

РУССКИЙ ЖУРНАЛ

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

ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

RUSSIAN JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

*Диагностика и лечение синдрома
Леннокса–Гасто*

*Эффективность и переносимость
руфинамида в лечении синдрома
Леннокса–Гасто*

*Митохондриальные нарушения
у пациентов с семейной формой
синдрома MERRF*

*Подострая комбинированная
дегенерация спинного мозга
токсической этиологии*

*Острый геморрагический
лейкоэнцефалит*



ТОМ 18

№

4

2 0 2 3

<http://rjdn.abvpress.ru>

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

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

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ



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

www.rjcn.ru

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

ТОМ 18
№ 4
2 0 2 3

Учредители:

А.С. Петрухин, К.Ю. Мухин

Адрес редакции:

115522, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

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

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

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

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

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

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

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

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

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

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

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

Русский журнал детской
неврологии.
2023. Том 18. № 4. 1–60.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2023.

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 88083
Отпечатано в типографии
«Мэйл Текнолоджи», 105082, Москва,
Переведеновский пер., 13, стр. 16.
Тираж 2000 экз. Бесплатно
www.rjcn.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Белопасов Владимир Викторович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный невролог Южного федерального округа, член научного совета по неврологии РАН и Минздрава России, заведующий кафедрой 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 «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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 психозомоциональной разгрузки, когнитивной поддержки и коррекционно-восстановительной помощи Научно-исследовательского института профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГАНУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

Федин Анатолий Иванович, д.м.н., профессор, академик РАЕН, первый проректор – проректор по учебной работе и заведующий кафедрой неврологии факультета дополнительного профессионального образования 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, нейропедиатр, президент научного совета Французского фонда по исследованию эпилепсии (Париж, Франция)

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

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

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

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

RUSSIAN JOURNAL of CHILD NEUROLOGY



QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

www.rjcn.ru

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

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

FOUNDED IN 2006

VOL. 18
№ 4
2023

Founders:

A.S. Petrukhin, K.Yu. Mukhin

Editorial Office:

Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, Build. 15, 24 Kashirskoe
Shosse, Moscow, 115522.

Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19

e-mail: abv@abvpress.ru

www.abvpress.ru

Articles should be sent to Secretary

in Charge O.A. Pylaeva

e-mail: rjcn@epileptologist.ru

Coordinator of public relations,
journalist E.K. Moiseeva

Editor A.V. Lukina

Proofreader N.A. Vilenkina

Designer E.V. Stepanova

Maker-up E.V. Stepanova

Subscription & Distribution Service:

I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,

base@abvpress.ru

Project Manager

A.V. Donskih, +7 (499) 929-96-19,

a.donskih@abvpress.ru

The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information
Technologies and Mass

Media (PI No. FS 77-22926 dated
12 January 2006).

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

The editorial board
is not responsible
for advertising content.

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

ISSN 2073-8803 (Print)

ISSN 2412-9178 (Online)

Russkiy Zhurnal Detskoy Nevrologii.
2023. Volume 18. № 2–3. 1–60.

© PH “ABV-Press”, 2023.

Pressa Rossii catalogue index:
88083.

Printed at the Mail Technology Ltd.
105082, Moscow, Perevedenovsky
lane, 13 building 16.

2000 copies. Free distribution.

www.rjcn.ru

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

SECRETARY IN CHARGE

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

FOREIGN EDITORS

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

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

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

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

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию «Русского журнала детской неврологии» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов или их представителей на участие в исследовании и публикацию данных (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, компьютерная томография (КТ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). **Количество цитируемых работ:** в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы и DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу rjcn@epileptologist.ru с обязательным указанием названия журнала.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева, М.Ю. Бобылова, Л.Ю. Глухова, Н.В. Фрейдкова*
Эффективность и переносимость руфинамида в лечении синдрома Леннокса–Гасто (опыт Объединения медицинских учреждений им. Святителя Луки) 8
- Ж.Л. Малахова, А.М. Тынтерова, С.В. Корнев, О.А. Тихонова, Л.А. Перминова, С.А. Ботман*
Моделирование нейрофизиологических и психомоторных релевантных критериев у детей с двигательной дисфункцией 26

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

- К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева*
Современные подходы к диагностике и лечению синдрома Леннокса–Гасто (обзор литературы). 36

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- А.А. Кондратов, А.С. Котов*
Подострая комбинированная дегенерация спинного мозга токсической этиологии (клинический случай) 44
- Е.А. Кулиш, В.М. Фролова*
Острый геморрагический лейкоэнцефалит (клинический случай). 49
- А.Ш. Латыпов, Е.В. Проскурина, С.В. Котов, О.П. Сидорова, И.А. Василенко, Д.В. Кассина, А.С. Котов*
Митохондриальные нарушения у пациентов с семейной формой синдрома MERRF. 53

CONTENTS

ORIGINAL REPORTS

- K. Yu. Mukhin, O.A. Pylaeva, M. Yu. Bobylova, L. Yu. Glukhova, N.V. Freydkova*
**Efficacy and tolerability of rufinamide in the treatment of Lennox–Gastaut syndrome
(experience of the Svt. Luka’s Association of Medical Institutions). 8**
- Zh.L. Malakhova, A.M. Tynterova, S.V. Korenev, O.A. Tikhonova, L.A. Perminova, S.A. Botman*
Modeling neurophysiological and psychomotor relevant criteria in children with motor dysfunction . . .26

REVIEWS AND LECTURES

- K. Yu. Mukhin, O.A. Pylaeva*
**The modern approaches to the diagnostics and treatment of Lennox–Gastaut syndrome
(literature review)36**

CLINICAL CASE

- A.A. Kondratov, A.S. Kotov*
Subacute combined degeneration of the spinal cord of toxic etiology (clinical case).44
- E.A. Kulish, V.M. Frolova*
An acute hemorrhagic leukoencephalitis (clinical case)49
- A.S. Latypov, E.V. Proskurina, S.V. Kotov, O.P. Sidorova, I.A. Vasilenko, D.V. Kassina, A.S. Kotov*
Mitochondrial disorders in patients with familial form of MERRF syndrome53

Эффективность и переносимость руфинамида в лечении синдрома Леннокса–Гасто (опыт Объединения медицинских учреждений им. Святителя Луки)

К.Ю. Мухин^{1,2}, О.А. Пылаева^{1,2}, М.Ю. Бобылова^{1,2}, Л.Ю. Глухова¹, Н.В. Фрейдкова²

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

²ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 119579 Москва, ул. Академика Анохина, 9

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

Введение. Синдром Леннокса–Гасто (СЛГ) – классическая энцефалопатия развития и эпилептическая с дебютом в детском возрасте, характеризующаяся резистентностью к терапии, тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом. В связи с существующими сложностями в лечении СЛГ надежды возлагаются на создание новых антиэпилептических препаратов с принципиально иными механизмами действия, нацеленных специально на лечение данной тяжелой формы эпилепсии.

Руфинамид (Иновелон®) – новый антиэпилептический препарат, зарегистрированный в РФ для применения в дополнительной терапии СЛГ у пациентов старше 1 года. Основной механизм действия руфинамида – ограничение разрядов нейронов, связанное с блокирующим действием на натриевые каналы (регулирование активности натриевых каналов за счет увеличения длительности их неактивного состояния), и стабилизация мембран нейронов. Препарат имеет ряд преимуществ по фармакокинетическим параметрам и эффективности (включая широкий спектр антиэпилептической активности, хорошую абсорбцию при пероральном приеме, отсутствие активных метаболитов, выведение с мочой, низкую аффинность к белкам плазмы, биотрансформацию без участия изоферментов цитохрома P450, низкий риск лекарственных взаимодействий) и достаточно хорошую переносимость. Суточная доза руфинамида варьирует от 600 мг (при одновременном приеме вальпроата) до 1000 мг (если пациент не получает вальпроат) у детей старше 4 лет с массой тела менее 30 кг и до 2200–3200 мг у детей старше 4 лет с массой тела более 30 кг и у взрослых; у детей в возрасте до 4 лет максимальная суточная доза в сочетании с вальпроатом составляет 30 мг/кг, а без вальпрооевой кислоты – 45 мг/кг.

Целью нашей работы был анализ эффективности и переносимости руфинамида в лечении эпилепсии на основании длительного опыта применения препарата в Объединении медицинских учреждений им. Святителя Луки.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 64 пациента в возрасте от 1,5 до 26 лет (44 мужчины, 20 женщин), получающих руфинамид (Иновелон®). Среди них СЛГ структурной этиологии был диагностирован у 36 пациентов, СЛГ генетической и предположительно генетической этиологии – у 28. Во всех случаях руфинамид применялся в соответствии с утвержденными показаниями в качестве дополнительного антиэпилептического препарата, чаще в комбинации с вальпроатом, топираматом, левитирацетамом или ламотриджином. Титрация препарата осуществлялась согласно рекомендациям в инструкции по применению до терапевтической дозы, которая составляла от 200 до 1600 мг/сут (в большинстве случаев от 400 до 1200 мг/сут) в зависимости от возраста и сопутствующей терапии.

Результаты и выводы. Ремиссия всех типов приступов зарегистрирована у 17 (26,6 %) пациентов, уменьшение частоты приступов более чем на 50 % – у 28 (43,8 %). Из них у 13 пациентов частота приступов снизилась более чем на 75–90 % и отмечалась ремиссия одного из нескольких типов приступов. В целом терапевтический эффект (редукция частоты приступов не менее чем на 50 %) был достигнут у 45 (70,3 %) пациентов из 64.

Уменьшение частоты приступов менее чем на 50 % отмечено у 8 (12,5 %) пациентов; у 10 (15,6 %) пациентов терапия руфинамидом была неэффективна; в 1 (1,56 %) случае при введении руфинамида отмечена аггравация билатеральных судорожных приступов.

В большинстве случаев отмечена хорошая переносимость руфинамида. У наших пациентов наблюдались побочные эффекты в 10 (15,6 %) случаях. Только в 2 (3,1 %) случаях руфинамид был отменен непосредственно из-за побочных эффектов (причиной отмены в этих случаях стали аллергическая реакция и психоз).

Показатель удержания на терапии длительностью 1 год и более составляет 65,6 % (42 из 64 пациентов). Таким образом, данные нашего анализа продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость руфинамида в лечении эпилептических приступов, ассоциированных с СЛГ, подтверждающие многочисленные данные литературы. Однако в нашем анализе получен более высокий показатель ремиссии приступов, хотя мы включали в анализ преимущественно пациентов с резистентными формами эпилепсии.

Ключевые слова: эпилепсия, синдром Леннокса–Гасто, новый антиэпилептический препарат, руфинамид, эффективность и переносимость, у детей и подростков, у взрослых

Для цитирования: Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бобылова М.Ю. и др. Эффективность и переносимость руфинамида в лечении синдрома Леннокса–Гасто (опыт Объединения медицинских учреждений им. Святителя Луки). Русский журнал детской неврологии 2023;18(4):8–25. DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2023-18-4-8-25>

Efficacy and tolerability of rufinamide in the treatment of Lennox–Gastaut syndrome (experience of the Svt. Luka’s Association of Medical Institutions)

K. Yu. Mukhin^{1, 2}, O. A. Pylaeva^{1, 2}, M. Yu. Bobylova^{1, 2}, L. Yu. Glukhova¹, N. V. Freydkova²

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

²Svt. Luka’s Institute of Child and Adult Neurology and Epilepsy; 9 Akademiya Anokhina St., Moscow 119579, Russia

Contacts: Konstantin Yuryevich Mukhin center@epileptologist.ru

Background. Lennox–Gastaut syndrome (LGS) is a classic developmental and epileptic encephalopathy with a debut in childhood, characterized by resistance to therapy, a severe course, and an unfavorable prognosis. Due to the existing difficulties in treatment of LGS, hopes are pinned on development of new antiepileptic drugs with fundamentally different mechanisms of action, aimed specifically at the treatment of this severe form of epilepsy.

