлению фармакорезистентных фебрильных и афебрильных эпилептических приступов, а также сопутствующих нарушений [11]. Этот же механизм может быть причиной отсутствия эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) у детей с СД в первые месяцы или годы заболевания и возможного последующего ее появления с течением жизни [4, 15]. По наблюдениям А. Brunklaus и соавт. (2012), в первые 6 мес жизни у детей, у которых в последующем был установлен диагноз СД, отмечалось небольшое количество записей ЭЭГ с появлением патологической активности и/или замедлением основного ритма. Как указывают авторы, более чем 3/4 детей с данным заболеванием имеют аномальную интериктальную ЭЭГ, как правило, к концу 3-го года жизни, а наличие ранних патологических изменений на ЭЭГ прогнозирует более тяжелое течение заболевания и худший прогноз [15].

Теперь рассмотрим применение полученного детального представления о патогенезе СД в подходах к назначению противосудорожных препаратов на нескольких примерах. Главным принципом в назначении препаратов, уменьшающих количество приступов, является модулирование тормозной и возбуждающей систем нервных импульсов, а именно усиление тормозной и снижение функционирования возбуждающей системы. В качестве препарата первой линии в большинстве стран широко применяется вальпроевая кислота [1, 26]. Основным механизмом действия вальпроевой кислоты заключается в увеличении синтеза и/или высвобождения ГАМК, ингибирования распада ГАМК, а также усилении экспрессии декарбоксилазы глутаминовой кислоты, что способствует высвобождению ГАМК из пресинаптических окончаний и предотвращению ее катаболизма путем ингибирования ГАМК-трансаминазы. Тем самым происходит усиление тормозной передачи. Также рассмотрим применение перампана при СД. Перампанел является селективным неконкурентным антагонистом ионотропных AMPA-глутаматных рецепторов на постсинаптических нейронах. Глутамат — главный возбужда-

ющий нейромедиатор в центральной нервной системе, играющий важную роль в патогенезе ряда неврологических заболеваний, вызванных перевозбуждением нейронов. Активация AMPA-рецепторов глутаматом отвечает на наиболее быструю возбуждающую синаптическую передачу в головном мозге. В результате чего перампанел ингибирует AMPA-индуцированное повышение внутриклеточной концентрации кальция и значительно увеличивает латентный период в AMPA-индуцированной модели эпилептического приступа, уменьшая работу возбуждающей нейротрансмиссии. С другой стороны, назначение таких препаратов, механизм которых основан на блокировании натриевых каналов в тормозных нейронах, строго противопоказано, так как будет значительно ухудшать симптоматику и тяжесть течения данного заболевания ввиду особенности основного механизма развития «классического» СД, основанного на полной или частичной потере функции (LoF, pLoF) натриевых каналов.

Закключение

В настоящее время СД является одной из наиболее изученных форм генетической эпилепсии. На многочисленных животных моделях и по данным клинических наблюдений у детей стали известны механизмы работы натриевых каналов. Были получены вначале эмпирические данные, а затем — экспериментальное подтверждение различной эффективности и неэффективности противосудорожных препаратов с разным механизмом действия. Лучше всего для пациентов с СД подходят такие препараты, которые модифицируют нейронную передачу — усиливают тормозную и уменьшают возбуждающую передачу, — а также их комбинация. Но ни в коем случае не стоит применять препараты, уменьшающие влияние тормозной передачи (в частности блокаторы натриевых каналов), — это может сильно ухудшить общее состояние больного.

Несмотря на большое количество исследований и публикаций, СД в настоящее время является одним из наиболее трудно поддающихся лечению неврологических заболеваний, а проблема подбора адекватной противосудорожной терапии остается основополагающей ввиду прогрессирующего течения заболевания и тяжести клинических проявлений.

По нашему мнению, правильный подбор терапии СД, ассоциированного с мутацией в гене *SCN1A*, возможен только с позиции понимания работы нейрональных каналов в головном мозге.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Бобылова М.Ю. и др. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. 5-е изд.-с. М.: Издательство «БИНOM», 2020. 672 с. Mukhin K.Yu., Glukhova L.Yu., Bobylova M.Yu. et al. Epileptic Syndromes. Diagnostics and Therapy. Handbook for Doctors. 5th edn. Moscow: Izdatelstvo "BINOM", 2020. 672 p. (In Russ.).
2. Ahern C.A., Payandeh J., Bosmans F., Chanda B. The hitchhiker's guide to the voltage-gated sodium channel galaxy. *J Gen Physiol* 2016;147:1–24. DOI: 10.1085/jgp.201511492
3. Biella G., Di Febo F., Goffredo D. et al. Differentiating embryonic stem derived neural stem cells show a maturation-dependent pattern of voltage-gated sodium current expression and graded action potentials. *Neuroscience* 2007;149:38–52. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2007.07.021
4. Brunklaus A., Ellis R., Reavey E. et al. Prognostic, clinical and demographic features in *SCN1A* mutation-positive Dravet syndrome. *Brain* 2012;135:2329–36. DOI: 10.1093/brain/awr151
5. Brunklaus A., Zuberi S.M. Dravet syndrome – from epileptic encephalopathy to channelopathy. *Epilepsia* 2014;55(7):979–84. DOI: 10.1111/epi.12652
6. Catterall W.A. Voltage-gated sodium channels at 60: structure, function and pathophysiology. *J Physiol* 2012;590:2577–89. DOI: 10.1113/jphysiol.2011.224204
7. Catterall W.A., Goldin A.L., Waxman S.G. International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. *Pharmacol Rev* 2005;57:397–409. DOI: 10.1124/pr.57.4.4
8. Catterall W.A., Zheng N. Deciphering voltage-gated Na⁺ and Ca²⁺ channels by studying prokaryotic ancestors. *Trends Biochem Sci* 2015;40:526–34. DOI: 10.1016/j.tibs.2015.07.002
9. Cetica V., Chiari S., Mei D. et al. Clinical and genetic factors predicting Dravet syndrome in infants with *SCN1A* mutations. *Neurology* 2017;88:1037–44. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003716
10. Ceulemans B., Cras P. Severe myoclonic epilepsy in infancy. Relevance for the clinician of severe epilepsy starting in infancy. *Acta Neurol Belg* 2004;104(3):95–9.
11. Cheah C.S., Westenbroek R.E., Roden W.H. et al. Correlations in timing of sodium channel expression, epilepsy, and sudden death in Dravet syndrome. *Channels* 2013;7:468–72. DOI: 10.4161/chan.26023
12. Claes L., Del-Favero J., Ceulemans B. et al. *De novo* mutations in the sodium-channel gene *SCN1A* cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001;68(6):1327–32. DOI: 10.1086/320609
13. Dravet C. Severe myoclonic epilepsy in infants and its related syndromes. *Epilepsia* 2000;41(Suppl 9):7. DOI: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb02210.x
14. Dravet C., Bureau M., Oguni H. Dravet Syndrome (Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy). *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. London: John Libbey Eurotext, 2012. Pp. 125–156.
15. Dravet C., Bureau M., Oguni H. et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet Syndrome). In: *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 4th edn. London: John Libbey Eurotext Ltd, 2005. Pp. 89–113.
16. Gamal El-Din T.M., Lenaus M.J., Catterall W.A. Structural and functional analysis of sodium channels viewed from an evolutionary perspective. *Handb Exp Pharmacol* 2018;246:53–72. DOI: 10.1007/164_2017_61
17. Human *SCN1A* Gene. Available at: <http://www.gzneurosci.com/scn1adatabase/expression.php>.
18. Isom L.L., Ragsdale D.S., De Jongh K.S. et al. Structure and function of the beta 2 subunit of brain sodium channels, a transmembrane glycoprotein with a CAM motif. *Cell* 1995;83:433–42. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90121-3
19. Meng H., Xu H.Q., Yu L. et al. The *SCN1A* mutation database: updating information and analysis of the relationships among genotype, functional alteration, and phenotype. *Hum Mutat* 2015;36(6):573–80. DOI: 10.1002/humu.22782
20. Mouhi H.E., Abbassi M., Jalte M. et al. The genetic facets of Dravet syndrome: Recent INsights. *Ann Child Neurol* 2024;32(2):67–82.
21. Nabbout R., Desguerre I., Sabbagh S. et al. An unexpected EEG course in Dravet syndrome. *Epilepsy Res* 2008;81:90–5. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2008.04.015
22. Ogiwara I., Miyamoto H., Morita N. et al. Na_v1.1 localizes to axons of parvalbumin-positive inhibitory interneurons: A circuit basis for epileptic seizures in mice carrying an *SCN1A* gene mutation. *J Neurosci* 2007;27:5903–14. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5270-06.2007
23. Qu Y., Isom L.L., Westenbroek R.E. et al. Modulation of cardiac Na⁺ channel expression in *Xenopus* oocytes by beta 1 subunits. *J Biol Chem* 1995;270:25696–701. DOI: 10.1074/jbc.270.43.25696
24. *SCN1A* Variants Database. Available at: <https://www.youtube.com/watch?v=h7wHS7IOT4M>.
25. Stafstrom C.E. Severe epilepsy syndromes of early childhood: The link between genetics and pathophysiology with a focus on *SCN1A* mutations. *J Child Neurol* 2009;24:15–23. DOI: 10.1177/0883073809338152
26. Wirrell E.C., Hood V., Knupp K.G. et al. International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. *Epilepsia* 2022;63(7):1761–77. DOI: 10.1111/epi.17274
27. Wu Y.W., Sullivan J., McDaniel S.S. et al. Incidence of Dravet syndrome in a US population. *Pediatrics* 2015;136:e1310–5. DOI: 10.1542/peds.2015-1807
28. Yu F.H., Catterall W.A. Overview of the voltage-gated sodium channel family. *Genome Biol* 2003;4(3):207. DOI: 10.1186/gb-2003-4-3-207
29. Yu F.H., Mantegazza M., Westenbroek R.E. et al. Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Nat Neurosci* 2006;9:1142–9. DOI: 10.1038/nn1754

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Н. Уляков / A.N. Ulyakov: <https://orcid.org/0000-0003-3054-7560>

М.Ю. Бобылова / M.Yu. Bobylova: <https://orcid.org/0000-0001-6125-0618>

В.С. Лобанова / V.S. Lobanova: <https://orcid.org/0000-0002-3764-2766>

К.Ю. Мухин / K.Yu. Mukhin: <https://orcid.org/0000-0001-8855-7740>

О.А. Пылаева / O.A. Pylaeva: <https://orcid.org/0000-0001-9050-2036>

И.С. Тищенко / I.S. Tishchenko: <https://orcid.org/0009-0001-4160-2644>

С.О. Казаков / S.O. Kazakov: <https://orcid.org/0009-0007-3232-6733>

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.

Метаболические аспекты эпилепсии: перспективы исследования метаболома

Д.О. Сигалов¹, М.И. Карпова¹, А.Ф. Долинина^{1, 2}, А.И. Синицкий³

¹Кафедра нервных болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 454141 Челябинск, ул. Воровского, 64;

²ГАУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница»; Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42А;

³кафедра биохимии им. Р.И. Лифшица ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 454141 Челябинск, ул. Воровского, 64

Контакты: Даниил Олегович Сигалов i@dsigalov.ru

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний. Несмотря на наличие современных противосудорожных препаратов, примерно у 30 % пациентов не удается добиться контроля над пароксизмами, развивается фармакорезистентность, что приводит к снижению качества жизни, появлению социальных и профессиональных ограничений, а также стигматизации пациентов в обществе. Эпилепсия сопряжена с нарушением работы одной из наиболее метаболически активных систем организма – центральной нервной системы, при этом приступы могут быть как причиной, так и следствием метаболических расстройств. Метаболомика является новым, активно развивающимся научным направлением и перспективным инструментом для постгеномного исследования при помощи изучения биологических жидкостей. Изучение метаболома представляет собой анализ совокупности низкомолекулярных веществ (метаболитов) организма или биологического образца, включая различные вещества, такие как аминокислоты, органические кислоты, сахара, стероиды, нуклеотиды и липиды. В обзоре обобщены результаты исследований, касающихся роли метаболических нарушений в эпилептогенезе. Проведен анализ научных публикаций, посвященных оценке метаболомного профиля при эпилепсии, изучению его особенностей в зависимости от фенотипа заболевания, ответа на терапию. Вероятно, дальнейшие исследования метаболома позволят выделить новые биомаркеры, которые могут быть использованы в процессе диагностического поиска, в определении прогноза заболевания и персонализации терапии.

Ключевые слова: эпилепсия, метаболом, метаболизм головного мозга

Для цитирования: Сигалов Д.О., Карпова М.И., Долинина А.Ф., Синицкий А.И. Метаболические аспекты эпилепсии: перспективы исследования метаболома. Русский журнал детской неврологии 2025;20(1):25–31.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-1-25-31>

Metabolic aspects of epilepsy: prospects for metabolome research

D.O. Sigalov¹, M.I. Karpova¹, A.F. Dolinina^{1, 2}, A.I. Sinititskii³

¹Department of Nervous Diseases, South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 64 Vorovskogo St., Chelyabinsk 454141, Russia;

²Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital; 42A Blukhera St., Chelyabinsk 454087, Russia;

³Department of Biochemistry named after R.I. Lifshitz, South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 64 Vorovskogo St., Chelyabinsk 454141, Russia

Contacts: Daniil Olegovich Sigalov i@dsigalov.ru

Epilepsy is one of the most common neurological diseases. Despite the availability of modern antiepileptic drugs, up to 30 % of patients fail to achieve control over seizures and develop pharmacoresistancy, which leads to decrease in quality of life, social and professional limitations as well as their stigmatization in society. Epilepsy is closely connected with malfunction of one of the most metabolically active systems of our body – the central nervous system and seizures can be the cause of this metabolic failure as well as its consequence. Metabolomics is a new, rapidly developing scientific area and a promising tool for postgenomic research by studying biological fluids. The study of metabolome is the analysis

of the combination of low molecular weight substances (metabolites) of an organism or biological sample, including various substances such as aminoacids, organic acids, sugars, steroids, nucleotides and lipids. This review summarizes the results of studies concerning the role of metabolic disorders in epileptogenesis. The analysis of scientific publications devoted to the assessment of the metabolic profile in epilepsy, the study of its features depending on the phenotype of the disease, and the response to therapy. Probably, further studies of metabolism will allow us to identify new biomarkers that can be used in the process of diagnostic search, in determining the prognosis of the disease and personification of therapy.