Rufinamide (Inovelon®) is a new antiepileptic drug registered in the Russian Federation for use in the adjunctive therapy of LGS in patients older than 1 year. The main mechanism of action of rufinamide is the restriction of neuronal discharges associated with the blocking effect on sodium channels (regulation of sodium channels activity by increasing duration of their inactive state), and stabilization of neuronal membranes. The drug has a number of advantages concerning pharmacokinetic parameters and efficacy (including a wide spectrum of antiepileptic activity, good oral absorption, absence of active metabolites, urinary excretion, low affinity for plasma proteins, biotransformation without cytochrome P450 isoenzymes, low risk of drug interactions) and fairly good tolerability. The daily dose of rufinamide varies from 600 mg (with simultaneous administration of valproate) to 1000 mg (if the patient does not take valproate) in children over 4 years of age with a body weight of less than 30 kg and up to 2200–3200 mg in children over 4 years of age with a body weight of more than 30 kg and in adults; in children under 4 years of age, the maximum daily dose in combination with valproate is 30 mg/kg, and without valproic acid – 45 mg/kg.

Aim. To analyze the efficacy and tolerability of rufinamide in the treatment of epilepsy based on the long-term experience of using the drug in the Svt. Luka’s Association of Medical Institutions.

Materials and methods. We observed 64 patients aged from 1.5 to 26 years (44 men, 20 women) treated with rufinamide (Inovelon®). Among them, the structural etiology LGS was diagnosed in 36 patients, the genetic and presumably genetic etiology LGS – in 28. In all cases, rufinamide was used in accordance with approved indications as an additional antiepileptic drug, more often in combination with valproate, topiramate, levetiracetam or lamotrigine. Titration of the drug was carried out according to the recommendations in the instructions for use, up to a therapeutic dose that ranged from 200 to 1600 mg/day (in most cases from 400 to 1200 mg/day), depending on age and concomitant therapy.

Results and conclusion. Remission of all types of seizures was registered in 17 (26.6 %) patients, and a decrease in the incidence of seizures by more than 50 % was recorded in 28 (43.8 %) patients. Of them, 13 patients demonstrated reduction in seizures frequency by more than 75–90 % and remission of one of several types of seizures. In general, the therapeutic effect (reduction of seizures frequency by at least 50 %) was achieved in 45 (70.3 %) of 64 patients. A decrease in seizures frequency of by at least 50 % was observed in 8 (12.5 %) patients; in 10 (15.6 %) patients, rufinamide therapy was not effective; in 1 (1.56 %) case an aggravation of bilateral convulsive seizures was noted when rufinamide was administered.

In most cases, rufinamide is well tolerated. Our patients had side effects in 10 (15.6 %) cases. Only in 2 (3.1 %) cases, rufinamide was withdrawn directly due to side effects (the reason for withdrawal in these cases was an allergic reaction and psychosis).

The retention rate for therapy lasting 1 year or more is 65.6 % (42 of 64 patients).

Thus, our data have demonstrated efficacy and good tolerability of rufinamide in treating epileptic seizures associated with LGS, confirming numerous literature data. However, in our analysis, a higher rate of seizure remission was obtained, although we have included patients with mainly resistant forms of epilepsy in the analysis.

Keywords: epilepsy, Lennox–Gastaut syndrome, new antiepileptic drug, rufinamide, effectiveness and tolerability, in children and adolescents, in adults

For citation: Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Bobylova M.Yu. et al. Efficacy and tolerability of rufinamide in the treatment of Lennox–Gastaut syndrome (experience of the Svt. Luka’s Association of Medical Institutions). *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2023;18(4):8–25. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2023-18-4-8-25>

Введение

Синдром Леннокса–Гасто (СЛГ) – классическая энцефалопатия развития и эпилептическая с дебютом в детском возрасте, характеризующаяся резистентностью к терапии, тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом. В связи с существующими сложностями в лечении СЛГ надежды возлагаются на создание новых антиэпилептических препаратов (АЭП) с принципиально иными механизмами действия, нацеленных специально на лечение данной тяжелой формы эпилепсии [1–5, 9, 11, 12, 32].

Руфинамид (Иновелон®) – новый АЭП, зарегистрированный для лечения СЛГ, производное карбоксиамида, по химическому строению не похожее на другие АЭП. Основным механизмом действия руфинамида – ограничение разрядов нейронов, связанное с блокирующим действием на натриевые каналы (регулирование активности натриевых каналов за счет увеличения длительности их неактивного состояния), и стабилизация мембран нейронов [45]. Руфинамид имеет целый ряд преимуществ по фармакокинетическим параметрам, эффективности и переносимости. Важные преимущества руфинамида включают широкий спектр антиэпилептической активности, хорошую абсорбцию при пероральном приеме, низкий риск лекарственных взаимодействий и достаточно хорошую переносимость [13].

В организме руфинамид метаболизируется, но не дает активных метаболитов, и большая часть (91 %) метаболитов выводится с мочой. Биотрансформация препарата происходит без участия изоферментов цитохрома P450. $T_{1/2}$ составляет 6–10 ч, время до достижения максимальной концентрации в плазме – 4–6 ч [45]. Связывание руфинамида с белками сыворотки крови *in vitro* составляет 34 %, при этом около 80 % руфинамида связывается альбумином. Это указывает на минимальный риск лекарственных взаимодействий путем вытеснения из связи с белками при применении с другими препаратами [6].

Руфинамид не влияет на плазменную концентрацию других АЭП, однако фенитоин, фенобарбитал, вальпроат и примидон могут изменять клиренс руфинамида, причем вальпроат замедляет, а остальные препараты ускоряют период его полураспада [45].

Руфинамид особенно эффективен при лечении приступов падений (тонических/атонических присту-

пов) [15]; также доказана его эффективность при генерализованных приступах (тонических, атонических и тонико-клонических) при СЛГ. Следует учитывать, что приступы падений связаны с травматизмом и потому значительно снижают качество жизни; по этой причине именно этот тип приступов является основным объектом исследований при СЛГ, и снижение частоты этих типов приступов значительно улучшает качество жизни пациентов.

В России руфинамид (Иновелон®) зарегистрирован с 2015 г. Препарат показан для лечения эпилептических приступов, ассоциированных с СЛГ, у пациентов старше 1 года в дополнительной терапии.

Препарат доступен в таблетках, содержащих 200 или 400 мг действующего вещества. Суточная доза руфинамида варьирует от 600 мг (при одновременном приеме вальпроата) до 1000 мг (если пациент не получает вальпроат) у детей старше 4 лет с массой тела менее 30 кг и до 2200–3200 мг у детей старше 4 лет с массой тела более 30 кг и у взрослых; у детей в возрасте до 4 лет максимальная суточная доза в сочетании с вальпроатом составляет 30 мг/кг, а без вальпроевой кислоты – 45 мг/кг.

Стартовая доза и титрация руфинамида у пациентов, не принимающих вальпроат: у детей от 1 до 4 лет – 10 мг/кг/сут, далее титрация по +10 мг/кг/сут 1 раз в 3 дня (максимально 45 мг/кг/сут). У детей старше 4 лет с массой тела менее 30 кг стартовая доза составляет 200 мг/сут, а титрация проводится по + 200 мг каждый 3-й день (максимально 1000 мг/сут). У детей старше 4 лет, подростков и взрослых с массой тела более 30 кг стартовая доза составляет 400 мг, а титрация проводится по + 400 мг через день (максимально в зависимости от массы тела от 1800 до 3200 мг).

Стартовая доза и титрация у пациентов, принимающих вальпроат: у детей от 1 до 4 лет стартовая доза составляет 10 мг/кг/сут, титрация проводится по +10 мг/кг/сут 1 раз в 3 дня (максимально 30 мг/кг/сут). У детей старше 4 лет с массой тела менее 30 кг стартовая доза составляет 200 мг/сут, титрация проводится по +200 мг не ранее чем через 2 дня (максимально 600 мг/сут). У детей старше 4 лет, подростков и взрослых с массой тела более 30 кг стартовая доза составляет 400 мг/сут; титрация проводится по +400 мг через день (максимально в зависимости от массы тела 1200–2200 мг/сут).

Руфинамид рекомендовано принимать 2 раза в сутки с 12-часовым интервалом. Препарат следует принимать во время еды. Если пациенту трудно глотать, таблетки можно измельчить и принять, добавив измельченную таблетку в половину стакана воды [6, 18].

Так как руфинамид зарегистрирован для лечения приступов, ассоциированных с СЛГ, важно рассмотреть вопрос, какие типы приступов подразумевают данное определение синдрома (при этом определение не предусматривает, что в случае выявления каких-либо типов приступов, встречающихся у пациента с СЛГ, назначение руфинамида не показано). Таким образом, исходя из зарегистрированных показаний, руфинамид может назначаться пациентам с любыми типами приступов в рамках клинко-электроэнцефалографического симптомокомплекса СЛГ.

Эффективность руфинамида в лечении СЛГ. В плацебоконтролируемом рандомизированном клиническом исследовании III фазы при СЛГ (12-недельный период лечения) [17] принимали участие 138 пациентов с СЛГ в возрасте от 4 до 30 лет (это исследование включало не только подростков и взрослых, но и детей). Средний показатель редукции общей частоты приступов был статистически значимо выше в группе руфинамида – 32,7 % против 11,7 % в группе плацебо, $p = 0,0015$. Были получены достоверные различия по частоте приступов падений (тонических/атонических приступов) ($p < 0,0001$) в группе руфинамида (средняя редукция частоты – 42,5 %) по сравнению с группой плацебо (увеличение частоты на 1,4 %). В группе руфинамида отмечены значительное уменьшение тяжести приступов (по оценке родителей пациентов по шкале глобального клинического впечатления) – 53,4 % по сравнению с 30,6 % в группе плацебо ($p = 0,0041$), более высокая доля респондеров (пациентов с клиническим улучшением, т.е. с уменьшением частоты приступов более чем на 50 %) в отношении как частоты всех приступов (31,1 % по сравнению с 10,9 % в группе плацебо; $p = 0,0045$), так и приступов падений (42,5 % по сравнению с 16,7 % в группе плацебо; $p = 0,002$). В отношении других типов приступов в группе руфинамида получена статистически достоверно большая редукция абсансов, в том числе атипичных абсансов (50,6 % по сравнению с 29,8 % в группе плацебо; $p = 0,0222$), а также атонических приступов (44,8 % по сравнению с 21 % в группе плацебо; $p = 0,0125$). Ремиссия приступов падений достигнута у 4,1 % пациентов, принимавших руфинамид, по сравнению с 3,3 % при приеме плацебо (статистически незначимо) [17].

124 пациента (в возрасте от 4 до 37 лет), ранее участвовавшие в исследовании T. Glauser и соавт. (2008) и завершившие 12-недельную фазу двойного слепого исследования, в дальнейшем приняли участие в открытом исследовании длительной терапии ($n = 124$);

средняя продолжительность приема руфинамида в этом исследовании составила 432 дня, препарат применялся в дозе 25–60 мг/кг/сут, в комбинации с 1–3 другими АЭП [23]. Благоприятные параметры эффективности и переносимости сохранялись при длительной терапии; в последние 12 мес исследования у 41 и 47,9 % пациентов отмечено уменьшение не менее чем на 50 % частоты всех приступов и тонических/атонических приступов соответственно. В целом снижение частоты эпилептических приступов более чем на 50 % было зарегистрировано у 45,1 % пациентов, получавших руфинамид. Наиболее распространенным побочным эффектом (ПЭ) была тошнота (30,6 %) [23, 24].

R. McMurray и P. Striano (2016) представили результаты post-hoc-анализа подгруппы взрослых пациентов с СЛГ ($n = 31$), участвовавших в исследовании III фазы T. Glauser и соавт. (2008). Полученные результаты продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость руфинамида у взрослых: среднее изменение частоты приступов по сравнению с исходной составило –31,5 % для руфинамида по сравнению с +22,1 % для плацебо ($p = 0,008$) в отношении приступов всех типов и –54,9 % по сравнению с +21,7 % ($p = 0,002$) для приступов падений. Доля респондеров составила 33,3 % для руфинамида по сравнению с 0 % для плацебо ($p = 0,066$) в отношении приступов всех типов и 57,1 % по сравнению с 10 % ($p = 0,020$) в отношении приступов падений. Также отмечена хорошая переносимость руфинамида у взрослых: большинство ПЭ были легко или умеренно выражены [27].

В дальнейшем эффективность и хорошая переносимость руфинамида была продемонстрирована в многочисленных открытых исследованиях, систематических обзорах и метаанализах [12–15, 19, 21, 25, 34, 35, 38, 40, 45].

В рандомизированном клиническом исследовании Y. Ohtsuka и соавт. (2014), включавшем 59 пациентов с СЛГ от 4 до 30 лет (из них 29 получали руфинамид и 30 – плацебо), средняя редукция частоты приступов всех типов составила –32,9 и –3,1 % при приеме руфинамида и плацебо соответственно ($p < 0,001$). А в опубликованном Y. Ohtsuka и соавт. (2016) исследовании длительной дополнительной терапии руфинамидом в Японии в рамках открытого продолженного исследования с предшествующим 12-недельным многоцентровым плацебоконтролируемым рандомизированным исследованием средняя доля изменения частоты тонических и атонических приступов по сравнению с исходным уровнем (перед началом двойного слепого исследования) в данной группе пациентов ($n = 41$) составила –39,3 % (12 нед), –40,6 % (24 нед), –46,8 % (32 нед), –47,6 % (40 нед) и –36,1 % (52 нед терапии) [34, 35].

Исследование H.A. Wieg и соавт. (2011) включало 138 детей с СЛГ. Средний показатель уменьшения общей частоты приступов составил 32,7 % в группе руфи-

намида и 11,7 % в группе плацебо ($p = 0,0015$) и сохранился в продолженной фазе исследования [45].

По данным G. Coppola и соавт. (2014), на момент написания статьи эффективность и безопасность руфинамида у детей оценивалась примерно у 600 пациентов в педиатрической практике. Средний показатель терапевтического эффекта руфинамида при СЛГ с резистентными приступами у детей составил 38 % (в исследованиях, включенных в обзор), при этом ремиссия была достигнута у 2,4 % пациентов. Авторы отмечают низкий риск в отношении аггравации приступов [15].

М. Nikanorova и соавт. (2017) изучали эффективность и переносимость длительной терапии руфинамидом в качестве дополнительного препарата у пациентов с СЛГ в клинической практике. В IV фазе неинтервенционного многоцентрового регистрационного исследования приняли участие 111 пациентов из 64 центров 8 европейских стран. Среди них была выделена группа пациентов, получавших руфинамид ($n = 64$), и группа «другие АЭП», которую составил 21 пациент, никогда не получавший руфинамид. Средний возраст – 16,1 года (группа руфинамида) и 15 лет (группа «другие АЭП»). Средняя продолжительность наблюдения была более 2 лет (период наблюдения от 1,3 до 46,4 мес). Связанные с лечением АЭП ПЭ регистрировались у 40,6 % (группа руфинамида) и у 33,3 % (группа «другие АЭП») пациентов и привели к отмене терапии у 7,8 и 4,8 % пациентов соответственно. Наиболее частыми ПЭ, связанными с приемом руфинамида (≥ 5 % пациентов), были сонливость (7,8 %) и снижение аппетита (6,3 %). Через 12 мес лечения доля пациентов с уменьшением частоты всех типов приступов (значимое улучшение или очень значимое улучшение) составила 28,6 % (12/42) в группе руфинамида и 14,3 % (2/14) в группе пациентов, принимающих другие АЭП [33].

В 2021 г. были опубликованы результаты систематического обзора и метаанализа 10 исследований с участием 557 пациентов с СЛГ [40]; среди них было 5 плацебоконтролируемых исследований, включавших 265 пациентов в группе руфинамида и 203 пациентов в группе плацебо. Снижение средней частоты всех приступов в течение 28 дней во время двойной слепой фазы при лечении руфинамидом составило 29,32 % (в группе плацебо – 8,3 %) ($p < 0,00001$). Руфинамид был также статистически значимо более эффективен, чем плацебо, и в отношении снижения частоты отдельных видов приступов (тонико-клонических, атипичных абсансов, атонических, фокальных и миоклонических) ($p < 0,00001$). Показатель снижения частоты всех типов приступов и отдельно приступов падений был выше в группе руфинамида по сравнению с плацебо (31,5 % против 22,1 %, $p = 0,002$ и 54,9 % против 21,7 %, $p = 0,066$ соответственно). Доля пациентов

с уменьшением частоты приступов не менее чем на 50 % для всех типов приступов и отдельно для приступов падений также была значимо выше в группе руфинамида по сравнению с плацебо (33,3 % против 0 %, $p = 0,066$; 57,1 % против 10,0 %, $p = 0,02$ соответственно). У 2 пациентов в группе руфинамида достигнута полная ремиссия приступов падений.

Побочные эффекты отмечались у 60,2 % больных в группе руфинамида, при этом отмена терапии потребовалась только в 9,6 % случаев. Большинство ПЭ носили легкий характер, наиболее распространенными из них были рвота и сонливость. Доля поведенческих и психиатрических ПЭ в группе руфинамида не превышала этот показатель в группе плацебо ($p = 0,68$). Не было выявлено клинически значимых взаимодействий с другими АЭП.

Таким образом, результаты метаанализа и систематического обзора объективно подтвердили данные об эффективности и хорошей переносимости руфинамида в лечении СЛГ, полученные в многочисленных исследованиях на протяжении многолетнего периода применения препарата [40].

Последний обновленный кокрановский обзор по лечению СЛГ был опубликован в 2021 г. [12]. Он включал 11 исследований (1277 пациентов, в том числе детей, подростков и взрослых). Получены данные о статистически значимом снижении частоты приступов при добавлении к терапии руфинамида и ламотриджина и низкой вероятности отмены этих АЭП в связи с ПЭ по сравнению с приемом плацебо или лечением другим АЭП в дополнительной терапии. Другие АЭП показали в целом низкую или очень низкую вероятность уменьшения приступов при различной (от низкой до высокой) вероятности отмены АЭП в связи с побочными эффектами [12].

Таким образом, многочисленные исследования продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость руфинамида в лечении эпилептических приступов, ассоциированных с СЛГ.

Целью нашей работы был анализ эффективности и переносимости руфинамида в лечении СЛГ на основании длительного опыта применения препарата в нашем центре.

Материалы и методы

Проанализированы данные по применению руфинамида у больных эпилепсией старше 1 года, наблюдавшихся в Объединении медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки (Объединение медицинских учреждений им. Свт. Луки, включающее ИДНЭ и ИДВНЭ им. Свт. Луки) в период с 1 февраля 2015 г. по 1 октября 2023 г. и получавших руфинамид в качестве дополнительного препарата (в по-

литерапии). Все пациенты были консультированы эпилептологом наших центров не менее 2 раз за период наблюдения; в целом осмотры пациентов проводились каждые 3–6–12 мес. Период катамнестического наблюдения за пациентами составил от 4 мес до 8 лет.

Критерии включения. В анализ были включены пациенты в возрасте от 1 года с верифицированным диагнозом СЛГ генетической, структурной и неустановленной этиологии, регулярно посещавшие врача с проведением обследований, регулярно принимающие АЭП (в том числе руфинамид) и выполняющие рекомендации врача.

Критерии исключения: недостаток данных для установления диагноза эпилепсии; другие формы эпилепсии (кроме СЛГ); возраст младше 1 года; пациенты, не получающие руфинамид; нерегулярное посещение невролога с отсутствием достоверных данных о катамнезе; нерегулярный прием АЭП.

Под наблюдением находилось 64 пациента, получающих руфинамид (Иновелон®). Из них 44 пациента мужского пола, 20 пациентов женского пола. Возраст пациентов на момент назначения руфинамида составил от 1,5 до 26 лет (средний возраст – 7,78 года). Из них 44 ребенка в возрасте от 4 лет до 11 лет 11 мес, 16 подростков в возрасте от 12 лет до 17 лет 11 мес и 4 взрослых (старше 18 лет). Еще в 3 случаях руфинамид был назначен в детском или подростковом возрасте, однако в связи с эффективностью лечения и большой длительностью приема в рамках катамнестического наблюдения эти пациенты перешли в категорию взрослых, которая в итоге составила 7 пациентов.

Всем пациентам было проведено обследование, которое включало подробный сбор анамнестических данных, оценку неврологического статуса, краткое нейропсихологическое тестирование (оценка памяти, внимания, уровня развития когнитивных функций), продолженный видеоэлектроэнцефалографический мониторинг (ВЭМ) (энцефалограф-регистратор «Энцефалан-ЭЭГР-19/26» («Медиком МТД», Россия) основная модификация) в ИДНЭ/ИДВНЭ им. Свт. Луки (Москва). ВЭМ включал исследование в состоянии активного и пассивного бодрствования с применением тестов на определение уровня сознания, функциональных проб: гипервентиляции, ритмической фотостимуляции в диапазоне частот 3–40 Гц, пробы открывания–закрывания глаз, с включением ночного и/или дневного сна.

Методы нейровизуализации включали проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) (не менее 1,5 Т) во всех случаях и высокоразрешающей МРТ (ВР-МРТ 3 Т по эпилептологической программе) по показаниям (закрытый сверхвысокопольный томограф 3 T General Electric Discovery 750 W).

С целью выявления генетической этиологии заболевания у 32 пациентов проведены генетические анализы, включая тандемную масс-спектрометрию, для исключения наследственных нарушений метаболизма, расширенный хромосомный микроматричный анализ (для обнаружения хромосомных аномалий), панель генов «Наследственные эпилепсии» или полное секвенирование экзома (для выявления мутаций в генах), или наиболее полное исследование – полное секвенирование генома (анализы проводились в генетических лабораториях «Геномед», «Генетико», «Геноаналитика»).

Для исключения ПЭ терапии на фоне лечения проводили клинический анализ крови (с определением уровня тромбоцитов и формулы крови) и биохимический анализ крови (через 3 мес после начала лечения и далее в среднем каждые 6 мес), ультразвуковое исследование органов брюшной полости, консультацию педиатра; по показаниям назначалась консультация психиатра. При применении руфинамида в комбинированной терапии в сочетании с вальпроатом или препаратами карбамазепина проводилось определение концентрации вальпроевой кислоты или карбамазепина методом газо-жидкостной хроматографии. По показаниям определяли концентрацию ламотриджина, леветирацетама и топирамата у пациентов, получавших эти препараты. Так как руфинамид имеет линейную кинетику, концентрацию его в крови не определяли.

Этиология эпилепсии. Наши пациенты представляли разнородную группу по этиологии эпилепсии – в основе заболевания лежали различные этиологические факторы.

Структурная и структурно-генетическая этиология – 36 пациентов, из них:

- последствия перинатальной энцефалопатии (в результате гипоксически-ишемического и смешанного поражения центральной нервной системы в перинатальном периоде) – 13 пациентов; из них 1 – в сочетании с верифицированной генетической этиологией (мутация в гене *PING* в компаунд-гетерозиготном состоянии: синдром множественных врожденных аномалий–гипотонии–судорог);
- последствия острого нарушения мозгового кровообращения в детском возрасте (за исключением перинатального периода) – 3 пациента, в том числе последствия повторных эпизодов острого нарушения мозгового кровообращения на фоне гипертермии – 1 пациент (этиология неизвестна, предположительно генетическая, однако применение существующих в настоящее время генетических панелей, связанных с эпилепсией и митохондриальной патологией, не позволило выявить причину болезни);
- посттравматическая эпилепсия – 2 пациента;

- последствие герпетического менингоэнцефалита – 5 пациентов;
- пороки развития головного мозга – 13 пациентов, в том числе лиссэнцефалия – 1 пациент, фокальные кортикальные дисплазии 1-го типа – 3, полимикрогирия – 2, субэпендимальная гетеротопия – 2, синдром Миллера–Дикера – 1, синдром «двойной коры» – 2, пахигирия–полимикрогирия – 2 пациента (в том числе у 1 пациента предполагается роль мутации в гене *GRIN2D*).

Таким образом, к подгруппе структурно-генетических форм эпилепсии отнесены 2 пациента с последствиями перинатальной энцефалопатии в сочетании с мутацией в гене *PING* в компаунд-гетерозиготном состоянии (синдром множественных врожденных аномалий–гипотонии–судорог) и синдромом пахигирии–полимикрогирии с предполагаемой ролью мутации в гене *GRIN2D*.