Keywords: epilepsy, metabolome, brain metabolism

For citation: Sigalov D.O., Karpova M.I., Dolinina A.F., Sinitskii A.I. Metabolic aspects of epilepsy: prospects for metabolome research. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = Russian Journal of Child Neurology 2025;20(1):25–31. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-1-25-31>

Эпилепсия как актуальная клиническая проблема

Эпилепсия является одним из самых частых и инвалидизирующих хронических неврологических заболеваний. Известно, что эпилепсией страдают около 65 млн людей по всей планете [11], а около 1 % населения всего мира нуждается в получении постоянной противосудорожной терапии [20]. Частота встречаемости эпилепсии меняется в зависимости от возраста. К возрастным группам с наиболее частым дебютом эпилепсии относятся дети первых лет жизни и лица старше 60 лет. Международная противоэпилептическая лига (International League Against Epilepsy, ILAE) в своем официальном сообщении предлагает диагностировать эпилепсию на основании какой-либо из следующих клинических характеристик:

- по крайней мере 2 неспровоцированных судорожных приступа, разделенные между собой интервалом не менее 24 ч;
- однократный неспровоцированный (или рефлекторный) эпилептический приступ в случае, если есть уверенность в возникновении повторного пароксизма в течение следующих 10 лет с вероятностью не менее 60 %;
- установление диагноза эпилептического синдрома [11].

В соответствии с данными ILAE можно выделить 6 основных этиологических факторов: структурные, генетические, иммунные, метаболические, инфекционные и неустановленные (эпилепсии неизвестной этиологии). В клинической практике наиболее часто встречаются эпилепсии структурной и генетической этиологии, особенно у пациентов с фармакорезистентным течением заболевания. Необходимо отметить, что выявление причины приступов является важнейшей задачей, поскольку во многом определяет тактику ведения пациента и выбор антиэпилептических препаратов (АЭП). При этом в большинстве ситуаций верификация структурной патологии мозга не вызывает значительных трудностей, поскольку проведение нейровизуализации облигатно для любого пациента

с впервые возникшим пароксизмальным состоянием. В то же время методы генетического тестирования не всегда доступны в силу организационных и экономических причин, интерпретация и использование полученных данных требуют специальных знаний. Все это нередко является причинами позднего выявления генетической этиологии эпилепсии [27].

Основу терапии эпилепсии составляют АЭП, однако примерно у 1/3 пациентов не удается добиться контроля над приступами, несмотря на назначение фармакотерапии [8]. Заболевание ложится тяжелым бременем на общество и системы здравоохранения по всему миру.

Трудности диагностики, лечения и прогнозирования течения эпилепсии в реальной клинической практике делают актуальным поиск новых биомаркеров, которые могли бы облегчать установление этиологии, прогнозирование течения заболевания, его потенциальной фармакорезистентности и коморбидности. Одним из перспективных инструментов поиска биомаркеров в настоящее время являются различные варианты метаболического профилирования.

Метаболические процессы и эпилептогенез

Головной мозг — крайне энергозависимая система, использующая до 20 % всей энергии организма для управления электрической активностью нейронов [33]. В качестве основного энергетического субстрата выступает глюкоза. Она транспортируется через гематоэнцефалический барьер в ткани головного мозга, где происходит ее метаболизм посредством гликолиза. В результате образуется аденозинтрифосфат — ключевое макроэргическое соединение. Нейроны, основной энергопотребитель, опираются на работу нейроглии, в частности астроцитов, для обеспечения энергетических процессов. Астроциты играют крайне важную роль в обеспечении энергетического гомеостаза посредством различных механизмов [3]. Они запасают глюкозу в форме гликогена, который используется в моменты высокой энергетической потребности при отсутствии доступа к глюкозе. Астроциты обеспе-

чивают потребность нейронов, поставляя им энергетические субстраты в форме лактата, пирувата, глутамата, глутамина, особенно в моменты высокой энергопотребности [16]. Взаимоотношения нейронов и астроцитов в настоящее время описываются теорией астроцитарно-нейронально-лактатного шаттла [29]. Астроциты потребляют глюкозу при помощи белков — транспортеров глюкозы, затем она подвергается процессу гликолиза, что ведет к производству пирувата, который в дальнейшем преобразуется в лактат. При помощи транспортеров монокарбоксилата лактат транспортируется в нейроны, где служит источником энергии либо нейромодулятором, особенно в моменты формирования синаптических связей [24]. В настоящее время известно, что астроциты больше задействованы в процессе гликолиза и выделяют метаболиты глюкозы, в частности лактат, в межклеточное пространство. Нейроны же в основном используют аэробный метаболизм, зачастую предпочитая в качестве источника энергии лактат глюкозе. Эти различия в метаболических путях также подтверждаются исследованиями, которые доказали различия в экспрессии генов, регулирующих метаболические процессы, между астроцитами и нейронами [22]. В астроцитах более выражена экспрессия генов, которые регулируют выработку ферментов, способствующих трансформации пирувата в лактат, тогда как нейроны продуцируют белки, ответственные за захват лактата и его транспорт в митохондрии. Исследования также показали важность градиента лактата для обеспечения эффективного транспорта лактата из астроцитов в нейроны [23].

Судороги характеризуются гипервозбудимостью и гиперсинхронизацией нейронов. Это может происходить вследствие разных причин (генетические факторы, органические повреждения головного мозга, влияние факторов внешней среды). Вне зависимости от этиологии появляется высокая энергетическая потребность во время генерации судорожной активности, необходимая для ее торможения, а после пароксизма — для обеспечения процессов репарации клеток. Эти факты указывают на то, что повторяющиеся судорожные состояния облигатно изменяют энергетические процессы в клетках головного мозга. Развиваются повреждения, вызванные глутаматом и свободными радикалами, нейровоспаление, нарушение клеточного гомеостаза. Однако необходимо учитывать, что врожденные дефекты клеточного метаболизма, связанные с мутациями генов, кодирующих белки митохондрий или ферменты, участвующие в основных биохимических процессах, могут сами по себе быть причиной судорожной активности. В любом случае судорожная активность характеризуется патологическим кругом метаболических нарушений и эксайтотоксического повреждения головного мозга, что еще больше влияет

на механизмы, генерирующие патологическую возбудимость и приводящие к нестабильности нейрональных сетей [26]. Таким образом, можно сделать вывод, что метаболические нарушения могут являться как следствием, так и причиной судорог, а их изменения, отражающиеся в изменениях конкретных метаболитов, могут рассматриваться как биомаркер для оценки активности мозга и служить индикатором различных стадий эпилептического процесса.

В момент пароксизма повышается потребление глюкозы для обеспечения возросшей энергетической потребности, что ведет к преимущественному образованию лактата. Уровень гликолиза повышается во время судорог и снижается в интериктальный период — это изменения, которые лежат в основе наблюдаемого иктального гиперметаболизма и интериктального гипометаболизма. Данные сдвиги могут быть отражены в виде лабораторных показателей и считаются одним из отличительных метаболических признаков эпилепсии. C. Guvenc и соавт. (2018) [15] исследовали метаболическую активность разных участков головного мозга методом позитронно-эмиссионной томографии с окраской при помощи 2-фтор-[¹⁸F]-2-дезоксид-глюкозы. Было установлено, что разные участки головного мозга находились как в состоянии гипометаболизма (височная и затылочная доли), так и в состоянии гиперметаболизма (височная доля, таламус, мозжечок). Это может указывать на то, что вне зависимости от типа изменения метаболических процессов они могут при этом влиять на процесс нейротрансмиссии. Смещение процессов в сторону гликолиза в аэробных условиях во время судорог также сопровождается продукцией лактата, что напоминает феномен Варбурга в раковых клетках [6]. Так, в исследовании R.S. Alqurashi и соавт. (2021) [1] на моделях мышей с мезиальной височной эпилепсией с анализом мРНК, белков и метаболитов гиппокампа авторы выявили повышение аэробного гликолиза в эпилептогенном гиппокампе в сочетании с увеличением активности сигнального пути Wnt, 5-аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы и пути mTOR. Повышение метаболизма глюкозы в иктальном периоде может быть способом активации пластических процессов головного мозга, таких как глиоз, нейрогенез и аксональный рост. Глюкоза не только является субстратом для создания аденозинтрифосфата, но также играет роль метаболического прекурсора для ряда нейромедиаторов (ацетилхолин, глутамат, гамма-аминомасляная кислота, D-серин, глицин и аспартат) [9]. Изменения в метаболитах, обеспечивающих энергетические процессы, таких как глюкоза, нейромедиаторы и нейромодуляторы, вероятно, приводят к пластическим изменениям в головном мозге. Как было указано ранее, важным следствием увеличения потребления гликогена и глюкозы в икталь-

ном периоде является образование лактата из пирувата под действием лактатдегидрогеназы. Образование лактата во время судорог может усиливать патологическую активность. Это подтверждается данными о том, что ингибиторы лактатдегидрогеназы могут оказывать противосудорожное действие [30]. При ингибировании лактатдегидрогеназы, вероятно, происходит изменение процессов гликолиза, что уменьшает доступность NAD^+ и усиливает окислительный метаболизм пирувата в митохондриях. Есть также данные, указывающие на нарушения работы ферментов митохондрий, которые задействованы в цикле трикарбоновых кислот, под действием судорожной активности [32]. Таким образом, в последние годы помимо классического подхода к судорогам и моделям судорог, при котором основной фокус внимания направлен на работу ионных каналов и рецепторы на поверхности нейронов, в процессе изучения эпилепсии и поиска новых подходов к ее лечению была отмечена значительная роль метаболических процессов [2]. Также стоит отметить потерю актуальности сложившегося в эпилептологии «нейроцентричного» подхода. Нейроглия в целом и астроциты в частности могут иметь не меньшее значение в формировании патологической активности, приводящей к судорожным приступам, поскольку они неразрывно соединены метаболическими связями с нейронами в процессе энергетического обеспечения головного мозга как единой системы.

Метаболическое профилирование при эпилепсии

Метабомика — эффективный инструмент для постгеномного исследования при помощи изучения биологических жидкостей [18]. Термины «метаболизм» и «метабомика» начали широко использоваться только в течение последних 20 лет, несмотря на то что химическое профилирование биологических образцов при помощи хроматографии было доступно начиная с конца 1940-х годов [35]. Технические достижения в 1970-х годах в области автоматических анализаторов, хроматографии и масс-спектрометрии значительно расширили аналитические возможности предшествующих методов, позволив осуществлять быстрое определение большого количества химических веществ в биологическом образце. В настоящее время наблюдается еще один технологический скачок в использовании метода, обусловленный появлением в научном арсенале огромных вычислительных мощностей, которые позволяют анализировать, сравнивать и создавать на основе полученной информации при помощи машинного обучения недоступные ранее прогнозы. При изучении биологических жидкостей используются различные аналитические техники разделения и детекции, такие как газовая хроматография, жид-

костная хроматография в сочетании с масс-спектрометрией и ядерной магнитно-резонансной спектроскопией.

Метаболизм состоит из совокупности всех малых химических молекул организма или биологического образца и включает различные вещества, такие как аминокислоты, органические кислоты, сахара, стероиды, нуклеотиды и липиды. Метаболиты — это небольшие молекулы, которые химически трансформируются в процессе метаболизма и, таким образом, могут служить показателем клеточного функционирования. В отличие от генов и протеинов, функция которых связана с эпигенетической регуляцией и посттрансляционной модификацией соответственно, метаболиты служат прямым отражением биохимической активности. Поэтому их можно напрямую связать с фенотипом заболевания [28]. В настоящее время метаболомические исследования уже успешно применяются в изучении различных неврологических заболеваний [4, 18, 21].

В связи с относительной «молодостью» метода и значительным расширением его возможностей лишь в последние годы в настоящее время только небольшое количество метаболомических исследований было посвящено изучению проблемы эпилептогенеза и эпилепсии [17].

Учитывая, что эпилепсия является прямым следствием работы одной из наиболее метаболически активных и энергопотребляющих тканей человеческого организма — центральной нервной системы, исследования метаболома представляют собой крайне перспективный инструмент для понимания механизмов эпилептогенеза и выявления маркеров процесса, которые можно было бы имплементировать в практическую деятельность врача.