Генетические и предположительно генетические формы эпилепсии (СЛГ генетической и предполагаемой генетической этиологии) – 28 пациентов, из них:

- с установленной генетической этиологией – 9 пациентов;
- хромосомопатия – 3 пациента, в том числе 1 пациент с частичной трисомией хромосомы 15 (синдром Клайнфельтера (XXY)) и 1 пациент с синдромом Дауна;
- мутация в гене *TBC1D24* (ассоциированная с ранней эпилептической энцефалопатией 16-го типа, тип наследования – аутосомно-рецессивный, OMIM: 615338) – 1 пациент;
- мутация в гене *CHD2* (ассоциированная с эпилептической энцефалопатией детского возраста, тип наследования – аутосомно-доминантный, OMIM: 615369) – 2 пациента;
- мутация в гене *NSD1*, синдром Сотоса – 1 пациент;
- понтоцеребеллярная гипоплазия 2А (гомозиготная мутация гена *TSEN54*) – 1 пациент;
- мутация гена *KCNJ11*, DEND-синдром (задержка развития, эпилепсия, диабет новорожденных) – 1 пациент;
- предполагаемая генетическая эпилепсия без молекулярно-генетического подтверждения – 19 пациентов (СЛГ неуточненной этиологии).

Форма эпилепсии и тип приступов. Диагноз СЛГ был установлен у 64 пациентов. Среди пациентов с СЛГ зарегистрировано 16 случаев трансформации из синдрома эпилептических инфантильных спазмов (25 % в общей группе). Однако эпилептические спазмы как тип приступов (одиночные и/или серийные) отмечались в клинической картине заболевания на каком-либо этапе у большинства пациентов (51 (79,7 %)). Тем не менее у 16 (25 %) пациентов эпилептические спазмы были первым типом приступов и отвечали крите-

риям синдрома эпилептических инфантильных спазмов. Начало заболевания с фебрильных приступов отмечено в 4 (6,25 %) случаях.

Доминирующими типами приступов, в связи с которыми назначался руфинамид, были тонические, в том числе тонические аксиальные приступы, которые являются обязательным критерием СЛГ (отмечались у всех пациентов (100 %)) и эпилептические спазмы (79,9 %). Среди приступов другого типа у наших пациентов наиболее часто встречались атипичные абсансы ($n = 14$ (21,9 %)), билатеральные судорожные приступы ($n = 38$ (59,3 %)), фокальные моторные и немоторные ($n = 20$ (31,2 %)), миоклонические приступы ($n = 10$ (15,6 %)), миотонические ($n = 14$ (21,9 %)). Приступы падений зарегистрированы у 45 (70,3 %) пациентов, в том числе тонические ($n = 35$ (54,7 %)), миотонические ($n = 14$ (21,9 %)).

В целом у всех пациентов в клинической картине заболевания сочетались приступы нескольких типов, и течение заболевания характеризовалось полиморфными приступами.

На момент назначения руфинамида у 31 (48,4 %) пациентов отмечалось 2 типа приступов, у 28 (43,8 %) – 3 типа приступов, у 5 (7,8 %) – 4 типа приступов.

Данные электроэнцефалограммы (ЭЭГ). Всем пациентам проводился ВЭМ с включением сна. Патологические нарушения на ЭЭГ были выявлены во всех случаях. Замедление основной активности фона – у 25 (39 %) пациентов, региональные эпилептиформные паттерны – в 21 (32,8 %) случаях, диффузная эпилептиформная активность острая–медленная волна с частотой 1,5–2,0 Гц – у 48 (75 %) пациентов, паттерн «вспышка–угнетение» – в 9 (14 %) случаях, персистенция гипсаритмии – в 8 (12,5 %) (во всех этих случаях – при диагностированной трансформации синдрома эпилептических инфантильных спазмов в СЛГ), мультирегиональная и диффузная эпилептиформная активность – у 51 (79,7 %) пациента; разряды генерализованной пароксизмальной быстроволновой активности – у 11 (17,2 %); паттерны эпилептических спазмов – у 21 (32,8 %). В большинстве случаев (45 (70,3 %)) отмечено нарастание индекса эпилептиформной активности во сне до высокого (феномен спайк-волновой активации во сне) – проявления эпилептической энцефалопатии. Во всех случаях у пациентов сочетались нарушения нескольких типов.

Данные нейровизуализации. При применении методов нейровизуализации (МРТ проводилась во всех случаях) пороки развития головного мозга диагностированы у 13 (20,3 %) пациентов, в том числе лиссэнцефалия – у 1 пациента, фокальные кортикальные дисплазии 1-го типа – у 3 пациентов, полимикрогирия – у 2, субэпендимальная гетеротопия – у 2, синдром Миллера–Дикера – у 1, синдром «двойной коры» –

у 2, пахиририя—полимикририя — у 2 пациентов. Фокальные кортикальные дисплазии 1-го типа выявлялись в 3 случаях исключительно при проведении ВР-МРТ по эпилептологической программе. Также встречались распространенные кистозно-глиозные изменения — в 9 (14 %) случаях, перивентрикулярная лейкомаляция — в 13 (18,8 %). Последствия острого нарушения мозгового кровообращения в детском возрасте (асимметричная вентрикуломегалия, выраженные односторонние атрофические изменения) отмечались у 3 пациентов, в том числе последствия повторных эпизодов острого нарушения мозгового кровообращения на фоне гипертермии — у 1 пациента. Билатеральные рубцово-атрофические изменения имели место у 5 (7,8 %) пациентов, мультикистозная трансформация — у 5 (7,8 %).

В 28 случаях структурных эпилептогенных изменений при проведении МРТ выявлено не было. Однако в большинстве случаев у пациентов с СЛГ генетической или неустановленной (предположительно генетической) этиологии отмечались неспецифические диффузные атрофические изменения (умеренное расширение субарахноидальных пространств конвексимальной поверхности головного мозга, умеренная вторичная вентрикуломегалия), истончение или гипотрофия мозолистого тела, расширение периваскулярных пространств.

Терапевтическая доза, режим титрации, сопутствующая терапия. Пациенты принимали руфинамид в диапазоне доз от 200 до 1600 мг/сут (в большинстве случаев от 400 до 1200 мг/сут) в зависимости от возраста и сопутствующей терапии. Начальная доза в большинстве случаев составила 200 мг/сут; у 5 пациентов с массой тела менее 30 кг начальная доза составила 200 мг/сут. Минимальная применяемая доза — 200–400 мг/сут; максимальная доза — 1600 мг/сут.

У детей с массой тела менее 30 кг, не получающих сопутствующую терапию вальпроатом, руфинамид назначался в терапевтической дозе от 200 до 800 мг/сут. У детей с массой тела менее 30 кг, получающих сопутствующую терапию вальпроатом, руфинамид титровался до терапевтической дозы от 200 до 600 мг/сут. У пациентов с массой тела более 30 кг, включая пациентов старше 18 лет, начальная доза составляла 400 мг/сут, терапевтическая доза у наших пациентов не превышала 1600 мг/сут.

Все пациенты получали руфинамид в политерапии в сочетании с другими АЭП, из них в сочетании с 1 АЭП — 26 (40,6 %) пациентов, в сочетании с 2 АЭП — 32 (50 %), в сочетании с 3 АЭП — 8 (12,5 %) пациентов.

Наиболее часто сопутствующими препаратами были препараты вальпроевой кислоты (их получали в сочетании с руфинамидом 37 пациентов), реже — топирамат (15 пациентов, из них 5 получали его также

в комбинации с вальпроатом), левитирацетам (12 пациентов), ламотриджин (10 пациентов), окскарбазепин (8 пациентов), клобазам (6 пациентов), вигабатрин (6 пациентов, у которых в клинической картине персистировали серийные эпилептические спазмы), перампанел — 4 пациента (из них 2 получали его также в комбинации с вальпроатом), сультиам — 4 пациента, этосуксимид — 2 пациента.

Следует учитывать, что в наш анализ были включены только пациенты с резистентными формами эпилепсии, ранее принимавшие множество доступных в настоящее время АЭП (как в монотерапии, так и в комбинации). У всех пациентов в прошлом зарегистрирована неэффективность не менее 2–3 различных АЭП в монотерапии или в комбинации, и в 15 (23,4 %) случаях ранее пациенты получали более 7–8 АЭП в различных комбинациях.

Результаты и обсуждение

Эффективность. В качестве критерия эффективности мы оценивали уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 % по сравнению с исходным уровнем (до начала приема руфинамида). Также мы рассчитывали долю (%) пациентов с полученным терапевтическим эффектом, у которых частота приступов уменьшалась более чем на 75 % и более чем на 90 %, а также отмечали пациентов, у которых была достигнута ремиссия, в том числе ремиссия 1 или нескольких типов приступов при продолжении приступов другого типа, пациентов, отметивших уменьшение тяжести и продолжительности приступов. Работа носила катанестический характер. Оценка эффективности проводилась не менее чем через 1–3 мес после введения руфинамида в полной дозе. В дальнейшем оценка эффективности проводилась в среднем каждые 3–6–12 мес. Представлен итоговый анализ эффективности за весь период катанестического наблюдения, который варьировал от 4 мес до 8 лет (см. таблицу).

Ремиссия всех типов приступов зарегистрирована у 17 (26,6 %) пациентов. Из них ремиссия более 1 года, но менее 3 лет (к настоящему времени) сохранялась у 7 пациентов; ремиссия более 3 лет — у 7 пациентов. В 3 случаях длительность достигнутой при введении руфинамида ремиссии составила менее 1 года: 1 пациент — руфинамид отменен через 3 мес в связи с возникновением аллергической реакции; 1 пациент — приступы возобновились через 4 мес после резкой отмены этосуксимида; 1 пациент (Г., 10 лет, фокальная кортикальная дисплазия 1-го типа правой лобной области) — приступы отсутствовали более 6 мес после введения руфинамида в сочетании с вигабатрином, но руфинамид был отменен в связи с развитием психоза (синдрома насильственной нормализации Ландольта).

Эффективность дополнительной терапии руфинамидом у наблюдаемых нами пациентов ($n = 64$)
 Efficacy of adjunctive therapy with rufinamide in the study cohort ($n = 64$)

Показатель Parameter	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Ремиссия приступов Remission seizures	17 (26,6)
Уменьшение частоты приступов более чем на 50 % More than 50 % reduction of seizure frequency	28 (43,8)
Уменьшение частоты приступов менее чем на 50 % Less than 50 % reduction of seizure frequency	8 (12,5)
Без эффекта No effect	10 (15,6)
Ухудшение (аггравация) Worsening (aggravation)	1 (1,56)

Уменьшение частоты приступов более чем на 50 % зарегистрировано у 28 (43,8 %) пациентов, из них у 13 пациентов частота приступов снизилась более чем на 75–90 % и отмечалась ремиссия одного из нескольких типов приступов. Пациентов с достигнутым терапевтическим эффектом (редукция приступов более чем на 50 %, $n = 28$) можно разделить на несколько категорий по выраженности достигнутого терапевтического эффекта: редукция более 50 %, но менее 75 % – 20 пациентов; редукция приступов более 75 %, но менее 90 % – 5 пациентов; редукция всех типов приступов более 90 % – 3 пациента. Ремиссия приступов одного типа при значительном урежении приступов других типов (при сочетании у пациента приступов нескольких типов) наблюдалась у 4 пациентов (при этом в обоих случаях отмечено значительное урежение приступов другого типа). Отмечалась ремиссия наиболее тяжелых приступов, вызывающих падение пациента, при сохранении менее тяжелых приступов, в меньшей степени снижающих качество жизни. В 1 случае отмечена ремиссия билатеральных судорожных приступов при сохранении фокальных моторных приступов. В 1 случае отмечена ремиссия гемиклонических и асимметричных тонических приступов при сохранении фокальных приступов с остановкой активности и автоматизмами (не приводящими к падению пациента). Еще у 1 пациента отмечено купирование гипермоторных приступов на фоне приема дозы 300 мг, гемиклонические приступы сократились до 1 раза в неделю (более чем на 90 %). В 1 случае отмечено купирование тонических аксиальных приступов при сохранении, но выраженном урежении фокальных моторных приступов. Доминирующим типом приступов, в связи с которыми назначался руфинамид, были тонические эпилептические приступы.