К настоящему времени это направление исследований начинает активно развиваться, уже можно выделить ряд работ, посвященных данной теме. Стоит отметить, что проводимые исследования посвящены разным аспектам изучения эпилепсии, от изучения метаболомических изменений у пациентов с конкретными формами эпилепсии до фармакорезистентности. Так, Y. Zhu и соавт. (2017) [36] использовали 2-фтор-[^{18}F]-2-дезоксид-D-глюкозу в сочетании с позитронно-эмиссионной, компьютерной и магнитно-резонансной томографией для выявления связи между нарушенным метаболизмом глюкозы и тяжестью судорожных приступов. В выборке из 100 пациентов детского возраста с фармакорезистентной эпилепсией использовалось статистическое параметрическое картирование для оценки индекса абсолютной симметрии. Этот индекс напрямую указывает на время возникновения судорог. У пациентов, включенных в данное исследование, имевших в течение месяца судорожные приступы, были выявлены изменения метаболической активности

головного мозга, в отличие от пациентов, не испытывавших судорог в течение того же периода времени. Также индекс абсолютной симметрии был ниже во второй группе. Эти данные указывают на существование связи между изменениями метаболической активности головного мозга и тяжестью эпилептического процесса. Результаты исследования T. Govil-Dalela и соавт. (2018) [13] также указывают на связь между нарушением метаболизма и фармакорезистентностью эпилепсии. Исследование 41 снимка позитронно-эмиссионной томографии пациентов детского возраста позволило авторам сделать вывод о связи гипометаболизма в головном мозге с повышенным риском фармакорезистентности и задержки развития у детей. Это исследование интересно тем, что, как правило, эпилепсия ассоциируется с усилением метаболизма, тогда как полученные данные позволяют сделать вывод, что изменения метаболизма в сторону его снижения также могут оказывать значимое влияние на эпилептический процесс. В работе A.B. Godoi и соавт. (2022) [12] также получены данные, указывающие на то, что гипометаболизм связан с фармакорезистентностью у пациентов с мезиальным височным склерозом. У 20 пациентов, у которых отмечалась резистентность к терапии (из 28 обследованных пациентов), уровни метаболитов, измеренные при помощи протонного магнитного резонанса, были значительно более высокими по сравнению с пациентами-респондерами. Отмечалось повышение уровней гидроксибутирата, изолейцина, пролина и липопротеинов при понижении уровней глюкозы и полиненасыщенных жирных кислот. Из представленных данных можно сделать вывод о том, что усиление аминокислотного обмена сопряжено с нарушением биоэнергетических реакций. Изолейцин, липопротеины и β -гидроксибутират участвуют в регуляции потребления глюкозы, обеспечивая альтернативные пути продукции макроэргических соединений. Проллин же необходим для производства глутамата, обладающего возбуждающим действием на центральную нервную систему и способного увеличить частоту судорожных приступов. S. Heischmann и соавт. (2016) [19] исследовали метаболитом гиппокампа и плазмы крови на моделях крыс с мезиальной височной эпилепсией на разных этапах эпилептогенеза. Авторами было обнаружено, что развитие заболевания имело связь с изменениями метаболизма витамина D₃, который важен для функционирования митохондрий, окислительно-восстановительных процессов и модуляции иммунитета. Также были выявлены сдвиги в уровнях липидов, аденозина, цитруллина, желчных кислот и стероидов. H.L. Guo и соавт. (2023) [14] провели одноцентровое ретроспективное когортное исследование с использованием образцов плазмы у детей, получавших монотерапию вальпроатами или комбинированную терапию, в которой одним из препаратов

был вальпроат. В исследовании использовали жидкостную хроматографию в сочетании с масс-спектрометрией для анализа показателей у 90 пациентов с целью установить связь между метаболическим и липидным профилем фармакорезистентных пациентов. Были выявлены повышенные уровни липидов и глюкозы, а также снижение уровней полиненасыщенных жирных кислот, цитрата и L-тироксина. Эти результаты, однако, противоречат результатам другого исследования, проведенного F. Murgia и соавт. (2017) [25]. В данном исследовании 70 взрослых пациентов разделили на 3 группы: 1) здоровые ($n = 35$); 2) пациенты с эпилепсией ($n = 18$); 3) пациенты с фармакорезистентной эпилепсией ($n = 17$). При фармакорезистентной эпилепсии было выявлено снижение уровней глюкозы и лактата и повышение уровня кетонных тел (β -гидроксибутирата и ацетоацетата). Стоит отметить, что потребление энергии при этом все равно было выше, поскольку кетонные тела, вовлекаясь в общие пути катаболизма через цикл Кребса, повышают продукцию аденозинтрифосфата, обеспечивающего нейроны энергией. Примечательна работа L. Boguszewicz и соавт. (2019) [5], где центральной гипотезой было наличие при эпилепсии «уникальной химической подписи (сигнатуры)», возникающей вследствие естественных процессов и метаболических процессов в головном мозге. В исследовании принимали участие 48 пациентов, разделенных на 2 группы: пациенты с установленным диагнозом эпилепсии ($n = 28$) и контрольная группа ($n = 20$). В свою очередь, группа пациентов с эпилепсией была разделена на 2 подгруппы: пациенты с пароксизмами ($n = 12$) и пациенты с достигнутым контролем над приступами. У всех пациентов с установленным диагнозом эпилепсии определяли концентрацию вальпроевой кислоты в сыворотке крови (она была в пределах фармакокинетического диапазона), у всех из них были сохранены функции печени и почек, в том числе отмечались нормальные уровни трансаминаз. Все дети, включенные в исследование, не имели очаговой неврологической симптоматики, задержки развития или хронических заболеваний. Полученные данные показали, что пациенты с эпилепсией имели повышенные уровни N-ацетилглутамата, лактата, креатина, глицина и липидов, тогда как уровни цитрата и холина были снижены по сравнению с контрольной группой. Были выявлены значимые метаболомические различия между детьми с резистентной эпилепсией и контрольными пациентами без эпилепсии в возрасте 2–48 мес. Данное исследование показывает, что метаболомические различия есть не только у здоровых людей и пациентов с эпилепсией, но также между группами пациентов с различным течением заболевания. Большое количество исследований концентрировалось на обмене жир-

ных кислот, однако исследование Т.Н. Saleem и соавт. (2019) [31] указывает на связь между фармакорезистентной эпилепсией и метаболизмом аминокислот. В исследовании оценивали аминокислотный профиль плазмы крови у здоровых и пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. Было выявлено повышение уровня таких аминокислот, как глутамат, аргинин, глицин, фенилаланин, лейцин и гамма-аминомасляная кислота. У пациентов с фармакорезистентной эпилепсией также наблюдалось снижение уровней гистидина, изолейцина, лизина, треонина и таурина. По данным авторов, пациенты с повышенным профилем аминокислот с разветвленной боковой цепью более склонны к фармакорезистентному течению эпилепсии.

Несколько исследований показали, что изменение уровня системных провоспалительных нейромедиаторов может служить маркером фармакорезистентной эпилепсии. Так, например, в работе О. Ethemoglu и соавт. (2018) [10] оценивали уровни оксидантов и интерлейкинов у пациентов с эпилепсией ($n = 59$). Наблюдались повышение уровня провоспалительных маркеров, увеличение ферментной активности оксидантов. Это позволяет предположить, что нарушение метаболизма медиаторов воспаления можно связать с нейровоспалением, оксидативным стрессом и ускорением перехода эпилепсии в фармакорезистентное течение. J. Choi и соавт. (2009) [7] также наблюдали повышение уровней провоспалительных хемокинов CCL2, CCL3, CCL4 и CCL11, интерлейкинов 6, 8 и 1 β , что позволило связать нейровоспаление

с фармакорезистентностью. Т.В. Sokolova и соавт. (2022) [34] измеряли уровни фактора некроза опухоли, интерлейкинов 4 и 7 в образцах крови (эти белки активируют путь апоптоза в области гиппокампа, височной доле), а также оценивали апоптоз олигодендроцитов, потеря которых была зафиксирована у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией.

Обобщение результатов исследований метаболизма при эпилепсии свидетельствует о формировании нового подхода к пониманию процессов, играющих роль в возникновении и развитии заболевания. При этом следует признать, что данная проблема изучена пока недостаточно, особенно применительно к педиатрической группе пациентов.

Заключение

Таким образом, изучение роли метаболических процессов в эпилептогенезе является актуальным научным направлением. Анализ метаболизма открывает новые возможности для оценки биохимических механизмов, связанных с развитием эпилепсии, ее этиологическими факторами и формированием клинического фенотипа, в том числе фармакорезистентности. Вероятно, дальнейшие исследования позволят выделить новые биомаркеры, которые могут быть использованы в процессе диагностического поиска, в определении прогноза заболевания и персонификации терапии, а в перспективе и найдут применение в реальной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Alqurashi R.S., Yee A.S., Malone T. et al. A Warburg-like metabolic program coordinates Wnt, AMPK, and mTOR signaling pathways in epileptogenesis. *PLoS One* 2021;16(8):e0252282. DOI: 10.1371/journal.pone.0252282
2. Banerji R., Huynh C., Figueroa F. et al. Enhancing glucose metabolism via gluconeogenesis is therapeutic in a zebrafish model of Dravet syndrome. *Brain Commun* 2021;3(1):fcab004. DOI: 10.1093/braincomms/fcab004
3. Belanger M., Allaman I., Magistretti P.J. Brain energy metabolism: Focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation. *Cell Metab* 2011;14(6):724–38. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.08.016
4. Bogdanov M., Matson W.R., Wang L. et al. Metabolomic profiling to develop blood biomarkers for Parkinson's disease. *Brain* 2008;131(Pt 2):389–96. DOI: 10.1093/brain/awn304
5. Boguszewicz Ł., Jamroz E., Ciszek M. et al. NMR-based metabolomics in pediatric drug resistant epilepsy – preliminary results. *Sci Rep* 2019;9(1):15035. DOI: 10.1038/s41598-019-51337-z
6. Boison D., Yegutkin G.G. Adenosine metabolism: Emerging concepts for cancer therapy. *Cancer Cell* 2019;36(6):582–96. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.10.007
7. Choi J., Nordli Jr D.R., Alden T.D. et al. Cellular injury and neuroinflammation in children with chronic intractable epilepsy. *J Neuroinflammation* 2009;6:38. DOI: 10.1186/1742-2094-6-38
8. Dalic L., Cook M.J. Managing drug-resistant epilepsy: Challenges and solutions. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:2605–16. DOI: 10.2147/NDT.S84852
9. Dienel G.A. Brain glucose metabolism: Integration of energetics with function. *Physiol Rev* 2019;99:949–1045. DOI: 10.1152/physrev.00062.2017
10. Ethemoglu O., Ay H., Koyuncu I. et al. Comparison of cytokines and prooxidants/antioxidants markers among adults with refractory versus well-controlled epilepsy: A cross-sectional study. *Seizure* 2018;60:105–9. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.06.009
11. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55(4):475–82. DOI: 10.1111/epi.12550
12. Godoi A.B., do Canto A.M., Donatti A. et al. Circulating metabolites as biomarkers of disease in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Metabolites* 2022;12(5):446. DOI: 10.3390/metabo12050446
13. Govil-Dalela T., Kumar A., Behen M.E. et al. Evolution of lobar abnormalities of cerebral glucose metabolism in 41 children with drug-resistant epilepsy. *Epilepsia* 2018;59(7):1307–15. DOI: 10.1111/epi.14404
14. Guo H.L., Wang W.J., Dong N. et al. Integrating metabolomics and lipidomics revealed a decrease in plasma fatty acids but

- an increase in triglycerides in children with drug-refractory epilepsy. *Epilepsia Open* 2023;8(2):466–78. DOI: 10.1002/epi4.12712
15. Güvenç C., Dupont P., den Stock J.V. et al. Correlation of neuropsychological and metabolic changes after epilepsy surgery in patients with left mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *EJNMMI Res* 2018;8(1):31. DOI: 10.1186/s13550-018-0385-5
 16. Hall C.N., Klein-Flugge M.C., Howarth C. et al. Oxidative phosphorylation, not glycolysis, powers presynaptic and postsynaptic mechanisms underlying brain information processing. *J Neurosci* 2012;32:8940–51. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0026-12.2012
 17. Hasegawa T., Sumita M., Horitani Y. et al. Gas chromatography-mass spectrometry-based metabolic profiling of cerebrospinal fluid from epileptic dogs. *J Vet Med Sci* 2014;76(4):517–22. DOI: 10.1292/jvms.13-0520
 18. Hassan-Smith G., Wallace G.R., Douglas M.R. et al. The role of metabolomics in neurological disease. *J Neuroimmunol* 2012;248(1–2):48–52. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2012.01.009
 19. Heischmann S., Quinn K., Cruickshank-Quinn C. et al. Exploratory metabolomics profiling in the kainic acid rat model reveals depletion of 25-hydroxyvitamin D₃ during epileptogenesis. *Sci Rep* 2016;6:31424. DOI: 10.1038/srep31424
 20. Hauser W.A., Beghi E. First seizure definitions and worldwide incidence and mortality. *Epilepsia* 2008;49(Suppl 1):8–12. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01443.x
 21. Kaddurah-Daouk R., Kristal B.S., Weinshilboum R.M. Metabolomics: A global biochemical approach to drug response and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008;48:653–83. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094715
 22. Lovatt D., Sonnewald U., Waagepetersen H.S. et al. The transcriptome and metabolic gene signature of protoplasmic astrocytes in the adult murine cortex. *J Neurosci* 2007;27(45):12255–66. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3404-07.2007
 23. Machler P., Wyss M.T., Elsayed M. et al. *In vivo* evidence for a lactate gradient from astrocytes to neurons. *Cell Metab* 2016;23(1):94–102. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.10.010
 24. Magistretti P.J., Allaman I. Lactate in the brain: from metabolic end-product to signalling molecule. *Nat Rev Neurosci* 2018;19(4):235–49. DOI: 10.1038/nrn.2018.19
 25. Murgia F., Muroni A., Puligheddu M. et al. Metabolomics as a tool for the characterization of drug-resistant epilepsy. *Front Neurol* 2017;8:459. DOI: 10.3389/fneur.2017.00459
 26. Pan J.W., Williamson A., Cavus I. et al. Neurometabolism in human epilepsy. *Epilepsia* 2008;49(Suppl 3):31–41. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01508.x
 27. Papadopoulou M.T., Muccioli L., Bisulli F. et al. Accessibility, availability and common practices regarding genetic testing for epilepsy across Europe: A survey of the European Reference Network EpiCARE. *Epilepsia Open* 2024;9(3):996–1006. DOI: 10.1002/epi4.12930
 28. Patti G., Yanes O., Siuzdak G. Innovation: Metabolomics – the apogee of the omic trilogy. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012;13(4):263–9. DOI: 10.1038/nrm3314
 29. Pellerin L., Magistretti P.J. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: A mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91(22):10625–9. DOI: 10.1073/pnas.91.22.10625
 30. Sada N., Lee S., Katsu T. et al. Epilepsy treatment. Targeting LDH enzymes with a stiripentol analog to treat epilepsy. *Science* 2015;347(6228):1362–7. DOI: 10.1126/science.aaa1299
 31. Saleem T.H., Nassar A.Y., El-Tallawy H.N. et al. Role of plasma amino acids profiles in pathogenesis and prediction of severity in patients with drug resistant epilepsy. *Egypt J Hosp Med* 2019;77(1):4681–7. DOI: 10.21608/ejhm.2019.45934
 32. Smeland O.B., Hadera M.G., McDonald T.S. et al. Brain mitochondrial metabolic dysfunction and glutamate level reduction in the pilocarpine model of temporal lobe epilepsy in mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013;33:1090–7. DOI: 10.1038/jcbfm.2013.54
 33. Sokoloff L., Reivich M., Kennedy C. et al. The [14C] deoxyglucose method for the Measurement of local cerebral glucose utilization: Theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem* 1977;28(5):897–916. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1977.tb10649.x
 34. Sokolova T.V., Zabrodskaya Y.M., Litovchenko A.V. et al. Relationship between neuroglial apoptosis and neuroinflammation in the epileptic focus of the brain and in the blood of patients with drug-resistant epilepsy. *Int J Mol Sci* 2022;23(20):12561. DOI: 10.3390/ijms232012561
 35. Williams R.J. *Biochemical Individuality, The Basis for the Genetotropic Concept*. Austin: University of Texas Press, 1956. 214 p.
 36. Zhu Y., Feng J., Wu S. et al. Glucose metabolic profile by visual assessment combined with statistical parametric mapping analysis in pediatric patients with epilepsy. *J Nucl Med* 2017;58(8):1293–9. DOI: 10.2967/jnumed.116.187492

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.О. Сигалов / D.O. Sigalov: <https://orcid.org/0000-0002-5463-707X>
 М.И. Карпова / M.I. Karpova: <https://orcid.org/0000-0002-7653-3677>
 А.И. Синецкий / A.I. Sinitskii: <https://orcid.org/0000-0001-5687-3976>
 А.Ф. Долинина / A.F. Dolinina: <https://orcid.org/0009-0000-4587-5087>

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: 22.01.2022. **Принята к публикации:** 22.02.2025. **Опубликована онлайн:** 20.04.2025.
Article submitted: 22.01.2022. **Accepted for publication:** 22.02.2025. **Published online:** 20.04.2025.

Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия в структуре синдрома микроцефалии с капиллярными мальформациями: клинический случай

М.С. Маслов, А.М. Свиридова, М.А. Залевская

ГУЗ ТО «Тульская детская областная клиническая больница»; Россия, 300010 Тула, ул. Бондаренко, 39

Контакты: Максим Сергеевич Маслов sir.misternax@yandex.ru

В статье представлен клинический случай ранней младенческой эпилептической энцефалопатии, диагностированной у ребенка с подтвержденным генетическим исследованием синдромом микроцефалии с капиллярными мальформациями. Крайне редкая встречаемость данного синдрома, а также малый объем информации, посвященной проблеме эпилепсии при этом синдроме, делают представленный клинический случай актуальным и полезным для специалистов детского профиля (неврологов, генетиков, педиатров). В дополнение в статье приведен опыт применения гормональной терапии в лечении эпилепсии, которая также оказала эффект на основное проявление заболевания (капиллярные мальформации).

Ключевые слова: эпилепсия, младенческая эпилепсия, синдром микроцефалии с капиллярными мальформациями, ген *STAMBP*, ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия, ранняя младенческая миоклоническая эпилептическая энцефалопатия, антиэпилептическая терапия, фармакорезистентная эпилепсия

Для цитирования: Маслов М.С., Свиридова А.М., Залевская М.А. Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия в структуре синдрома микроцефалии с капиллярными мальформациями: клинический случай. Русский журнал детской неврологии 2025;20(1):32–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-1-32-38>

Early infantile epileptic encephalopathy in the structure of microcephaly-capillary malformation syndrome: a clinical case

M.S. Maslov, A.M. Sviridova, M.A. Zalevskaya

Tula Children's Regional Clinical Hospital; 39 Bondarenko St., Tula 300010, Russia

Contacts: Maksim Sergeevich Maslov sir.misternax@yandex.ru

The article presents a clinical case of early infantile epileptic encephalopathy diagnosed in a child with a confirmed genetic study of microcephaly-capillary malformation syndrome. The extremely rare occurrence of this syndrome, as well as the small amount of information devoted to the problem of epilepsy in this syndrome, make the presented clinical case relevant and useful for pediatric specialists (neurologists, geneticists, pediatricians). In addition, the article presents the experience of using hormone therapy in the treatment of epilepsy, which also had an effect on the main manifestation of the disease (capillary malformations).

Keywords: epilepsy, infantile epilepsy, microcephaly-capillary malformation syndrome, *STAMBP* gene, early infantile epileptic encephalopathy, early infantile myoclonic epileptic encephalopathy, antiepileptic therapy, pharmacoresistant epilepsy

For citation: Maslov M.S., Sviridova A.M., Zalevskaya M.A. Early infantile epileptic encephalopathy in the structure of microcephaly-capillary malformation syndrome: a clinical case. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2025;20(1):32–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-1-32-38>

Синдром микроцефалии с капиллярными мальформациями (MIC-CAP-синдром) (OMIM: 614261) — крайне редкое генетическое заболевание с аутосомно-рецессивным механизмом наследования, вызванное мутацией в гене *STAMBP*. Первые случаи синдрома были описаны и опубликованы М. Carter и соавт. в 2011 г. Этими же авторами были выделены основные проявления заболевания: микроцефалия, множественные капиллярные ангиомы, локализованные на коже туловища и конечностей, а также фармакорезистентная эпилепсия [3]. У всех описанных в настоящее время пациентов отмечалась задержка психомоторного развития различной степени выраженности. Дебют основных симптомов в большинстве случаев отмечается с рождения, однако описаны случаи позднего начала заболевания [7]. Частота встречаемости данного синдрома составляет <1:1 000 000. Первый клинический случай MIC-CAP-синдрома в России был описан в 2016 г. Н.С. Демиковой и соавт. [1]. В настоящее время во всем мире описано около 30 случаев.

За развитие заболевания ответственна двуаллельная мутация в гене *STAMBP*, кодирующем белок STAM, который играет роль в передаче сигнала для роста клеток и индукции протоонкогенного белка Мус. Данный белок регулирует процесс эндоцитоза, опосредованного поверхностными рецепторами клеток, и убиквитин-зависимую сортировку рецепторов к лизосомам [9]. Также установлено, что белок STAM участвует в регуляции ряда сигнальных путей (PI3K-AKT-mTOR и RAS-MAP), отвечающих за контроль пролиферации, роста, метаболизма и апоптоза клеток, в том числе клеток нервной ткани. Согласно ряду исследований, многие пороки развития головного мозга возникают вследствие мутаций генов, кодирующих активность сигнального пути PI3K-AKT-mTOR, что объясняет наличие в некоторых случаях MIC-CAP-синдрома различных аномалий развития больших полушарий головного мозга: лиссэнцефалии, полимикрогирии, пахигирии или комбинаций данных пороков развития.

В клинической картине MIC-CAP-синдрома прежде всего стоит выделить основную триаду симптомов: врожденную микроцефалию, множественные капиллярные мальформации на туловище и конечностях и тяжелую, устойчивую к терапии, эпилепсию. У всех пациентов диагностируются задержка физического и нервно-психического развития различной степени выраженности, двигательные нарушения по типу спастического тетрапареза, реже — диффузной мышечной гипотонии.

Наиболее тяжелым проявлением MIC-CAP-синдрома является фармакорезистентная эпилепсия. Приступы чаще дебютируют сразу после рождения, реже — отсроченно. Характерен полиморфизм приступов: с фокальным началом тонические, клонические, билатеральные, генерализованные тонико-клонические, миоклонические,

инфантильные эпилептические спазмы; возможна трансформация приступов с течением болезни. Описаны случаи уменьшения выраженности приступов у детей после 3 лет [5]. Как правило, приступы плохо поддаются медикаментозному лечению, иногда переходя в состояние эпилептического статуса.

Неврологический статус также характеризуется полиморфизмом. У детей могут отмечаться нистагм, «плавающие» движения глазных яблок, косоглазие, гиперсаливация, спастический гипертонус или диффузная мышечная гипотония с оживлением сухожильных рефлексов, различные дискинетические расстройства (хореоатетонидные движения, дистонические установки). У детей отмечается задержка физического развития, они плохо набирают массу тела из-за затруднений процесса глотания вследствие псевдобульбарных расстройств, что может быть показанием для установки гастростомы. Дети с MIC-CAP-синдромом отстают в моторном развитии, поздно начинают переворачиваться, испытывают трудности при попытках ползания и вертикализации. Помимо этого, во внешнем виде пациентов можно обнаружить ряд стигм дизэмбриогенеза, таких как гипертелоризм, низко посаженные ушные раковины, короткая спинка носа, короткая шея, эпикант, гипоплазия дистальных фаланг пальцев кистей и стоп [2, 4].

Принято считать, что капиллярные мальформации присутствуют только на поверхности туловища и конечностей, однако в ряде случаев сосудистые аномалии обнаруживались во внутренних органах (мозжечковая ангиома, мальформации в печени) [2, 6]. В описании одного клинического случая капиллярные мальформации были причиной повторных массивных кровотечений, которые было трудно остановить [10].

Прогноз жизни при данном заболевании, на основании имеющихся в настоящее время данных, неблагоприятный. Большинство детей имеют тяжелые двигательные нарушения, глубокую степень интеллектуального дефицита и устойчивую к терапии эпилепсию; описаны случаи более легкого течения синдрома вплоть до возможности самостоятельной ходьбы, а самый старший из описанных пациентов смог достичь возраста 18 лет [8]. На течение заболевания оказывает влияние большое количество факторов, наиболее значимыми из которых являются тяжесть эпилепсии, адекватность подобранной терапии и наличие сопутствующих осложнений.

Приводим описание случая MIC-CAP-синдрома, сопровождавшегося тяжелой младенческой эпилептической энцефалопатией.

Клинический случай

Пациент М., 9 мес. Анамнез жизни: ребенок от 3-й беременности (1-я — замершая, 2-я завершилась рождением здорового ребенка), протекавшей с угрозой прерыва-

ния, гестационным сахарным диабетом, от 2-х родов на сроке 38 нед путем экстренного кесарева сечения (из-за остановки сердцебиения плода). Родился маловесным по отношению к сроку гестации (2390 г), оценка по шкале Апгар — 8/8 баллов. На коже туловища и конечностей — множественные гемангиомы размерами до 2–3 мм. Наследственность отягощена по линии матери — у двоюродной сестры матери диагностирована болезнь Александра; по эпилепсии наследственность не отягощена.

Анамнез заболевания: в возрасте 10 дней жизни у ребенка появились частые приступы в виде фокальных и генерализованных миоклоний. Ребенок был госпитализирован в отделение патологии новорожденных областной детской клинической больницы в октябре 2023 г., по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга специфического очагового поражения вещества головного мозга не было обнаружено, отмечалось расширение субарахноидальных и желудочковых пространств, а также небольшая (5 × 8 мм) киста прозрачной перегородки. Проведено видеоэлектроэнцефалографическое мониторирование (ВЭМ) дневного сна, по данным которого была обнаружена патологическая активность по типу паттерна «вспышка—подавление» вместе с региональной эпилептиформной активностью в задних отделах мозга (рис. 1).

С учетом характера приступов, данных электроэнцефалографического исследования ребенку была иници-

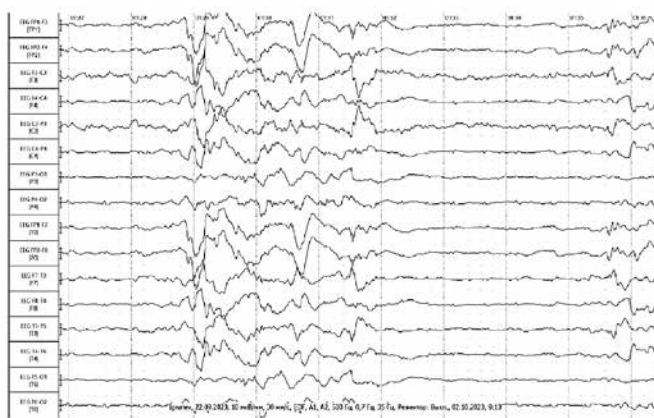


Рис. 1. Пациент М., 11 дней. Диагноз: ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия на фоне синдрома микроцефалии с капиллярными мальформациями. Видеоэлектроэнцефалографическое мониторирование дневного сна, II стадия NREM сна. Регистрируется вспышка диффузной патологической активности с включением острых волн, атипичных комплексов острая—медленная волна с последующим подавлением биоэлектрической активности мозга — паттерн «вспышка—подавление»

Fig. 1. Patient M., 11 days old. Diagnosis: early infantile epileptic encephalopathy against the background of microcephaly-capillary malformation syndrome. Videoelectroencephalographic monitoring of daytime sleep, stage 2 of NREM sleep. A burst of diffuse pathological activity is recorded with the inclusion of sharp waves, atypical sharp-slow wave complexes followed by suppression of the bioelectrical activity of the brain — the “burst-suppression” pattern.

рована антиэпилептическая терапия препаратом вальпроевой кислоты в форме сиропа (70 мг/сут), левитирацетамом в форме сиропа (80 мг/сут), клоназепамом (0,75 мг/сут). Серийные приступы купировались, сохранялись одиночные билатеральные миоклонические приступы. При ВЭМ в динамике (через 11 дней) отмечались уплощение фоновой активности, уменьшение выраженности паттерна «вспышка—подавление» (рис. 2). Неврологом-эпилептологом был установлен диагноз ранней младенческой эпилептической энцефалопатии, вероятно, миоклонической энцефалопатии Айкарди.

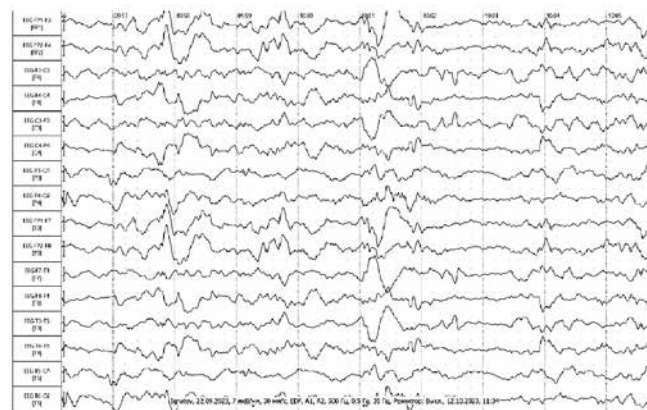


Рис. 2. Пациент М., 21 день. Диагноз: ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия на фоне синдрома микроцефалии с капиллярными мальформациями. Видеоэлектроэнцефалографическое мониторирование дневного сна, II стадия NREM сна. Отмечается редукция паттерна «вспышка—подавление», а также диффузная эпилептиформная активность по типу острая—медленная волна с максимальной представленностью в переднелобных и передневисочных областях

Fig. 2. Patient M., 21 days old. Diagnosis: early infantile epileptic encephalopathy against the background of microcephaly-capillary malformation syndrome. Videoelectroencephalographic monitoring of daytime sleep, stage 2 of NREM sleep. Reduction of the “burst-suppression” pattern is detected, as well as diffuse epileptiform activity of the sharp-slow wave type with maximum representation in the anterior frontal and anterior temporal areas.