В 5 случаях эффект был временным (от 3 мес до 2 лет), и в дальнейшем руфинамид был отменен в связи с утратой временного эффекта.

В 1 случае получены данные об эффективности в течение 6 мес, но нет данных о приеме препарата в настоящее время.

В целом терапевтический эффект (редукция частоты приступов не менее чем на 50 %) достигнут у 45 (70,3 %) пациентов из 64.

Уменьшение частоты приступов менее чем на 50 % отмечено у 8 (12,5 %) пациентов, из них в 2 случаях приступы стали короче и легче без существенного урежения их частоты; в 2 случаях получены данные о незначительной эффективности в течение 6 мес, но нет данных о приеме препарата в настоящее время.

У 10 (15,6 %) пациентов терапия руфинамидом была неэффективна. В 1 (1,56 %) случае при введении руфинамида отмечена аггравация (повышение частоты билатеральных судорожных приступов).

Таким образом, в целом эффект от лечения руфинамидом разной степени выраженности был получен у 53 (82,8 %) пациентов из 64.

Важно отметить, что руфинамид применялся у 9 наших пациентов с генетическими формами эпилепсии (с доказанной генетической этиологией в 7 случаях). Из них руфинамид был эффективен (вызывал уменьшение частоты и тяжести приступов не менее чем на 50 %) в 5 случаях.

Приводим клинический пример пациента с генетической этиологией СЛГ и высоким эффектом руфинамида.

Клинический случай 1

Пациент Е., 8 лет (2014 г.р.), наблюдается в ИДНЭ им Свт. Луки с диагнозом СЛГ генетической этиологии,

обусловленного мутацией в гене *CHD2 de novo* (энцефалопатия развития и эпилептическая энцефалопатия, тип 94) (G40.4).

Приступы: билатеральные тонические, атипичные абсансы, миоклонические, возможно миотонические. Дебют приступов в 4,5 года.

Наследственный анамнез: у троюродной бабушки по материнской линии в детстве отмечались приступы с падением и потерей сознания.

Перинатальный анамнез: ребенок от 1-й беременности, в последнем триместре отмечалось снижение плацентарного кровотока, роды в срок, экстренное кесарево сечение (слабость родовой деятельности), масса тела 2700 г, оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов, сразу после родов был переведен в реанимацию (аспирационная пневмония, гипоксия), на искусственной вентиляции не был, выписан через 1 мес.

Раннее развитие по возрасту. Начало самостоятельной ходьбы в 1 год 2 мес. Первые слова произнес в 1 год. Далее отмечалось плохое понимание речи (в возрасте 1,5–2,0 года), до 3 лет говорил единичные слова. После 3 лет — фразовая речь, улучшение развития.

Перед дебютом приступов развитие ориентировочно соответствовало возрасту.

Дебют приступов в 4,5 года, в детском саду во время дневного сна, при засыпании: крик — подъем и напряжение рук, далее вялость и сонливость.

Через 9 мес появились приступы в виде «кивков» в утренние часы: одиночные, затем серийные. В дальнейшем присоединились приступы в виде остановки активности (атипичные абсансы) на несколько секунд, приступы в виде короткого подгибания ног (иногда с падением) и тонические приступы во сне (билатеральные или с преобладанием одной стороны, с чередованием преобладающей стороны). Отмечались ежедневные многократные приступы. После появления приступов ребенок утратил многие ранее приобретенные навыки, с дальнейшим частичным восстановлением и задержкой развития.

Неврологический статус: умеренная мышечная гипотония. Сухожильные рефлексы живые, без четкой разницы сторон. Координация четкая, хуже использует правую руку. Эпизодически стереотипии. Речь — короткие фразы. Выполняет простые инструкции, контактен, внимание рассеянно. В целом когнитивные нарушения.

Анализ данных ВЭМ: основная активность фона сохранна. В бодрствовании — эпилептиформная активность острая—медленная волна, преимущественно по правым задневисочно-затылочным отведениям, невысоким индексом. Во сне индекс эпилептиформной активности нарастает. Отмечается реверсия фазы по электроду P4, также независимо по электроду P3. Во сне — частые короткие диффузные полипик-волновые разряды с отчетливым бифронтальным преобладанием, чередующиеся с пробегами LAFA (также диффузными). Индекс эпилептиформной активности во сне высокий.

По данным последнего ВЭМ (октябрь 2021 г.) регистрируются частые разряды диффузной пароксизмальной быстроволновой активности (GPFA).

Зарегистрирован короткий тонический приступ с преимущественным вовлечением левых конечностей с возможным началом с правых задних отведений (март 2021 г.).

Стандартная ВР-МРТ (Российская детская клиническая больница, ноябрь 2020 г.): диффузное расширение субарахноидальных пространств конвекситальной поверхности коры головного мозга. Легкая венгеруломегалия. Гипоплазия червя мозжечка. Структурных эпилептогенных нарушений не выявлено.

Генетические исследования: полное секвенирование экзома («Генетико») выявило гетерозиготную мутацию в гене *CHD2* (OMIM: 615369), ассоциированную с энцефалопатией развития и эпилептической энцефалопатией 94-го типа. При исследовании по Сэнгеру мутация у обоих родителей отсутствует — мутация *de novo*.

Начало лечения с вальпроата в монотерапии — без эффекта, вальпроат + топирамат — небольшое уменьшение тяжести приступов, + этосуксимид — прекращение приступов «замирания» и «кивков». При введении руфинамида в дозе 800 мг/сут (400 мг 2 раза в день) в комбинированной терапии (в сочетании с вальпроатом в дозе 750 мг/сут и этосуксимидом в дозе 750 мг/сут) отмечен выраженный положительный эффект в течение 6 мес в виде практически полного прекращения всех типов приступов. В дальнейшем приступы возобновились, однако их частота снизилась более чем на 50 % по сравнению с исходной.

В настоящее время приступы в дневное время отсутствуют. Сохраняются тонические приступы во сне: билатеральные тонические, иногда со звуковым компонентом (булькающие звуки), с частотой несколько раз в неделю. Терапию переносит хорошо, ПЭ не отмечаются.

Наши данные согласуются с данными по эффективности руфинамида, ранее полученными в зарубежных исследованиях, однако отличаются более высоким показателем ремиссии приступов.

В нашем анализе терапевтический эффект (редукция частоты приступов не менее чем на 50 %) был достигнут у 45 (70,3 %) пациентов из 64, при этом ремиссия (кратковременная или длительная) зарегистрирована у 17 (26,6 %) пациентов, а снижение частоты приступов более чем на 50 %, включая случаи ремиссии некоторых типов приступов при сохранении других, — у 28 (43,8 %).

Близкие данные по эффективности были получены и в дальнейших открытых и ретроспективных исследованиях руфинамида, а также по данным обзоров литературы и метаанализов современных исследований.

В том числе в открытом продолженном исследовании длительной терапии руфинамидом ($n = 124$) [23] (средняя продолжительность приема руфинамида в этот исследования составила 432 дня) снижение частоты приступов на 50 % и более было отмечено у 45,1 % пациентов. В исследовании G. Coppola и соавт. (2010, Италия) с участием 43 пациентов 4–34 лет (20 пациентов с криптогенным СЛГ, 23 – с симптоматическим СЛГ) снижение частоты приступов более чем на 50 % было достигнуто у 60 % пациентов; эффективность лечения при СЛГ в среднем составила 38 % [16]. В ретроспективном исследовании E.H. Lee и соавт. (2013, Корея) с участием 23 пациентов с СЛГ (в возрасте 4–22 лет) у 43,5 % пациентов достигнуто снижение частоты приступов на 50 % и более [26]. Эффективность руфинамида, по данным обзора G. Coppola и соавт. (2014, Италия), включавшего данные литературы о 600 пациентах детского возраста, составила в среднем 38 % [15]. В исследовании длительной терапии руфинамидом доля пациентов с уменьшением частоты всех типов приступов (значимое или очень значимое улучшение) составила 28,6 % (12/42) в группе руфинамида [33]. А по данным систематического обзора и метаанализа 10 исследований с участием 557 пациентов, доля больных с уменьшением частоты приступов не менее чем на 50 % для всех типов приступов и отдельно для приступов падений также была значимо выше в группе руфинамида по сравнению с плацебо и составляла 33,3 % против 0 %, $p = 0,066$; 57,1 % против 10,0 %, $p = 0,02$ соответственно [40].

Применение руфинамида у взрослых пациентов с СЛГ. В нашем анализе руфинамид был впервые назначен во взрослом возрасте у 4 пациентов, и еще в 3 случаях препарат был назначен в подростковом возрасте, однако в связи с эффективностью лечения и большой длительностью приема в рамках катамнестического наблюдения эти пациенты перешли в категорию взрослых. Из них ремиссия приступов была достигнута в 2 случаях (продолжительность лечения составляет к настоящему времени более 3 и 4 лет соответственно); снижение частоты приступов более чем на 50 % было достигнуто в 3 случаях (в одном из них частота приступов снизилась более чем на 75 %). Эти пациенты в настоящее время продолжают принимать руфинамид более 1, 3 и 8 лет соответственно. В 2 случаях эффекта на лечении руфинамидом не отмечено и препарат был отменен; длительность лечения составила менее 6 мес. Таким образом, в 5 случаях из 7 руфинамид был высокоэффективен (71,4 %). Ни в одном из этих случаев у взрослых пациентов не было отмечено ПЭ руфинамида. В настоящее время 5 из 7 взрослых пациентов продолжают принимать руфинамид. Показатель удержания на терапии руфинамидом более 1 года составляет 5 (71,4 %) из 7; при этом 3 пациента

принимают руфинамид более 3 лет и 1 пациент – более 6 лет.

Представляем историю болезни взрослого пациента с хорошим эффектом руфинамида.

Клинический случай 2

Пациентка К., 19 лет (2004 г.р.), наблюдается в ИДНЭ им Свт. Луки с диагнозом СЛГ структурной этиологии (синдром «двойной коры») (G40.2). Этиология: порок развития головного мозга – синдром «двойной коры».

Приступы: эпилептические спазмы; тонические аксиальные, тонико-вибраторные, билатеральные тонико-клонические, атипичные абсансы.

Наследственный анамнез не отягощен. Перинатальный анамнез: ребенок от 2-й беременности: (1-я беременность – девочка, 1997 г.р., здорова); во время беременности по данным ультразвукового исследования диагностировали увеличение желудочков мозга на сроке 6 мес гестации. Роды 2-е, срочные, физиологические, в лицевом предлежании, масса тела 4000 г, оценка по шкале Апгар – 8 баллов; состояние после родов нормальное.

Раннее развитие: с задержкой, которая стала заметной с первых месяцев жизни; начало самостоятельной ходьбы в 2,5 года; первые слова появились после года жизни, короткие фразы – с 1,5 года.

Анамнез заболевания: в возрасте 6 мес в связи с задержкой развития проведен курс инъекций актовегина. После 8-го укола отмечен дебют эпилептических приступов – серийные эпилептические спазмы: днем в бодрствовании – кивок, сгибание и приведение рук и ног, серия в течение 1–2 мин, 3 серии в сутки; после приступа – сон.

В течение нескольких дней приступы были купированы в стационаре. Назначен вальпроат, однако родители отказались от лечения. Со слов родителей, приступы отсутствовали до 4,5 года без лечения.

В 4,5 года в детском саду во время дневного сна возник эпизод с внезапной рвотой и снижением уровня сознания; через неделю повторился аналогичный приступ, также во время дневного сна.

На ЭЭГ выявлена эпилептическая активность; назначен вальпроат; в течение 5 мес видимые приступы отсутствовали на фоне приема вальпроата.

В 5 лет возник приступ утром после пробуждения: начало в сознании, «хотела встать, но не смогла», напряжение рук и туловища, говорить не могла, кивок, напряжение рук, моргание глаз, далее вытягивание рук и ног, крик, сознание нарушено. Длительность около 10 мин. Приступ был купирован диазепамом. В больнице на следующее утро возникла серия эпилептических спазмов (кивок, приподнимание и сгибание рук).

С этого времени приступы возникали ежедневно при пробуждении (после дневного и ночного сна), чаще серийно.

Получала вальпроат в сочетании с ламотриджином — с временным улучшением (в течение 3 мес), далее отмечено возобновление ежедневных приступов.

В возрасте 6 лет получала клоназепам в сочетании с вальпроатом и леветирацетамом — отмечались побочные эффекты (выраженная сонливость, заторможенность), сохранились ежедневные серийные эпилептические спазмы (кивки — серийные или одиночные; кивки + сведение или разведение рук). Также присоединились приступы падения, как от удара под колени, а также билатеральные судорожные (тонико-клонические приступы).

Развивалась с задержкой, медленно приобретала новые навыки, утраты навыков не отмечалось.

Впервые консультирована в ИДНЭ в июле 2012 г. в возрасте 7 лет 10 мес.

В неврологическом статусе: выраженная задержка психоречевого развития; говорит короткими фразами.

По данным ВЭМ: постоянная продолженная активность в виде медленных комплексов острая—медленная волна с бифронтальным преобладанием и нарастанием во сне.

Получала вальпроат хроно в дозе 900 мг/сут (концентрация вальпроевой кислоты — 105 мкг/мл до приема), леветирацетам 750 мг/сут.

Рекомендованы отмена леветирацетама и одновременное введение вигабатрина в дозе 750 мг 2 раза в сутки (1500 мг/сут). По месту жительства при введении вигабатрина был отменен вальпроат (в сочетании с леветирацетамом), что привело к учащению приступов и проявлениям агрессии. В 2013 г. после консультации в Израиле был введен сультиам в дозе 300 мг/сут в сочетании с вигабатрином — появились страхи и нарушение сна. Доза сультиама была снижена.

В июле 2014 г. в возрасте 9 лет 10 мес проведен консилиум с участием доктора медицины Х. Хольтхаузена (Германия).

По данным МРТ (декабрь 2011 г., ЛДЦ-МИБС, Санкт-Петербург; консультация снимков доктором Хольтхаузеном) диагностирован синдром «двойной коры».

По данным ВЭМ (июнь 2014 г.) в бодрствовании — разряды региональной и диффузной эпилептиформной активности с преобладанием по левым передним отведениям с распространением бифронтально. Во сне — постоянная продолженная диффузная эпилептиформная активность с преобладанием в левых затылочно-височных отведениях.

Получала вигабатрин 1000 мг/сут в сочетании с сультиамом 50 мг на ночь.

Рекомендованы отмена сультиама и введение этосуксимида в комбинации с вигабатрином в дозе 250 мг утром и 250 мг вечером (500 мг/сут). При недостаточной эффективности рассмотреть вопрос о введении руфинамида.

В апреле 2017 г. в возрасте 12 лет проведен повторный консилиум с участием доктора медицины Х. Хольтхаузена (Германия).

Сохранились практически ежедневные эпилептические приступы; преобладали билатеральные тонические приступы, ассоциированные со сном.

По данным ВЭМ (апрель 2017 г.) в бодрствовании основная активность фона сохранна. Во сне — постоянная продолженная диффузная эпилептиформная активность с преобладанием в правых лобно-височных и лобно-центральных отведениях.

Получала вигабатрин 1000 мг/сут и этосуксимид 500 мг/сут.

Рекомендовано введение руфинамида (Иновелон®), стартовая доза — 200 мг 2 раза в день; в дальнейшем проводилась титрация дозы с ее увеличением каждые 2–3 дня до 600 мг 2 раза в день (1200 мг/сут).

На фоне введения руфинамида отмечено значительное уменьшение частоты и тяжести приступов более чем на 75 %. Приступы не ежедневные, сохраняются одиночные и короткие серии эпилептических спазмов, а также приступы в виде «замирания» (возможно, атипичные абсансы). Отмечено улучшение сна и поведения. Этосуксимид был постепенно отменен с февраля 2019 г., вигабатрин заменен на вальпроат хроно в дозе 600 мг/сут. Принимает руфинамид с мая 2017 г. по настоящее время (более 6 лет). Терапию переносит хорошо.

В феврале 2021 г. проведено генетическое исследование — полное секвенирование экзома (на редкие генетические заболевания, материал — соскоб слизистой оболочки щеки). Выявлена гетерозиготная мутация в гене *CHD2*, ассоциированная с эпилептической энцефалопатией детского возраста (OMIM: 618929), тип наследования — аутосомно-доминантный. Судя по клинической картине, данная мутация может быть причиной заболевания пациентки. Рекомендована валидизация выявленной мутации по Сэнгеру (исследование крови пациентки и обоих родителей на выявленную мутацию).

Таким образом, представленный случай демонстрирует хорошую переносимость, длительный и стойкий эффект руфинамида у пациентки, достигшей взрослого возраста. В основе эпилепсии — редкий порок развития (синдром «двойной коры»), вероятно, обусловленный генетически (мутация в гене *CHD2*). До введения руфинамида пациентка без эффекта получала 6 различных АЭП в разных комбинациях. При приеме руфинамида отмечено снижение частоты приступов более чем на 75 %, включая тяжелые тонические приступы падения, вызывающие травматизацию.

Данные о результатах применения руфинамида у взрослых немногочисленны, так как в большинстве исследований группа взрослых не выделяется отдельно [27, 29, 31, 37, 39].

Как уже говорилось выше, R. McMurray и P. Striano (2016) представили результаты post-hoc-анализа подгруппы взрослых (в возрасте 18–37 лет) пациентов

с СЛГ ($n = 31$), участвовавших в исследовании III фазы T. Glauser и соавт. (2008). Пациенты получали руфинамид ($n = 21$) или плацебо ($n = 10$), медиана дозы составила 2400 мг/сут, доза варьировала в пределах 200–3200 мг/сут. Среднее изменение частоты приступов по сравнению с исходной составило 31,5 % для руфинамида по сравнению с +22,1 % для плацебо ($p = 0,008$) в отношении приступов всех типов и –54,9 % по сравнению с +21,7 % ($p = 0,002$) для приступов падений. Доля респондеров составила 33,3 % для руфинамида по сравнению с 0 % для плацебо ($p = 0,066$) в отношении приступов всех типов и 57,1 % по сравнению с 10 % ($p = 0,020$) в отношении приступов падений. Ни один из пациентов не достиг ремиссии всех типов приступов, однако 2 (9,5 %) пациента, получавшие руфинамид, достигли ремиссии приступов падений. ПЭ в целом отмечены у 71,4 % пациентов, получавших руфинамид, и у 60 % пациентов, получавших плацебо; наиболее распространенными ПЭ были сонливость (33,3 % по сравнению с 20 %) и рвота (19 % по сравнению с 0 %). Большинство ПЭ были легко или умеренно выражены [27]. Только у 3 пациентов ПЭ были расценены как выраженные (сонливость; сонливость и агрессия; запор); серьезных ПЭ не отмечено ни в одном из случаев; терапия руфинамидом не ассоциировалась с клинически значимыми изменениями жизненно важных функций, данных физикального исследования, электрокардиографии и лабораторных тестов. Таким образом, исследование продемонстрировало эффективность и хорошую переносимость руфинамида у взрослых пациентов с СЛГ [27]. По мнению авторов, руфинамид может быть препаратом выбора в дополнительной терапии СЛГ при преобладании в клинической картине приступов падений, в том числе и у взрослых пациентов.

При лечении взрослых как показатели эффективности, так и проблемы безопасности могут иметь отличия по сравнению с популяцией детей. Интересно, что такие ПЭ, как укорочение интервала QT на электрокардиограмме без развития аритмии и значимое снижение массы тела, ставшее причиной отмены препарата, к настоящему времени зарегистрированы только в исследованиях взрослых пациентов [27, 31, 39].

В одноцентровом исследовании, проведенном в Германии и включавшем 19 взрослых пациентов (из них 12 мужчин; средний возраст – 41 ± 12 лет), получавших дополнительную терапию руфинамидом (у 9 из них диагностирован СЛГ), во всех случаях отмечено значительное укорочение интервала QT на электрокардиограмме. Однако на протяжении периода катамнестического наблюдения ($3,04 \pm 1,09$ года) у этих пациентов не возникло симптомов аритмии и других ассоциированных ПЭ [39].

В другом исследовании взрослых пациентов, включавшем 31 пациента с СЛГ, не отмечено изменений

интервала QT или других параметров электрокардиограммы [27].

Переносимость терапии. Для оценки переносимости терапии мы изучали частоту встречаемости ПЭ у наших пациентов, их тяжесть, а также долю (%) пациентов, у которых препарат был отменен в связи с ПЭ терапии.

В большинстве случаев отмечена хорошая переносимость руфинамида. Всего ПЭ зарегистрированы в 10 (15,6 %) случаях. Только в 2 (3,1 %) случаях руфинамид был отменен непосредственно из-за ПЭ (причиной отмены в этих случаях стали аллергическая реакция и психоз). Еще в 3 случаях причиной отмены препарата стало сочетание ПЭ и неэффективности в отношении приступов. В 1 случае отмечена аггравация билатеральных судорожных приступов, и руфинамид был отменен. В 1 (1,56 %) случае была отмечена кожная сыпь (препарат отменен в связи с развитием аллергической реакции), несмотря на отсутствие приступов. В 3 (4,7 %) случаях у детей отмечалась рвота (из них в 1 случае препарат был отменен в связи с отсутствием эффекта и сохранением рвоты).

В 3 (4,7 %) случаях на фоне ремиссии всех или нескольких типов приступов родители отмечали возбуждение ребенка, повышенную раздражительность, плаксивость и нарушение сна. В одном из этих случаев состояние ребенка улучшилось при снижении дозы с 800 до 600 мг/сут. Во всех этих случаях пациенты продолжают получать руфинамид до настоящего времени. У 1 (1,56 %) пациента отмечалась сонливость (в дальнейшем препарат отменен в связи с отсутствием эффекта). У 1 (1,56 %) пациента при введении руфинамида родители отметили транзиторное нарушение походки. В связи с высоким терапевтическим эффектом (редукция приступов более чем на 90 %) прием руфинамида был продолжен, и ходьба нормализовалась на фоне продолжения терапии.

Мы зарегистрировали 1 (1,56 %) случай развития выраженных психических нарушений в рамках синдрома насильственной нормализации, что привело к отмене препарата, несмотря на высокий терапевтический эффект и сохранение ремиссии приступов.

Полученные нами данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований, демонстрирующих хорошую переносимость руфинамида. К наиболее часто встречающимся ПЭ руфинамида относят усталость, снижение аппетита, поведенческие нарушения [22, 23]; сонливость, усталость, головокружение, диплопию, тошноту и атаксию (D.T. Hsieh и E.A. Thiele, 2012); сонливость, раздражительность, рвоту и потерю аппетита [30].

В первом плацебоконтролируемом рандомизированном клиническом исследовании III фазы руфинамида у 138 пациентов с СЛГ от 4 до 30 лет (12-недельный период лечения) [17] ПЭ были зарегистрированы

у 10 % пациентов, получавших руфинамид. Наиболее частые ПЭ включали головокружение, усталость, тошноту, рвоту, диплопию и сонливость. Наиболее часто наблюдались сонливость (24,3 % в группе руфинамида и 12,5 % в группе плацебо) и рвота (21,6 и 6,3 % соответственно). Со стороны поведенческой сферы как частый ПЭ была зарегистрирована только тревога ($\geq 1/10$). Принципиально важно, что ПЭ со стороны когнитивной сферы отмечено не было.

В исследованиях, посвященных оценке переносимости руфинамида у детей, получены благоприятные показатели переносимости. Например, по результатам метаанализа данных 7 клинических исследований, посвященных безопасности и переносимости руфинамида у детей с эпилепсией [44], наиболее частые ПЭ включали сонливость (17,0 % для руфинамида и 8 % для плацебо), рвоту (16,5 и 7,1 % соответственно). Психиатрических ПЭ, частота которых превышала бы 10 %, не зарегистрировано. Головокружение чаще выявлялось у подростков (12 % подростков по сравнению с 4,2 % детей младше 12 лет). Зарегистрировано 5 случаев синдрома гиперчувствительности, все они после отмены препарата претерпели обратное развитие. ПЭ, приведшие к отмене руфинамида, зарегистрированы у 7,1 % пациентов в двойных слепых исследованиях и у 12,55 % пациентов в двойных слепых исследованиях с последующей открытой фазой [43, 44].