В связи с тяжестью состояния, продолжающимися эпилептическими приступами, наличием стигм ребенок был заочно проконсультирован специалистами федеральной клиники, предположен синдром дефицита GLUT1; левитирацетам был отменен; проведена терапия резерва в виде 5 сеансов пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 30 мг/кг массы тела.

После выписки из стационара у ребенка появились эпизоды фиксации взгляда, на фоне лихорадки (вследствие острого респираторного заболевания) возник однократный генерализованный тонико-клонический приступ, вследствие чего в ноябре 2023 г. он был госпитализирован в педиатрическое отделение городской клинической больницы. На момент госпитализации ребенок получал вальпроевую кислоту в дозе 80 мг/сут, клоназепам 0,75 мг/сут. Ребенок повторно проконсультирован неврологом федерального центра, рекомендовано ввести в терапию препарат вигабатрин

с постепенным увеличением дозы до максимально возможной (100 мг/кг/сут) при хорошей переносимости. С началом приема вигабатрина состояние без улучшений.

После стационарного лечения в декабре 2023 г. ребенок был осмотрен врачом-генетиком федеральной клиники с подозрением на МИС-САР-синдром, проведено генетическое исследование на мутацию в гене STAMBP — выявлена мутация с.188A>G в гомозиготном состоянии, на основании чего, с учетом клинической картины, был установлен диагноз МИС-САР-синдрома; по результатам секвенирования по Сэнгеру родителей ребенка оба являлись носителями мутации в гене STAMBP. На начало января 2024 г. ребенок принимал вальпроовую кислоту 80 мг/сут, вигабатрин 250 мг/сут, клоназепам 0,75 мг/сут.

В связи с сохраняющимися эпилептическими приступами в январе 2024 г. ребенок был повторно госпитализирован в педиатрическое отделение областной детской клинической больницы. По данным ВЭМ дневного сна регистрировались 2 очага эпилептиформной активности в левой центрально-теменной и правой лобно-центральной областях, с тенденцией к увеличению представленности вплоть до формирования паттерна модифицированной гипсаритмии (рис. 3). В отделении доза вигабатрина была увеличена до 500 мг/сут.

К марту 2024 г., помимо миоклонических и билатеральных тонико-клонических приступов, появились тонические приступы по типу «позы фехтовальщика» длительностью до 10 мин. При повторном ВЭМ дневного сна

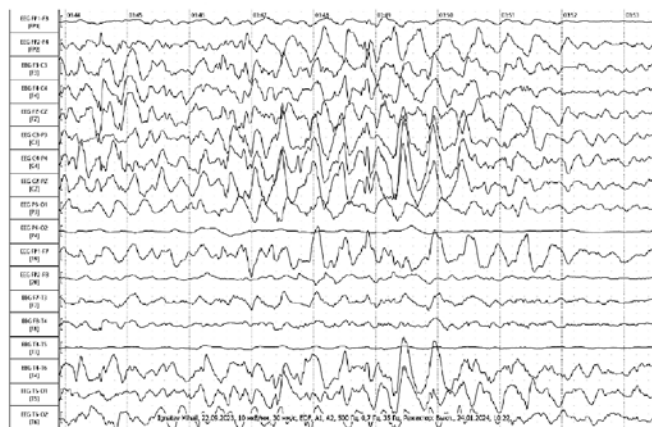


Рис. 3. Пациент М., 4 мес. Диагноз: ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия на фоне синдрома микроцефалии с капиллярными мальформациями. Видеозлектроэнцефалографическое мониторирование дневного сна, I стадия NREM сна. На фоне диффузного асинхронного замедления корковой ритмики регистрируется мультирегиональная эпилептиформная активность — паттерн «модифицированной гипсаритмии»

Fig. 3. Patient M., 4 months old. Diagnosis: early infantile epileptic encephalopathy against the background of microcephaly-capillary malformation syndrome. Videoelectroencephalographic monitoring of daytime sleep, stage 1 of NREM sleep. Against the background of diffuse asynchronous slowing of cortical rhythms, multiregional epileptiform activity is recorded — a pattern of “modified hypsarrhythmia”

электроэнцефалографическая картина соответствовала таковой от января 2024 г., но был зарегистрирован эпилептический приступ в виде клонических подергиваний в верхних конечностях, что на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) сопровождалось продолженным (до 6 мин) разрядом диффузной эпилептиформной активности (рис. 4).

Проведена коррекция лечения: клоназепам отменен,

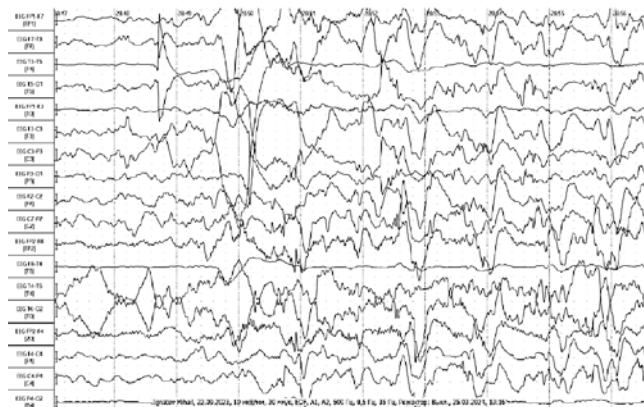


Рис. 4. Пациент М., 6 мес. Диагноз: ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия на фоне синдрома микроцефалии с капиллярными мальформациями. Видеозлектроэнцефалографическое мониторирование дневного сна, начало II стадии NREM сна. Электроэнцефалограмма приступа (клонические подергивания верхними конечностями). Отмечается увеличение представленности мультирегиональной эпилептиформной активности, периодически со слабой тенденцией к синхронизации разрядов

Fig. 4. Patient M., 6 months old. Diagnosis: early infantile epileptic encephalopathy against the background of microcephaly-capillary malformation syndrome. Videoelectroencephalographic monitoring of daytime sleep, beginning of stage 2 of NREM sleep. Electroencephalogram of the seizure (clonic twitching of the upper limbs). An increase in the representation of multiregional epileptiform activity is noted, periodically with a weak tendency to synchronize discharges

вместо него начат прием паглюферала-3 по 1/2 таблетки 2 раза в день. С началом приема паглюферала-3 тонические приступы прекратились, однако сохранялись фокальные миоклонические и клонические пароксизмы.

С апреля 2024 г. появились приступы в виде серийных клонических сгибаний головы с длительностью серий до 1,5 мин, вместе с данными приступами у ребенка угас сосательный рефлекс, появились проблемы с приемом пищи и набором массы тела. На момент появления данных жалоб ребенок принимал вальпроовую кислоту в дозе 80 мг/сут, вигабатрин в дозе 500 мг/сут, паглюферал-3 по 1/2 таблетки 2 раза в день; купирование серийных приступов осуществлялось введением диазепама 0,5 % внутримышечно.

С учетом типа эпилептического синдрома, характера приступов и изменений на ЭЭГ было принято решение постепенно отменять вигабатрин и начать гормональную терапию гидрокортизоном из расчета 10 мг/кг/сут с постепенным снижением дозы до поддерживающей

2 мг/кг/сут. С началом терапии гидрокортизоном отмечалась значительная положительная динамика: прекратились билатеральные и аксиальные миоклонии с сохранением редких (до 1 приступа в день) фокальных миоклоний в правой верхней конечности; ребенок стал активнее, улучшился прием пищи, вернулся сосательный рефлекс; также мать обратила внимание на уменьшение количества подкожных ангиом, которые стали бледнее.

Проведена магнитно-резонансная томография головного мозга в динамике в мае 2024 г., обнаружены признаки расширения субарахноидальных пространств, межполушарной щели, силвиевых борозд, желудочковой системы головного мозга, кисты полости прозрачной перегородки, гипоплазии мозолистого тела, атрофических изменений вещества головного мозга (рис. 5, 6). Также была проведена рутинная электроэнцефалография, по данным которой регистрировалась региональная эпилептиформная активность в левой центрально-теменной и правой лобно-височной областях независимо; обращала на себя внимание картина диффузного дельта-замедления корковой ритмики (рис. 7).

Ребенок повторно консультирован неврологом федеральной клиники, рекомендованы замена лекарственной формы вальпроевой кислоты (переход с сиропа на препарат в гранулах с пролонгированным высвобождением) с увеличением суточной дозы до 150 мг, отмена паглюферала-3 и введение клобазама в дозе 10 мг/сут. Повторно госпитализирован в педиатрическое отделение областной клинической больницы в июне 2024 г. в связи с развитием аспирационной пневмонии в сочетании с лихорадкой; на фоне инфекционного заболевания отмечено ухудшение в неврологическом статусе — регистрировались множественные фокальные миоклонии, билатеральные клонические подергивания, а также гемитонические приступы. На момент госпитализации получал антиэпилептическую терапию: вальпроевую кислоту в гранулах 150 мг/сут, клобазам 10 мг/сут, гидрокортизон 25 мг/сут. По данным ВЭМ дневного сна сохранялась мультирегиональная и диффузная эпилептиформная активность, однако начали регистрироваться пробежки тета-активности диффузно с акцентом в височных областях (рис. 8).

В связи с преобладающим характером миоклонических и клонических приступов вальпроевая кислота была заменена на левитирацетам в дозе 2,5 мл/сут, на фоне лечения пневмонии, коррекции антиэпилептического лечения тонические приступы прекратились, частота билатеральных пароксизмов уменьшилась.

На момент последней консультации невролога областной детской клинической больницы (конец июня 2024 г.) ребенок получал следующее антиэпилептическое лечение: гидрокортизон 25 мг/сут, левитирацетам 2,5 мл/сут, клобазам 10 мг/сут, вальпроевую кислоту в гранулах 150 мг/сут; сохранялись одиночные миоклонические подер-



Рис. 5. Пациент М., 7 мес. Диагноз: ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия на фоне синдрома микроцефалии с капиллярными мальформациями. Магнитно-резонансная томография головного мозга, мощность 1,5 Т, T1-режим, аксиальный срез. Отмечаются диффузная атрофия вещества головного мозга, истончение и уменьшение в объеме извилин больших полушарий, расширение субарахноидальных пространств, боковых желудочков, межполушарной щели, киста полости прозрачной перегородки

Fig. 5. Patient M., 7 months old. Diagnosis: early infantile epileptic encephalopathy against the background of microcephaly-capillary malformation syndrome. Magnetic resonance imaging of the brain, power 1.5 T, T1 mode, axial section. Diffuse atrophy of the brain matter, thinning and decrease in the volume of the convolutions of the cerebral hemispheres, expansion of the subarachnoid spaces, lateral ventricles, interhemispheric fissure, cyst of the cavity of the transparent septum are noted



Рис. 6. Пациент М., 7 мес. Диагноз: ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия на фоне синдрома микроцефалии с капиллярными мальформациями. Магнитно-резонансная томография головного мозга, мощность 1,5 Т, T2-режим, коронарный срез. Диффузная атрофия вещества головного мозга, расширение субарахноидальных и желудочковых пространств

Fig. 6. Patient M., 7 months old. Diagnosis: early infantile epileptic encephalopathy against the background of microcephaly-capillary malformation syndrome. Magnetic resonance imaging of the brain, power 1.5 T, T2 mode, coronal section. Diffuse atrophy of the brain substance, expansion of the subarachnoid and ventricular spaces

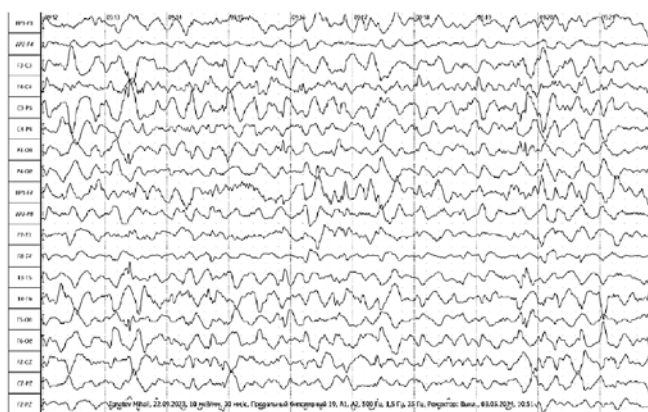


Рис. 7. Пациент М., 7 мес. Диагноз: ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия на фоне синдрома микроцефалии с капиллярными мальформациями. Рутинная электроэнцефалография. Диффузное замедление корковой ритмики в дельта-диапазоне с мультирегиональной эпилептиформной активностью в левой центрально-теменной и правой лобно-височной областях независимо

Fig. 7. Patient M., 7 months old. Diagnosis early infantile epileptic encephalopathy against the background of microcephaly-capillary malformation syndrome. Routine electroencephalography. Diffuse slowing of cortical rhythms in the delta range with multiregional epileptiform activity in the left central-parietal and right frontotemporal areas, independently

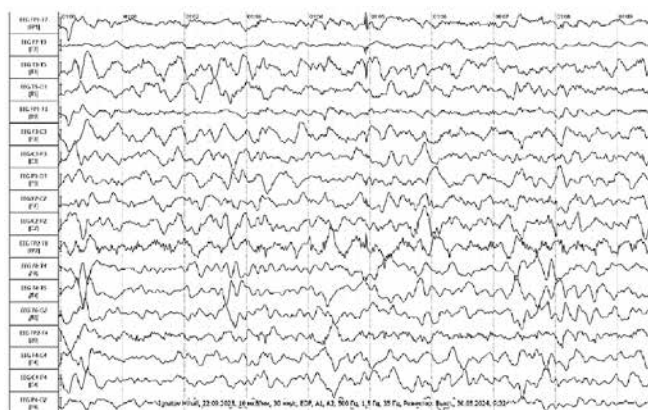


Рис. 8. Пациент М., 8 мес. Диагноз: ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия на фоне синдрома микроцефалии с капиллярными мальформациями. Видеоэлектроэнцефалографическое мониторирование дневного сна, фаза бодрствования. Отмечается уменьшение выраженности медленноволнового компонента с появлением пробежек активности тета-диапазона 6–7 Гц в височных областях мозга, больше справа, что можно расценивать как «предвестник» альфа-ритма

Fig. 8. Patient M., 8 months old. Diagnosis early infantile epileptic encephalopathy against the background of microcephaly-capillary malformation syndrome. Videoelectroencephalographic monitoring of daytime sleep, wakefulness phase. A decrease in the expression of the slow-wave component is noted with the appearance of runs of theta-range activity of 6–7 Hz in the temporal regions of the brain, more on the right, which can be regarded as a precursor of the alpha rhythm

гивания лицевой мускулатурой и конечностями, отмечались редкие билатеральные клонические приступы.

В неврологическом статусе: микроцефалия (35 см), стигмы дизэмбриогенеза в виде уплощенной спинки носа, низкого расположения ушных раковин, повышение мышечного тонуса в конечностях; мышечная гипотония в аксиальных группах мышц, оживление сухожильных рефлексов. Ребенок плохо удерживает голову, пытается повернуться на бок, самостоятельно не переворачивается; будучи посаженным, не удерживает положение сидя; захват кистями вялый. На коже конечностей и туловища — множественные сосудистые мальформации (рис. 9).



Рис. 9. Пациент М., 8 мес. Диагноз: ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия на фоне синдрома микроцефалии с капиллярными мальформациями. На коже туловища — множественные сосудистые мальформации размерами до 1,5 × 1,5 см

Fig. 9. Patient M., 8 months old. Diagnosis early infantile epileptic encephalopathy against the background of microcephaly-capillary malformation syndrome. On the skin of the body — multiple vascular malformations up to 1.5 × 1.5 cm in size

На основании данных анамнеза, динамики течения синдрома, результатов объективного, инструментального и генетического обследования ребенку был установлен диагноз ранней младенческой эпилептической энцефалопатии в структуре МС-САР-синдрома, подтвержденного генетически.

В данном клиническом примере продемонстрирован случай очень редкого генетического заболевания, в структуре которого есть тяжелый эпилептический синдром. К сожалению, из-за крайне малого числа описанных случаев МС-САР-синдрома возникает проблема диагностики и адекватного лечения эпилептического синдрома, ассоциированного с данным за-

болеванием. Однако знание основных проявлений, критериев эпилептического синдрома согласно последним международным классификациям позволяет повысить точность установления диагноза и вовремя начать антиэпилептическое лечение с целью улучшить качество жизни пациента и избежать развития жизнеугрожающих осложнений, таких как эпилептический статус. Данный клинический случай — первый из официально опубликованных, при котором проводилась гормональная терапия гидрокортизоном, оказавшая положительный эффект не только на течение эпилепсии, но и на проявления основного заболевания, что выразилось в виде уменьшения интенсивности и количества капиллярных мальформаций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Демикова Н.С., Какаулина В.С., Печатникова Н.Л. и др. Синдром микроцефалии с капиллярными мальформациями. Педиатрия 2016;95(5):110–4. Demikova N.S., Kakaolina V.S., Pechatnikova N.L. et al. Microcephaly syndrome with capillary malformations. *Pediatrya = Pediatrics* 2016;95(5):110–4. (In Russ.).
2. Щугарева Л.М., Потешкина О.В., Шумеева А.Г., Галактионова С.М. Резистентная эпилепсия у ребенка с микроцефальнокапиллярным мальформационным синдромом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2020;120(8):110–6. Shchugareva L.M., Poteshkina O.V., Shumeeva A.G., Galaktionova S.M. Resistant epilepsy in a child with microcephalic capillary malformation syndrome. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2020;120(8):110–6. (In Russ.).
3. Carter M., Geraghty M., de la Cruz L. et al. A new syndrome with multiple capillary malformations, intractable seizures, and brain and limb anomalies. *Am J Med Genet A* 2011;155(2):301–6.
4. Carter M.T., Mirzaa G., McDonell L.M., Boycott K.M. Microcephaly-Capillary Malformation Syndrome. In: *GeneReviews*®. Seattle: University of Washington, 1993–2024.
5. Isidor B., Barbarot S., Bénateau C. et al. Multiple capillary skin malformations, epilepsy, microcephaly, mental retardation, hypoplasia of the distal phalanges: Report of a new case and further delineation of a new syndrome. *Am J Med Genet A* 2011;155(6):1458–60.
6. McDonell L.M., Mirzaa G.M., Alcantara D. et al. Mutations in *STAMBP*, encoding a deubiquitinating enzyme, cause microcephaly-capillary malformation syndrome. *Nat Genet* 2013;45(5):556–62. DOI: 10.1038/ng.2602
7. Pavlović M., Neubauer D., Al Tawari A., Heberle L. The microcephaly-capillary malformation syndrome in two brothers with novel clinical features. *Pediatr Neurol* 2014;51(4):560–5.
8. Postma J.K., Zamboni J.L., Khoury E. et al. Further clinical delineation of microcephaly-capillary malformation syndrome. *Am J Med Genet A* 2022;188A:3350–7. DOI: 10.1002/ajmg.a.62936
9. STAMPB Gene – STAM Building Protein. The GeneCards Suite: From Gene Data Mining to Disease Genome Sequence Analyses. Available at: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=STAMPB>.
10. Wang H., Wang Z., Ji T. et al. Novel *STAMBP* mutations in a Chinese girl with rare symptoms of microcephaly-capillary malformation syndrome and Mowat–Wilson syndrome. *Heliyon* 2023;9(12):e22989. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e22989

ORCID авторов / ORCID of authors

А.М. Свиридова / A.M. Sviridova: <https://orcid.org/0009-0002-7611-6280>
 М.А. Залевская / M.A. Zalevskaya: <https://orcid.org/0009-0007-5934-8705>
 М.С. Маслов / M.S. Maslov: <https://orcid.org/0009-0009-9061-5319>

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: 24.07.2024. Принята к публикации: 12.02.2025. Опубликовано онлайн: 20.04.2025.
 Article submitted: 24.07.2024. Accepted for publication: 12.02.2025. Published online: 20.04.2025.

Фармакорезистентное течение идиопатической генерализованной эпилепсии или сочетанная патология: клинический случай

А.И. Парамонова¹, И.М. Демьянова², А.А. Васильева¹, А.В. Палачанина¹, Д.В. Дмитренко¹

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

²КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства»; Россия, 660074 Красноярск, ул. Академика Киренского, 2А

Контакты: Анастасия Ивановна Парамонова korolek_xd@bk.ru

Развитие фармакорезистентности при эпилепсии у пациентов детского возраста является одной из наиболее актуальных проблем. Для таких относительно доброкачественных форм, как идиопатические генерализованные эпилепсии, лекарственная устойчивость не характерна. В случае развития фармакорезистентности у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией возникает необходимость дополнительного диагностического поиска, при котором возможно выявление сочетанной патологии с наличием очага структурного поражения головного мозга, задействованного в эпилептогенных процессах. В статье представлен клинический случай фармакорезистентного течения детской абсансной эпилепсии у пациента с сочетанной патологией.

Ключевые слова: идиопатическая генерализованная эпилепсия, детская абсансная эпилепсия, фармакорезистентность, сочетанная патология

Для цитирования: Парамонова А.И., Демьянова И.М., Васильева А.А. и др. Фармакорезистентное течение идиопатической генерализованной эпилепсии или сочетанная патология: клиническое наблюдение. Русский журнал детской неврологии 2025;20(1):39–44.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-1-39-44>

Pharmacoresistant course of idiopathic generalized epilepsy or concomitant pathology: a clinical case

A.I. Paramonova¹, I.M. Demyanova², A.A. Vasilyeva¹, A.V. Palachanina¹, D.V. Dmitrenko¹

¹Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

²Krasnoyarsk Regional Clinical Center of Maternal and Child Health; 2A Akademika Kirenskogo St., Krasnoyarsk 660074, Russia

Contacts: Anastasiya Ivanovna Paramonova korolek_xd@bk.ru

The development of pharmacoresistance in epilepsy in pediatric patients is one of the most pressing problems. For relatively benign forms such as idiopathic generalized epilepsy, drug resistance is not typical. If it occurs in such patients, there is a need for an additional diagnostic search, in which it is possible to identify a double pathology with the presence of a focus of structural damage to the brain involved in epileptogenic processes. The article presents a clinical case of drug-resistant childhood absence epilepsy in a patient with combined pathology.

Keywords: idiopathic generalized epilepsy, childhood absence epilepsy, pharmacoresistance, combined pathology

For citation: Paramonova A.I., Demyanova I.M., Vasilyeva A.A. et al. Pharmacoresistant course of idiopathic generalized epilepsy or concomitant pathology: a clinical case. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2025;20(1):39–44. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-1-39-44>

Согласно классификации Международной противэпилептической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE) от 2022 г., относительная доброкачественность течения является одним из критериев выделения идиопатических генерализованных эпилепсий (ИГЭ) в отдельную группу генетических генерализованных эпилепсий [1]. В большинстве случаев эпилептические приступы при ИГЭ хорошо контролируются антиэпилептическими препаратами (АЭП), однако, по данным некоторых исследований, в 10–30 % случаев среди педиатрических пациентов наблюдается фармакорезистентное течение [14].

Наличие лекарственной устойчивости может поставить под сомнение диагноз ИГЭ. В рамках дальнейшего диагностического поиска, помимо определения соответствия критериям ILAE от 2022 г. [12], также необходимо учитывать сопутствующие нарушения неврологического и когнитивного статуса и результаты нейровизуализации и видеоэлектроэнцефалографического мониторинга (ВЭМ), которые в совокупности могут указать на возможность наличия другой генетической формы эпилепсии или энцефалопатии развития, а также обнаружить сочетанную патологию со структурным поражением. При этом одной из наиболее частых причин фармакорезистентного течения при структурной эпилепсии считается наличие склероза гиппокампа [18].

На практике ИГЭ часто сочетаются со структурными формами эпилепсии, однако электроклинические данные при фокальной эпилепсии не всегда позволяют диагностировать коморбидность с ИГЭ. При выявлении нетипичного течения ИГЭ с отсутствием терапевтического эффекта и изменением семиологии приступов возникает необходимость определения дальнейшей тактики ведения. В рамках данного клинического случая будут рассмотрены трудности диагностического поиска и подбора терапии у пациента с фармакорезистентным течением детской абсансной эпилепсии (ДАЭ).

Клинический случай

Пациент Н., 13 лет, предъявляет жалобы на приступы с остановкой активности переменной частоты, снижение успеваемости в школе, нарушение внимания и памяти.

Анамнез жизни: роды срочные, в период новорожденности находился на искусственной вентиляции легких в течение 4 сут по поводу острой гипоксии плода, респираторного дистресс-синдрома плода 2-го типа.

Родители впервые обратились к неврологу в 2017 г., в возрасте ребенка 5 лет, по поводу наличия у него речевой дисфункции и нарушения поведения по типу синдрома дефицита внимания и гиперактивности.

Видеоэлектроэнцефалографический мониторинг ночного сна (рис. 1): зарегистрированы диффузная эпилепти-

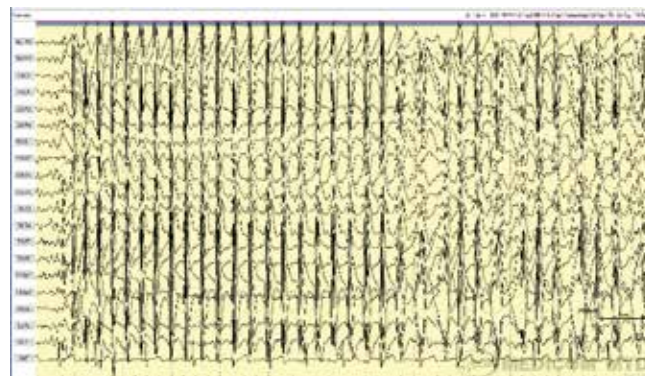


Рис. 1. Видеоэлектроэнцефалографический мониторинг ночного сна: диффузная эпилептиформная активность в виде комплексов спайк–медленная волна частотой 2–3 Гц

Fig. 1. Videoelectroencephalographic monitoring of night sleep: diffuse epileptiform activity with complexes of the type “spike–slow wave” of 2–3 Hz

формная активность с фокальным опережением и без него, региональная эпилептиформная активность по лобно-центральному отведению правого полушария и лобно-височным отведениям левого полушария с морфологией комплексов спайк–медленная волна частотой 2–3 Гц и амплитудой 500–550 мкВ.

С учетом изменений по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ) и клинических проявлений не исключалась возможность старта ДАЭ или эпилептической энцефалопатии развития (с учетом диагностических критериев клинических рекомендаций 2022 г.; далее не подтвердилась). Начата терапия вальпроевой кислотой 350 мг/сут, с отсутствием динамики по данным ЭЭГ.

В 2018 г. впервые зарегистрированы приступы по типу остановки активности. В терапию введен этосуксимид в дозе 500 мг/сут, на фоне приема в комбинации с вальпроевой кислотой отмечалась положительная динамика со значительным уменьшением частоты приступов и эпилептиформной активности по данным ВЭМ. На фоне приема вальпроевой кислоты у пациента развилась легкая нежелательная реакция в виде кожного зуда и негрубых диспепсических расстройств, препарат был отменен. По результатам терапевтического лекарственного мониторинга концентрация препарата сохранялась в пределах допустимых границ.

В 2019–2020 гг. сохранялись жалобы на приступы с остановкой активности, периодически с автоматизмами в руках, длительностью до 10 с, с переменной частотой (максимально до 3 раз в сутки). Пациент продолжал прием 2 АЭП в различных комбинациях (этосуксимид + вальпроевая кислота, этосуксимид + левитирацетам, этосуксимид + зонисамид), с ускользающим положительным эффектом на фоне контроля терапевтической концентрации. С учетом некомпенсированного течения введен третий АЭП в комбинации: зонисамид 200 мг/сут + этосуксимид 500 мг/сут + ламотриджин 150 мг/сут. ВЭМ

ночного сна: сохраняются интериктальная диффузная и генерализованная эпилептиформная активность, иктальная диффузная эпилептиформная активность с частотой 2–3 Гц с фокальным преобладанием в лобно-височных отделах левого полушария.