В нашем анализе в 1 (1,56 %) случае отмечена кожная сыпь, и препарат был отменен в связи с развитием аллергической реакции, несмотря на отсутствие приступов. В других исследованиях также отмечены редкие случаи появления аллергической кожной сыпи при приеме руфинамида [20, 42]. В исследовании, включавшем 53 детей, получавших руфинамид, в 1 случае препарат был отменен в связи с развитием аллергической сыпи (появилась через 2 мес после введения руфинамида, исчезла через 5 дней после отмены) [23]. В исследовании G. Kluger и соавт. (2010) отмечена более высокая, по сравнению с плацебо, частота развития кожной сыпи при приеме руфинамида – 2,7 %. Случаи развития сыпи были отмечены также и в других исследованиях [34].

Влияние руфинамида на когнитивные функции детей с СЛГ и другими видами энцефалопатии развития и эпилептической. При лечении детей следует отдавать предпочтение препаратам, обладающим наименьшей системной токсичностью и не влияющим негативно на когнитивную сферу и поведение, с учетом факторов риска у каждого конкретного ребенка. Риск психических и поведенческих ПЭ выше при указании на существование данных нарушений в анамнезе пациента [41].

По данным отчета рабочей группы Международной противосудорожной лиги (International League Against Epilepsy, ILAE) о действии АЭП на когнитивные

функции и поведение детей [10], отсутствует доказанная информация о возможном влиянии руфинамида на когнитивные функции и поведение детей.

Влияние АЭП на когнитивные функции и поведение у детей [10]:

- негативные когнитивные эффекты у детей с эпилепсией: фенobarбитал, фенитоин, топирамат, зонисамид;
- негативные эффекты на поведение детей: фенobarбитал, вальпроат, габапентин, топирамат, леветирацетам и зонисамид;
- данные в отношении влияния АЭП на когнитивные функции и поведение противоречивы, не доказаны: этосуксимид, клобазам, вигабатрин, прегабалин, руфинамид, лакосамид;
- нейтральный эффект в отношении когнитивных функций: вальпроат, карбамазепин, габапентин и окскарбазепин. По данным современного систематического обзора Y.-A. Witt и Ch. Helmstaedter (2022), перампанел также имеет нейтральное влияние на когнитивные функции;
- нейтральный эффект на поведение: карбамазепин;
- положительные когнитивные эффекты: ламотриджин и леветирацетам;
- положительный эффект на поведение: ламотриджин.

В обзоре литературы, включавшем публикации за период с 2002 по 2016 г. и оценивающим влияние 10 новых АЭП на когнитивные функции у детей, руфинамид получил очень высокую оценку по параметрам переносимости и наравне с ламотриджином отнесен к препаратам с наилучшей переносимостью в отношении когнитивных и поведенческих функций [28]. A. Strzelczyk и S. Schubert-Bast (2022) представили обзор литературы по влиянию АЭП на когнитивные функции, поведение и сон у пациентов с энцефалопатией развития и эпилептической энцефалопатией. По данным авторов, леветирацетам, перампанел и бриварацетам (в меньшей степени) могут вызывать психические и поведенческие нарушения у пациентов этой категории, включая агрессивность и раздражительность. Топирамат и зонисамид (в меньшей степени) связаны с речевыми нарушениями, когнитивной заторможенностью, проблемами памяти и негативным влиянием на ряд аспектов когнитивных функций. Ламотриджин, а также леветирацетам и бриварацетам могут оказывать положительный эффект на когнитивные функции. Однако ламотриджин может вызывать нарушения сна, а перампанел, напротив, может улучшать сон. Риск

психических и поведенческих ПЭ выше при существовании данных нарушений в анамнезе пациента. В отличие от большинства других АЭП, включенных в обзор, негативного эффекта руфинамида на когнитивные функции, поведение и сон отмечено не было [41].

По мнению G. Sorroа и соавт. (2014), руфинамид, по-видимому, имеет более благоприятный профиль когнитивных ПЭ по сравнению с другими АЭП [15].

Встречающиеся чаще других ПЭ (сонливость, тошнота и рвота) обычно легко выражены и проходят самостоятельно; они чаще наблюдались в процессе титрации, чем при длительной терапии. Поэтому можно предполагать, что медленная титрация снижает риск и выраженность ПЭ [15]. Этому мнения придерживаются и другие авторы [31].

T. Resnick и соавт. (2011) подчеркивают, что в клинической практике при существующей возможности применения индивидуального подхода к лечению имеется тенденция к применению стратегии медленной титрации (в отличие от клинических исследований, характеризующихся более быстрым повышением дозы). Такая тактика не снижает эффективность руфинамида, но может улучшить переносимость терапии [36].

В нашем анализе применение руфинамида не ассоциировалось с неблагоприятным влиянием на когнитивные функции. В 3 (4,7 %) случаях на фоне ремиссии всех или нескольких типов приступов родители отмечали возбуждение ребенка и нарушение сна. В одном из этих случаев состояние ребенка улучшилось при снижении дозы с 800 до 600 мг/сут. Во всех этих случаях пациенты продолжают получать руфинамид до настоящего времени.

Мы зарегистрировали 1 случай развития выраженных психических нарушений в рамках синдрома насильственной нормализации, что привело к отмене препарата, несмотря на сохранение ремиссии приступов.

Клинический случай 3

Пациент Г., с диагнозом СЛГ структурной этиологии (G40.2). *Этиология: структурная — распространенная кортикальная дисплазия, предположительно Ia типа, правой гемисферы, преимущественно лобной доли.*

Приступы: тонические аксиальные, асимметричные тонические, атипичные абсансы, резистентные к лечению. Приступы отсутствовали более 6 мес после введения руфинамида в дозе 800 мг/сут (с одновременной отменой вальпроата) в сочетании с вигабатрином в дозе 3000 мг/сут.

Ранее пациент длительно получал вигабатрин в сочетании с вальпроатом в данной дозе с сохранением ежедневных тонических аксиальных приступов с серийным течением, приводящим к падению и травматизации. Однако прекращение приступов после введения руфинамида сопровождалось развитием психоза, с нашей точки зрения, как проявления феномена насильственной норма-

лизации (постоянный крик, отказ от общения, психомоторное возбуждение). В этот период пациент был госпитализирован в клинику Германии для планового обследования и проведения хирургического лечения эпилепсии (фокальная кортикальная резекция). В связи с прекращением приступов и развитием психоза в операции было отказано. Ранее у данного больного отмечалось абсолютно резистентное течение эпилепсии с сохранением ежедневных приступов на фоне приема различных комбинаций АЭП.

Синдром насильственной нормализации Ландольта всегда является показателем высокой эффективности лечения и может возникать при приеме любого АЭП, если препарат вызывает резкое улучшение течения эпилепсии (обычно ранее имевшей тяжелое течение с частыми приступами). Хотя синдром Ландольта чаще вызывают АЭП, обладающие пропсихотическим действием (которые могут вызывать проявления психоза в качестве ПЭ), такие как этосуксимид, топирамат, в литературе описаны случаи развития синдрома насильственной нормализации с проявлениями психоза даже на фоне приема АЭП с благоприятным влиянием на психическую сферу и поведение (таких как карбамазепин, вальпроат, ламотриджин) [7, 8]. При развитии синдрома насильственной нормализации пациент или его родители должны решить важный этический вопрос — что более непереносимо: частые тяжелые эпилептические приступы или психические нарушения. В описываемом случае при обратной замене руфинамида на вальпроат психическое состояние пациента нормализовалось, однако приступы возобновились и до настоящего времени продолжают ежедневно.

Причины отмены и показатель удержания на терапии руфинамидом. Только в 2 (3,1 %) случаях руфинамид был отменен непосредственно из-за ПЭ (причиной отмены в этих случаях стали аллергическая реакция и психоз). В остальных случаях причинами отмены были: в 3 случаях — сочетание ПЭ и неэффективности в отношении приступов; в 1 случае — аггравация приступов (билатеральных судорожных); в 10 случаях — первоначальное отсутствие эффекта; в 2 — утрата первоначального хорошего эффекта; в 3 — утрата первоначального среднего эффекта в сочетании с экономическими причинами; в 1 случае — экономические причины при хорошем терапевтическом эффекте.

В настоящее время 42 пациента принимают руфинамид более 1 года. При этом 9 пациентов получают руфинамид от 2 до 3 лет, 10 пациентов — от 3 до 5 лет, 5 пациентов — от 5 до 8 лет и 1 пациент — более 8 лет.

Продолжительность терапии руфинамидом у наших пациентов составляет: менее 6 мес — 6 пациентов, более 6 мес — 54 пациента (из них более 12 мес — 42 пациента).

У 4 пациентов отсутствуют данные о приеме руфинамида в настоящее время (однако есть данные о хо- рошем в 1 случае или среднем в 3 случаях первоначаль- ном эффекте препарата).

Показатель удержания на терапии длительностью более 1 года составляет 65,6 % (42 пациента из 64).

Выводы

Таким образом, данные нашего анализа продемон- стрировали эффективность и хорошую переносимость руфинамида в лечении эпилептических приступов, ассоциированных с СЛГ, и подтверждают многочи- сленные данные литературы. Однако в нашем анализе получен более высокий показатель ремиссии присту- пов, хотя мы включали в анализ преимущественно пациентов с резистентным течением эпилепсии, ранее принимавших множество доступных в настоящее вре- мя АЭП (как в монотерапии, так и в комбинации). Можно предполагать, что применение руфинамида на более ранних этапах лечения, до установленной фар-

макорезистентности, дало бы еще более высокие ре- зультаты.

Ремиссия всех типов приступов зарегистрирована у 17 (26,6 %) пациентов, уменьшение частоты присту- пов более чем на 50 % – у 28 (43,8 %). Из них у 13 па- циентов частота приступов снизилась более чем на 75–90 % и отмечалась ремиссия одного из несколь- ких типов приступов. В целом терапевтический эффект (редукция частоты приступов не менее чем на 50 %) был достигнут у 45 (70,3 %) пациентов из 64. В том числе отмечена эффективность и хорошая переноси- мость руфинамида в группе взрослых пациентов. Таким образом, в 5 (71,4 %) случаях из 7 руфинамид был вы- сокоэффективен. Ни в одном из этих случаев у взро- слых пациентов не было отмечено ПЭ руфинамида. В настоящее время 5 из 7 взрослых пациентов продол- жают принимать руфинамид. Показатель удержания на терапии руфинамидом более 1 года составляет 5 (71,4 %) из 7; при этом 3 пациента принимают руфи- намид более 3 лет и 1 пациент – более 6 лет.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белоусова Е.Д., Бурд С.Г., Ермоленко Н.А., Мухин К.Ю. Диагно- стика и возрастная эволюция синдрома Леннокса–Гасто. Веду- щие пациентов в разных возрастных периодах. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2022;14(3):276–93. DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.124
Belousova E.D., Burd S.G., Ermolenko N.A., Mukhin K.Yu. Diagnostics and age-related evolution of Lennox–Gastaut syndrome. Management in diverse patient age periods. *Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and paroxysmal conditions* 2022;14(3):276–93. (In Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.124
2. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы. Клини- ко-электроэнцефалографическая диагностика и терапия. В кн.: Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия (руководство для врачей). М.: Русский печатный двор, 2023. С. 146–323.
Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Epileptic syndromes. Clinical electroencephalographic diagnosis and therapy. In: *Epileptic syndromes. Diagnostics and therapy (Guide for doctors)*. Moscow: Russian Printing House, 2023. Pp. 146–323. (In Russ.)
3. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Руфинамид (Иновелон) в лечении синдрома Леннокса–Гасто (обзор литературы и описание слу- чая). Русский журнал детской неврологии 2015;10(4):47–54. DOI: 10.17650/2073-8803-2015-10-4-47-54
Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Rufinamide (Inovelon) in the treatment of Lennox–Gastaut syndrome (a review of literature and clinical case). *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology* 2015;10(4):47–54. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2015-10-4-47-54
4. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бобылова М.Ю. и др. Эффектив- ность и переносимость руфинамида в лечении эпилепсии (опыт Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки). Русский журнал детской неврологии 2018;13(2):7–19. DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-2-7-19
Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Bobylova M.Yu. et al. Efficacy and tolerability of rufinamide in the treatment of epilepsy (experience of the Svt. Luka’s Institute of Child Neurology and Epilepsy). *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology* 2018; 13(2):7–19. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-2-7-19
5. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Руфинамид (Иновелон) в лечении синдрома Леннокса–Гасто (обзор литературы). Русский журнал детской неврологии 2018;13(2):20–33. DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-2-20-33
Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Rufinamide (Inovelon) in the treatment of Lennox–Gastaut syndrome (a review of literature). *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology* 2018;13(2):20–33. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-2-20-33
6. Общая характеристика лекарственного препарата Иновелон® (руфинамид), таблетки, покрытые пленочной оболочкой. РУ ЛП-№(001228)-(РГ-РУ). Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза. Доступно по: <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/DrugRegistrationDetails.aspx>.
General characteristics of the drug Inovelon® (rufinamide), film-coated tablets. RU LP-No.(001228)-(RG-RU). Unified register of registered medicines of the Eurasian Economic Union. Available at: <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/DrugRegistrationDetails.aspx>. (In Russ.)
7. Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Побочные эффекты антиэпилепти- ческой терапии: общие закономерности развития и принципы профилактики. В кн.: Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. 5-е изд.-е. М.: Русский печат- ный двор, 2023. С. 540–596.
Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu. Side effects of antiepileptic therapy: general patterns of development and principles of prevention.