Магнитно-резонансная томография головного мозга по эпилептологическому протоколу (2020 г.): потенциально эпилептогенные изменения не выявлены.

Генетическое исследование: панель «Наследственные эпилепсии» (2020 г.): патогенных вариантов и вариантов с неизвестной клинической значимостью не выявлено.

С учетом данных ВЭМ и динамического наблюдения, с сохраняющимися на фоне политерапии приступами, установлена фармакорезистентность, в терапию введен перампанел в дозе 6 мг/сут.

В 2021 г. присоединились моторные приступы с фокальным началом по типу гемифациальных справа с трансформацией в гемиклонические, сохранялись приступы с остановкой активности, чаще развивающиеся при пробуждении или засыпании; зарегистрировано 2 билатеральных тонико-клонических приступа.

Магнитно-резонансная томография головного мозга по эпилептологическому протоколу (2021 г.): выявлены признаки уменьшения объема и дегенеративных изменений левого гиппокампа (рис. 2).

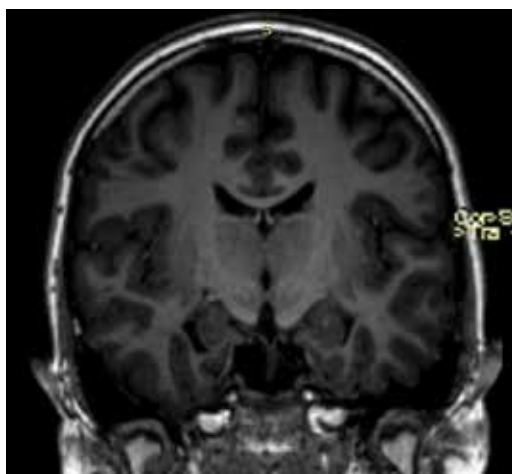


Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга, 3,0 Тл, режим T1: уменьшение объема левого гиппокампа с неоднородной структурой и усилением сигнала

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the brain, 3.0 T, T1: decreased volume of the left hippocampus with a heterogeneous structure and increased signal

Появились приступы в виде заторможенности с серийным течением, трансформацией в правосторонние гемифациальные приступы с жестовыми автоматизмами в правой кисти и клониями в правой нижней конечности. После коррекции терапии пациент принимал перампанел в дозе от 6 до 8 мг/сут + ламотриджин 225 мг/сут.

В 2022 г. тонико-клонических приступов не наблюдалось, сохранялись приступы с остановкой активности, переменной частоты; пациент принимал ламотриджин 200 мг/сут + препарат вальпроевой кислоты 750 мг/сут. ВЭМ ночного сна: зарегистрированы региональная эпилептиформная активность в височной области левого полушария с тенденцией к левосторонней латерализации, интериктальная диффузная эпилептиформная активность высокого индекса. Пациент направлен на консультацию нейрохирурга, от обследования отказался.

В 2023 г. пациент был консультирован нейропсихологом, выявлены повышенная истощаемость внимания, высокая отвлекаемость, снижение слухоречевой и зрительной памяти, зрительного, тактильного и слухового гнозиса, способности к планированию и осуществлению аналитико-синтетической деятельности. Также выявлено снижение общего показателя коэффициента интеллекта ($IQ = 79$ баллов (пограничная зона)) за счет снижения как вербального, так и невербального компонентов. Результат теста EpiTrack Junior составил 27 баллов, что соответствует выраженным нарушениям. ВЭМ ночного сна: сохраняется интериктальная диффузная и региональная эпилептиформная активность, без динамики. Пациент получает АЭП в комбинации: перампанел 4 мг/сут + ламотриджин 250 мг/сут + вальпроевая кислота 825 мг/сут.

При анализе данного клинического случая требуют обсуждения несколько аспектов: 1) соответствие диагностическим критериям ДАЭ и возможность наличия сочетанной патологии; 2) является ли фармакорезистентность редким проявлением тяжелой, но типичной формы ИГЭ, или это результат течения сочетанной патологии в конкретном случае; 3) возможные причины стойких когнитивных нарушений у данного пациента.

Детская абсансная эпилепсия является распространенным педиатрическим синдромом ИГЭ и диагностируется у 10–17 % всех детей школьного возраста с впервые выявленной эпилепсией [20]. Согласно зарубежным данным, до 11 % пациентов с ДАЭ могут иметь фармакорезистентное течение заболевания [9].

Следует отметить, что в настоящее время недостаточно данных о фармакорезистентности при ИГЭ, что может быть связано с небольшим количеством исследований, а также разными трактовками фармакорезистентности, так как не все исследователи руководствуются определением ILAE [15].

Среди факторов, способствующих развитию фармакорезистентности при ДАЭ, наиболее значимыми считаются наличие генерализованных тонико-клонических приступов (ГТКП), генерализованная эпилептиформная активность по типу полиспайков по данным ЭЭГ и сопутствующие психические расстройства [8].



Рис. 3. Патогенетические компоненты фармакорезистентности при эпилепсии

Fig. 3. Pathogenetic components of pharmacoresistance in epilepsy

Согласно концепции J. Gesche и С.Р. Beier (2022), существует 4 различных компонента развития фармакорезистентности при эпилепсии (рис. 3) [7].

Некоторые исследователи полагают, что устойчивость к терапии может быть обусловлена не одним общим механизмом у всех пациентов, а различным сочетанием нескольких путей в каждом индивидуальном случае [17].

В рамках данной концепции развитие фармакорезистентности при ИГЭ может быть связано с характерными для патогенеза заболевания нарушениями работы ионных каналов. Так, например, полиморфизм C558T(rs211037) гена *GABRG2* может быть ассоциирован с резистентностью к фармакологической терапии, обусловленной снижением эффективности препаратов вследствие различных модификаций конфигурации и функционального состояния ГАМК_A-рецепторов, а также может активировать гены лекарственной устойчивости [3].

Ранее считалось, что для ИГЭ не характерно наличие структурного поражения головного мозга [10], однако современные данные указывают на то, что у большинства пациентов выявляются уменьшение объема подкорковых структур и функциональные изменения лобной доли [5, 19]. Также в исследовании Z. Wang и соавт. (2019) у пациентов с ИГЭ с изолированными ГТКП и лекарственной устойчивостью было выявлено нарушение функционирования левого гиппокампа [22].

Для пациентов с ДАЭ также описана зависимость течения заболевания и развития фармакорезистентности от стартовой монотерапии. В исследовании M. Le Roux и соавт. (2024) группа пациентов, получавшая этосуксимид, имела наилучшие исходы с высоким уровнем контроля приступов в долгосрочной перспективе по сравнению с препаратами вальпроевой кислоты и ламотриджином. Однако среди всех обследуемых только у 64 % отмечалась ремиссия через 5 лет после начала терапии [16].

При рассмотрении анамнеза данного пациента выявляются характерные для ДАЭ клинические характеристики в дебюте заболевания, соответствующие и критериям Панайотопулоса от 2005 г. [21], и критериям ILAE 2022 г. [12]: характерный возраст дебюта (5 лет), наличие генерализованной эпилептиформной активности с частотой 2–3 Гц по типу спайк–медленная волна. Сложные абсансы с автоматизмами не являются исключаяющим признаком и встречаются, по данным зарубежных авторов, в 60–76 % случаев ДАЭ. При этом наиболее характерны оральные автоматизмы или стереотипные движения в конечностях (например, одергивание одежды), что соответствует проявлениям у данного пациента [13]. Также стоит отметить положительный эффект в начале заболевания этосуксимида, являющегося препаратом выбора при данной форме эпилепсии.

Наличие фокального опережения на старте генерализованной эпилептиформной активности также не является исключаяющим фактором заболевания: от 35 до 63 % пациентов с ДАЭ имеют фокальное начало эпилептиформной активности, преимущественно в лобных отведениях [11].

Однако у пациента Н. определяются электроклинические признаки, ставящие под сомнение наличие типичной формы ДАЭ или указывающие на возможную комбинацию с другой этиологией эпилептических приступов. Так, в динамике присоединяются фокальные моторные приступы с правосторонней латерализацией. С учетом данных нейровизуализации и ВЭМ вероятно сочетание с фокальной эпилепсией.

Неоднозначно можно расценивать изменения гиппокампа на магнитно-резонансной томограмме. По данным исследований, при юношеской миоклонической эпилепсии и эпилепсии с изолированными ГТКП (другие формы ИГЭ) было выявлено уменьшение объема левого гиппокампа, влиявшего в том числе и на когнитивные

функции пациентов [6, 24]. С учетом анамнестических данных у данного пациента структурные нарушения могут быть следствием перенесенной гипоксии в неонатальном периоде. При этом данные магнитно-резонансной томографии в динамике указывают на развитие дегенеративных процессов в левом гиппокампе в возрасте 10–11 лет с одновременным стартом фокальных приступов, что соответствует современным данным о характерных признаках дебюта височной эпилепсии с мезиальным темпоральным склерозом у детей [4].

Развитие ГТКП у данного пациента может быть расценено как проявление ДАЭ: по данным зарубежных авторов, у 10–12 % детей могут наблюдаться единичные или редкие ГТКП, обычно возникающие с началом пубертатного периода [13]. Они также могут расцениваться как отягчающий фактор для имеющейся фармакорезистентности. Кроме того, с учетом наличия фокальной структурной формы ГТКП могли быть спровоцированы приемом этосуксимида.

Фокальное усиление иктальной диффузной эпилептиформной активности по лобно-височным отведениям может настораживать в рамках критериев атипичного абсанса. Существует позиция, что атипичные абсансы часто встречаются при рефрактерной эпилепсии и некоторыми авторами расцениваются как один из признаков эпилептических энцефалопатий развития [23], но в нашем случае течение заболевания, показатели ВЭМ и уровень развития когнитивных навыков не соответствуют критериям данной нозологии.

Из анамнеза пациента известно о задержке речевого развития и поведенческих нарушениях. По результатам нейропсихологического тестирования выявлено общее снижение интеллекта с пограничным показателем IQ и широким спектром нарушений когнитивных функций. Современные исследования указывают на множественное поражение когнитивного профиля у пациентов с ДАЭ, в том числе и языковые трудности; при этом проблемы могут наблюдаться уже на этапе дебюта приступов. Также не исключаются проявления синдрома дефицита внимания и гиперактивности, однако степень снижения показателей в данном случае является нетипичной для ДАЭ [2].

Известно, что лечение может непосредственно влиять на нейрокогнитивный профиль при ДАЭ. Так, прием вальпроевой кислоты имеет худшие последствия, чем прием этосуксимида или ламотриджина [13]. Однако в случае нашего пациента более значимым в развитии когнитивных нарушений представляется влияние длительной политерапии в различных комбинациях с отсутствием электроклинического эффекта. На это также может указывать низкий результат теста EpiTrack Junior. Вероятно, когнитивная дисфункция носит комбинированный характер, обусловленный не только влиянием противоэпилептической терапии, но и структурно-функциональными перестройками нейронных сетей на фоне патогенеза генетической и структурной эпилепсии.

Фармакорезистентность является редким и нехарактерным явлением при ДАЭ. С учетом семиологии приступов и результатов ВЭМ наличие данной формы эпилепсии у пациента практически не вызывает сомнений. Возможно, определенную роль в отсутствии эффекта от терапии и стойкой нейропсихологической дисфункции играет тяжелая гипоксия головного мозга в анамнезе. Присоединение фокальной формы также является отягчающим фактором для когнитивного развития и влияет на терапевтическую устойчивость.

С учетом клинических проявлений заболевания, а также наличия фармакорезистентности с ускользающим эффектом терапии АЭП и слабой динамикой показателей ЭЭГ в настоящее время стоит вопрос о тактике ведения пациента как при комбинированной форме эпилепсии.

Описанный клинический случай раскрывает трудности установления диагноза и подбора терапии при атипичном течении эпилепсии. Такие пациенты трудны в прогностическом плане и нуждаются в более частом динамическом наблюдении. Неэффективность противоэпилептической терапии или проявление нехарактерных симптомов во время лечения должны, помимо прочего, насторожить невролога в плане дальнейшего диагностического поиска и пересмотра этиологического диагноза эпилептического синдрома.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Блинов Д.В. Эпилептические синдромы: определение и классификация Международной противоэпилептической лиги 2022 г. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2022;14(2):101–82.
Blinov D.V. Epilepsy syndromes: the 2022 ILAE definition and classification. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2022;(14):101–82. (In Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333/EPI.PAR.CON.2022.123
2. Парамонова А.И., Лысова К.Д., Тимечко Е.Е. и др. Когнитивные нарушения при эпилепсии с дебютом в детском возрасте. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2024;16(1):54–68.
Paramonova A.I., Lysova K.D., Timechko E.E. et al. Cognitive impairment in childhood-onset epilepsy. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2024;(16):54–68. (In Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333/EPI.PAR.CON.2024.176

3. Abou El Ella S.S., Tawfik M.A., Abo El Ftooh W.M.M. et al. The genetic variant "C588T" of *GABRG2* is linked to childhood idiopathic generalized epilepsy and resistance to antiepileptic drugs. *Seizure* 2018;(60):39–43. DOI: 10.1016/J.SEIZURE.2018.06.004
4. Asadi-Pooya A.A., Sperling M.R. Age at onset in patients with medically refractory temporal lobe epilepsy and mesial temporal sclerosis: Impact on clinical manifestations and postsurgical outcome. *Seizure* 2015;(30):42–5. DOI: 10.1016/J.SEIZURE.2015.05.015
5. Avalos J.C., Sánchez F., Rosso B. et al. Cerebral structural changes in generalized idiopathic epilepsy identified by automated magnetic resonance imaging analysis. *Medicina (B Aires)* 2019;(79):111–4.
6. Caciagli L., Wandschneider B., Xiao F. et al. Abnormal hippocampal structure and function in juvenile myoclonic epilepsy and unaffected siblings. *Brain* 2019;(142):2670–87. DOI: 10.1093/BRAIN/AWZ215
7. Gesche J., Beier C.P. Drug resistance in idiopathic generalized epilepsies: Evidence and concepts. *Epilepsia* 2022;(63):3007–19. DOI: 10.1111/EPI.17410
8. Gomez-Ibañez A., McLachlan R.S., Mirsattari S.M. et al. Prognostic factors in patients with refractory idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Res* 2017;(130):69–73. DOI: 10.1016/J.EPILEPSYRES.2017.01.011
9. Gregorčič S., Hrovat J., Bizjak N. et al. Difficult to treat absence seizures in children: A single-center retrospective study. *Front Neurol* 2022;(13):958369. DOI: 10.3389/FNEUR.2022.958369/BIBTEX
10. Guerrini R., Marini C., Barba C. Generalized epilepsies. *Handb Clin Neurol* 2019;(161):3–15. DOI: 10.1016/B978-0-444-64142-7.00038-2
11. Harvey S., Thompson C., O'Flaherty O. et al. Relationship between electroencephalography and seizure outcome in typical absence seizures in children. *Pediatr Neurol* 2023;(148):56–64. DOI: 10.1016/J.PEDIATRNEUROL.2023.08.004
12. Hirsch E., French J., Scheffer I.E. et al. ILAE definition of the idiopathic generalized epilepsy syndromes: Position statement by the ILAE Task Force on nosology and definitions. *Epilepsia* 2022;(63):1475–99. DOI: 10.1111/EPI.17236
13. Jain P. Absence seizures in children: Usual and the unusual. *Indian J Pediatr* 2020;(87):1047–56. DOI: 10.1007/S12098-020-03423-8/TABLES/4
14. Jiang T., Zhang X., Zhang M. et al. Drug-resistant idiopathic generalized epilepsy: A meta-analysis of prevalence and risk factors. *Epilepsy Behav* 2023;(146):109364. DOI: 10.1016/J.YEBEH.2023.109364
15. Kalilani L., Sun X., Pelgrims B. et al. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2018;(59):2179–93. DOI: 10.1111/EPI.14596
16. Le Roux M., Benallegue N., Gueden S. et al. Care of pharmacoresistant absence seizures in childhood. *Rev Neurol (Paris)* 2024;(180):251–5. DOI: 10.1016/J.NEUROL.2024.01.002
17. Löscher W., Potschka H., Sisodiya S.M., Vezzani A. Drug resistance in epilepsy: Clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options. *Pharmacol Rev* 2020;(72):606. DOI: 10.1124/PR.120.019539
18. Mehvari Habibabadi J., Badihian S., Tabrizi N. et al. Evaluation of dual pathology among drug-resistant epileptic patients with hippocampal sclerosis. *Neurol Sci* 2019;(40):495–502. DOI: 10.1007/S10072-018-3677-7/TABLES/3
19. Nuyts S., D'Souza W., Bowden S.C., Vogrin S.J. Structural brain abnormalities in genetic generalized epilepsies: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2017;(58):2025–37. DOI: 10.1111/EPI.13928
20. Rinaldi V.E., Di Cara G., Mencaroni E., Verrotti A. Therapeutic options for childhood absence epilepsy. *Pediatric Rep* 2021;(13):658–67. DOI: 10.3390/PEDIATRIC13040078
21. Valentin A., Hindocha N., Osei-Lah A. et al. Idiopathic generalized epilepsy with absences: Syndrome classification. *Epilepsia* 2007;(48):2187–90. DOI: 10.1111/J.1528-1167.2007.01226.X
22. Wang Z., Wang X., Rong R. et al. Impaired hippocampal functional connectivity in patients with drug resistant, generalized tonic-clonic seizures. *Neuroreport* 2019;(30):700–6. DOI: 10.1097/WNR.0000000000001262
23. Zhao X., He Z., Li Y. et al. Atypical absence seizures and gene variants: A gene-based review of etiology, electro-clinical features, and associated epilepsy syndrome. *Epilepsy Behav* 2024;(151):109636. DOI: 10.1016/J.YEBEH.2024.109636
24. Zhou S.Y., Tong L., Song F. et al. Selective medial temporal volume reduction in the hippocampus of patients with idiopathic generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsy Res* 2015;(110):39–48. DOI: 10.1016/J.EPILEPSYRES.2014.11.014

ORCID авторов / ORCID of authors

А.И. Парамонова / A.I. Paramonova: <https://orcid.org/0000-0002-9394-2413>
 И.М. Демьянова / I.M. Demyanova: <https://orcid.org/0000-0002-6283-0099>
 А.А. Васильева / A.A. Vasilyeva: <https://orcid.org/0009-0008-3369-1537>
 Д.В. Дмитренко / D.V. Dmitrenko: <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>

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: 24.07.2024. **Принята к публикации:** 12.02.2025. **Опубликована онлайн:** 20.04.2025.
Article submitted: 24.07.2024. **Accepted for publication:** 12.02.2025. **Published online:** 20.04.2025.

Наследие профессора К.Ю. Мухина. «Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии» в 2 томах (2023–2024 гг.)

The legacy of Professor K.Yu. Mukhin. "Epilepsy. Atlas of Electroclinical Diagnostics and Therapy" in 2 volumes (2023–2024)

13 января 2025 г. безвременно ушел из жизни **Константин Юрьевич Мухин** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель Объединения медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки, международно признанный эксперт в диагностике и лечении эпилепсии, высококвалифицированный врач-невролог, имеющий более чем 40-летний опыт работы с больными эпилепсией, блестящий ученый, работы которого получили всемирное признание и широко известны как в нашей стране, так и за рубежом.

Профессор Мухин оставил богатое научное наследие, включающее более 400 научных работ, 20 монографий, многочисленные лекции и семинары. Последний труд блестящего ученого – «**Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии**» в 2 томах – является вершиной его научного творчества и обобщает результаты всей научной и практической работы авторов.

С 1-го номера 2025 г. мы открываем в «Русском журнале детской неврологии» рубрику «Наследие профессора К.Ю. Мухина», в которой будем знакомить читателей с научными трудами Константина Юрьевича и публиковать в каждом номере часть одной главы из Атласа электроклинической диагностики и терапии эпилепсии.

Фундаментальный труд вышел в свет в 2023–2024 гг.: в декабре 2023 г. был опубликован 1-й том¹ и осенью 2024 г. – 2-й том².

Авторы Атласа: Константин Юрьевич Мухин (профессор, д.м.н., врач-невролог, эпилептолог, руководитель Института детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки), Лариса Юрьевна Глухова (доцент, к.м.н., врач-невролог, эпилептолог, врач функциональной диагностики), Алексей Александрович Холин (профессор, д.м.н., врач-невролог, врач функциональной диагностики) (рис. 1, 2).

В 1-й части Атласа представлены новейшие сведения по клинической электроэнцефалографии, вопросы классификации. Отдельно рассмотрены физиологические и патологические паттерны медленноволновой



Рис. 1. Авторы Атласа электроклинической диагностики и терапии эпилепсии (слева направо): Константин Юрьевич Мухин, Лариса Юрьевна Глухова, Алексей Александрович Холин

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

¹Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Холин А.А. Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии. Т. 1. М.: Русский печатный двор, 2023. 912 с.

²Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Холин А.А. Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии. Т. 2. М.: Русский печатный двор, 2024. 884 с.



Рис. 2. Константин Юрьевич Мухин с Атласом электроклинической диагностики и терапии эпилепсии

синдрома и формы эпилепсии. В том числе представлены диагностические критерии эпилептических синдромов и основные дефиниции, включенные в новую Международную классификацию эпилептических синдромов, принятую Международной противосудорожной 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, изданный в 2 томах, представляет собой более чем 10-летний упорный труд коллектива авторов, основанный на почти 30-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, в том числе дифференциальной, эпилепсии.

Содержание 1-го тома:

Предисловие авторов

Рецензии

Глава 1. История развития клинической электроэнцефалографии

Л.Ю. Глухова, К.Ю. Мухин

Глава 2. Базовые принципы электроэнцефалографии. Источники ЭЭГ-потенциалов. Электроды, системы расположения электродов. Монтажные схемы. Правила локализации

Л.Ю. Глухова

Глава 3. Основы визуального анализа ЭЭГ. Характеристика нормальных ритмов в состоянии бодрствования у детей и взрослых и их особенности при некоторых патологических состояниях. Артефакты на ЭЭГ

Л.Ю. Глухова, К.Ю. Мухин

Глава 4. Активирующие процедуры в ЭЭГ

Л.Ю. Глухова

Глава 5. Электроэнцефалография и нормальный сон

Л.Ю. Глухова

Глава 6. Эпилептиформная активность

Л.Ю. Глухова

Глава 7. Особенности ЭЭГ в неонатальном периоде

А.А. Холин

Глава 8. Основные дефиниции в эпилептологии. Классификация эпилептических приступов (2017 г.) и эпилептических синдромов (2022 г.). Глоссарий иктальной семиологии (2022 г.)

К.Ю. Мухин

Глава 9. Эпилептические спазмы

К.Ю. Мухин, А.А. Холин

Глава 10. Тонические приступы

К.Ю. Мухин

Глава 11. Миоклонические и атонические приступы

К.Ю. Мухин, В.С. Какаулина, Е.В. Уляков

Глава 12. Типичные абсансы

К.Ю. Мухин

Глава 13. Атипичные абсансы

К.Ю. Мухин

Глава 14. Гиперкинетические эпилептические приступы

К.Ю. Мухин, Л.Ю. Глухова

Глава 15. Фокальные эпилептические приступы с автоматизмами

М.О. Абрамов, К.Ю. Мухин, М.Ю. Щенникова, Д.А. Архипова

Глава 16. Изменения ЭЭГ при неонатальных приступах и эпилептических синдромах новорожденных

А.А. Холин, А.С. Петрухин

Глава 17. Доброкачественные эпилептиформные паттерны детства (роландические спайки) и ДЭПД-ассоциированные состояния

К.Ю. Мухин

Глава 18. Генетические эпилепсии. Диагностика и некоторые специфические ЭЭГ-критерии

Л.Ю. Глухова, К.Ю. Мухин, М.Ю. Бобылова

Глава 19. Генетическая эпилепсия с фебрильными приступами плюс

Л.Ю. Глухова, К.Ю. Мухин

Глава 20. Связанная со сном гипермоторная (гиперкинетическая) эпилепсия

Л.Ю. Глухова, О.В. Малышева

Глава 21. Дифференциальный диагноз эпилепсии со схожими неэпилептическими пароксизмальными расстройствами

Л.Ю. Глухова

Глава 22. Принципы прехирургической диагностики эпилепсии

В.А. Чадаев, Л.Г. Селезнёва

Глава 23. Основные принципы лечения эпилепсии

К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева, А.С. Петрухин

Содержание 2-го тома:

Предисловие

Глава 24. Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия с супрессивно-взрывным паттерном на ЭЭГ (синдром Отахара)

А.А. Холин

Глава 25. Ранняя миоклоническая энцефалопатия

А.А. Холин

Глава 26. Тяжелая эпилепсия с множественными независимыми фокусами спайков (SE-MISF, синдром Марканда—Блюме—Отахара, синдром Отахара II)

А.А. Холин

Глава 27. Эпилепсия младенчества с мигрирующими фокальными приступами (злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества) или синдром Коппола—Дюлака

А.А. Холин

Глава 28. Синдром инфантильных эпилептических спазмов (синдром Веста)

К.Ю. Мухин, А.А. Холин

Глава 29. Синдром Драве

К.Ю. Мухин

Глава 30. Синдром Леннокса—Гасто

К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева

Глава 31. Эпилепсия с миоклонически-атоническими приступами (синдром Дозе)

К.Ю. Мухин

Глава 32. Эпилепсия с миоклоническими абсансами (синдром Тассинари)

К.Ю. Мухин

Глава 33. Эпилепсия с миоклонией век (синдром Дживонса)

К.Ю. Мухин

Глава 34. Детская абсансная эпилепсия

К.Ю. Мухин

Глава 35. Юношеская абсансная эпилепсия

К.Ю. Мухин

Глава 36. Эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами

К.Ю. Мухин

Глава 37. Юношеская миоклоническая эпилепсия (синдром Янца)

К.Ю. Мухин

Глава 38. Возрастзависимая эпилепсия детства с центрально-темпоральными спайками (роландическая эпилепсия)

К.Ю. Мухин

Глава 39. Возрастзависимая эпилепсия с вегетативными приступами (синдром Панайотопулоса)

Л.Ю. Глухова

Глава 40. Детская затылочная эпилепсия со зрительными приступами

Л.Ю. Глухова

Глава 41. Возрастзависимая эпилепсия с фокальными и генерализованными приступами (ранее — идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами)

К.Ю. Мухин

Глава 42. Энцефалопатия развития и эпилептическая со спайк-волновой активацией во сне и эпилептическая энцефалопатия со спайк-волновой активацией во сне (эпилептическая энцефалопатия с электрическим эпилептическим статусом в медленном сне)

К.Ю. Мухин, Л.Ю. Глухова

Глава 43. Синдром псевдо-Леннокса (атипичная доброкачественная фокальная эпилепсия детского возраста)

К.Ю. Мухин

Глава 44. Синдром Ландау—Клеффнера (приобретенная эпилептическая афазия)

К.Ю. Мухин

Глава 45. Фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами на ЭЭГ (ФЭДСИМ-ДЭПД)

К.Ю. Мухин

Глава 46. Структурная лобная эпилепсия

К.Ю. Мухин

Глава 47. Структурная височная эпилепсия

Л.Ю. Глухова, М.А. Бронова

Глава 48. Структурная теменная эпилепсия

Л.Ю. Глухова, Е.И. Барлетова

Глава 49. Структурная затылочная эпилепсия

Л.Ю. Глухова, М.Р. Кременчугская

Глава 50. Эпилепсия при фокальных кортикальных дисплазиях: клинико-электро-нейровизуализационные характеристики

К.Ю. Мухин

Глава 51. Эпилепсия Кожевникова и синдром Кожевникова—Расмуссена

К.Ю. Мухин, А.А. Холин, А.С. Петрухин