- In: Epileptic syndromes. Diagnostics and therapy. Guide for doctors. 5th edn. Moscow: Russian Printing House, 2023. Pp. 540–596. (In Russ.)
8. Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Побочные эффекты антиэпилептической терапии. М.: Гранат, 2016. 236 с. Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Side effects of antiepileptic medication. Moscow: Granat, 2016. 236 p. (In Russ.)
 9. Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии. Том I. Под ред. К.Ю. Мухина, Л.Ю. Глуховой, А.А. Холина. М.: Русский печатный двор, 2023. 912 с. Epilepsy. Atlas of electroclinical diagnostics and therapy. Vol. I. Eds.: K.Yu. Mukhin, L.Yu. Glukhova, A.A. Kholin. Moscow: Russian Printing House, 2023. 912 p. (In Russ.)
 10. Aldenkamp A., Besag F., Gobbi G. et al. Psychiatric and behavioural disorders in children with epilepsy (ILAE Task Force report): Adverse cognitive and behavioral effects of antiepileptic drugs in children. *Epileptic Disord* 2016;19(2):178–85. DOI: 10.1684/epd.2016.0817
 11. Borrelli S., El Tahry R. Therapeutic approach to Lennox–Gastaut syndrome: A systematic review. *Acta Neurol Belg* 2019;119(3):315–24.
 12. Brigo F., Jones K., Eltze C., Matricardi S. Anti-seizure medications for Lennox–Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;4(4):CD003277. DOI: 10.1002/14651858.CD003277.pub4
 13. Cheng-Hakimian A., Anderson G.D., Miller J.W. Rufinamide: pharmacology, clinical trials, and role in clinical practice. *Int J Clin Pract* 2006;60(11):1497–501. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2006.01173.x
 14. Coppola G. Update on rufinamide in childhood epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011;7:399–407. DOI: 10.2147/NDT.S13910
 15. Coppola G., Besag F., Cusmai R. et al. Current role of rufinamide in the treatment of childhood epilepsy: Literature review and treatment guidelines. *Eur J Paediatr Neurol* 2014;18(6):685–90. DOI: 10.1016/j.ejpn.2014.05.008
 16. Coppola G., Grosso S., Franzoni E. et al. Rufinamide in children and adults with Lennox–Gastaut syndrome: First Italian multicenter experience. *Seizure* 2010;19(9):587–91. DOI: 10.1016/j.seizure.2010.09.008
 17. Glauser T., Kluger G., Sachdeo R. et al. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome. *Neurology* 2008;70(21):1950–8. DOI: 10.1212/01.wnl.0000303813.95800.0d
 18. Inovelon® (rufinamide). Summary of Product Characteristics. Eisai Ltd. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000660/WC500032937.pdf.
 19. Jaraba S., Santamarina E., Miró J. et al. Rufinamide in children and adults in routine clinical practice. *Acta Neurol Scand* 2017;135(1):122–8. DOI: 10.1111/ane.12572
 20. Joseph J.R., Schultz R.J., Wilfong A.A. Rufinamide for refractory epilepsy in a pediatric and young adult population. *Epilepsy Res* 2011;93(1):87v9. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2010.10.017
 21. Kim J.Y., Lee C.G., Yu H.J. et al. The efficacy and tolerability of rufinamide in intractable pediatric epilepsy. *J Epilepsy Res* 2012;2(2):33–7. DOI: 10.14581/jer.12009
 22. Kim S.H., Lee J.H., Ryu H.W. et al. Short-term efficacy and tolerability of rufinamide adjunctive therapy in children with refractory generalised epilepsy. *Epileptic Disord* 2013;15(1):49–54. DOI: 10.1684/epd.2013.0557
 23. Kluger G., Haberlandt E., Kurlmann G. et al. First European long-term experience with the orphan drug rufinamide in childhood-onset refractory epilepsy. *Epilepsy Behav* 2010;17(4):546–8. DOI: 10.1016/j.yebeh.2010.01.005
 24. Kluger G., Glauser T., Krauss G. et al. Adjunctive rufinamide in Lennox–Gastaut syndrome: A long-term, open-label extension study. *Acta Neurol Scand* 2010;122(3):202–8. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2010.01334.x
 25. Kluger G., Bauer B. Role of rufinamide in the management of Lennox–Gastaut syndrome (childhood epileptic encephalopathy). *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007;3(1):3–11.
 26. Lee E.H., Yum M.S., Ko T.S. Effectiveness and tolerability of rufinamide in children and young adults with Lennox–Gastaut syndrome: A single center study in Korea. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115(7):926–9. DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.09.021
 27. McMurray R., Striano P. Treatment of adults with Lennox–Gastaut syndrome: Further analysis of efficacy and safety/tolerability of rufinamide. *Neurol Ther* 2016;5(1):35–43. DOI: 10.1007/s40120-016-0041-9
 28. Moavero R., Santarone M.E., Galasso C., Curatolo P. Cognitive and behavioral effects of new antiepileptic drugs in pediatric epilepsy. *Brain Dev* 2017;39(6):464–9. DOI: 10.1016/j.braindev.2017.01.006
 29. Montouris G., Aboumatar S., Burdette D. et al. Expert opinion: Proposed diagnostic and treatment algorithms for Lennox–Gastaut syndrome in adult patients. *Epilepsy Behav* 2020;110:107146. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107146
 30. Montouris G.D., Wheless J.W., Glauser T.A. The efficacy and tolerability of pharmacologic treatment options for Lennox–Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2014;55(Suppl 4):10–20. DOI: 10.1111/epi.12732
 31. Mourand I., Crespel A., Gelisse P. Dramatic weight loss with rufinamide. *Epilepsia* 2013;54(1):e5–8. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03579.x
 32. Mukhin K.Yu. Lennox–Gastaut syndrome. In: *Epileptic Encephalopathies*. John Libbey, 2014. Pp. 127–158.
 33. Nikanorova M., Brandt C., Auvin S., McMurray R. Real-world data on rufinamide treatment in patients with Lennox–Gastaut syndrome: Results from a European noninterventional registry study. *Epilepsy Behav* 2017;76:63–70. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.08.026
 34. Ohtsuka Y., Yoshinaga H., Shirasaka Y. et al. Long-term safety and seizure outcome in Japanese patients with Lennox–Gastaut syndrome receiving adjunctive rufinamide therapy: An open-label study following a randomized clinical trial. *Epilepsy Res* 2016;121:1–7. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2016.01.002
 35. Ohtsuka Y., Yoshinaga H., Shirasaka Y. et al. Rufinamide as an adjunctive therapy for Lennox–Gastaut syndrome: A randomized double-blind placebo-controlled trial in Japan. *Epilepsy Res* 2014;108(9):1627–36. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2014.08.019
 36. Resnick T., Arzimanoglou A., Brown L.W. et al. Rufinamide from clinical trials to clinical practice in the United States and Europe. *Epileptic Disord* 2011;13(Suppl 1):S27–43. DOI: 10.1684/epd.2011.0421
 37. Samanta D. Management of Lennox–Gastaut syndrome beyond childhood: A comprehensive review. *Epilepsy Behav* 2021;114(Pt A):107612. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107612
 38. Sankar R., Chez M., Pina-Garza J.E. et al. Proposed anti-seizure medication combinations with rufinamide in the treatment of Lennox–Gastaut syndrome: Narrative review and expert opinion. *Seizure* 2023;110:42–57. DOI: 10.1016/j.seizure.2023.05.018
 39. Schimpf R., Veltmann C., Papavassiliu T. et al. Drug-induced QT-interval shortening following antiepileptic treatment with oral rufinamide. *Heart Rhythm* 2012;9(5):776–81. DOI: 10.1016/j.hrthm.2012.01.006
 40. Sharawat I.K., Panda P.K., Panda P., Dawman L. Efficacy and safety of rufinamide as adjunctive therapy in patients with Lennox–Gastaut syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Seizure* 2021;91:296–307. DOI: 10.1016/j.seizure.2021.07.004
 41. Strzelczyk A., Schubert-Bast S. Psychobehavioural and cognitive adverse events of anti-seizure medications for the treatment of developmental and epileptic encephalopathies. *CNS Drugs* 2022;36(10):1079–111. DOI: 10.1007/s40263-022-00955-9
 42. Vendrame M., Loddenkemper T., Gooty V.D. et al. Experience with rufinamide in a pediatric population: A single center's experience. *Pediatr Neurol* 2010;43(3):155–8. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2010.04.003
 43. Wheless J.W., Clarke D.F., Arzimanoglou A., Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord* 2007;9(4):353–412. DOI: 10.1684/epd.2007.0144

44. Wheless J.W., Conry J., Krauss G. et al. Safety and tolerability of rufinamide in children with epilepsy: A pooled analysis of 7 clinical studies. *J Child Neurol* 2009;24(12):1520–5. DOI: 10.1177/0883073809350508
45. Wier H.A., Cerna A., So T.Y. Rufinamide for pediatric patients with Lennox–Gastaut syndrome: A comprehensive overview. *Paediatric Drugs* 2011;13(2):97–106. DOI: 10.2165/11586920-000000000-00000

ORCID авторов / ORCID of authors

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>

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

Финансирование. Публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание статьи и редакционные решения.

Funding. The publication was prepared with the financial support of the Eisai Company. The authors are fully responsible for the content of the article and editorial decisions.

Статья поступила: 01.11.2023. Принята к публикации: 07.12.2023.

Article submitted: 01.11.2023. Accepted for publication: 07.12.2023.

Моделирование нейрофизиологических и психомоторных релевантных критериев у детей с двигательной дисфункцией

Ж.Л. Малахова, А.М. Тынтерова, С.В. Коренев, О.А. Тихонова, Л.А. Перминова, С.А. Ботман

ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта»; Россия, 236041 Калининград, ул. Александра Невского, 14

Контакты: Жанна Леонидовна Малахова me-to-you1@yandex.ru

Введение. Детский церебральный паралич является наиболее частой причиной детской инвалидизации среди заболеваний нервной системы, распространенность его составляет в среднем 2,5 случая на 1 тыс. детей.

Цель исследования – выявление релевантных показателей в отношении прогноза задержки темпов нервно-психического развития детей и формирования детского церебрального паралича у детей 5–8 лет с помощью математического моделирования.

Материалы и методы. В исследование были включены 100 пациентов в возрасте 5–8 лет: 79 пациентов с неврологическими нарушениями и отклонениями в психоречевом развитии, 21 – группа сравнения. Обследование детей обеих групп включало сбор и анализ данных анамнеза жизни ребенка, психомоторного развития на 1-м году жизни, заболеваемости на 1-м году жизни, оценку психомоторного развития на момент исследования, проведение электронейромиографии с использованием методик стимуляционной и поверхностной электронейромиографии, а также ультразвуковое исследование мышц голени с оценкой функционального состояния и плотности мышц при помощи фиброскана.

Для статистической обработки полученных данных была выполнена описательная статистика. Определение статистической значимости показателей проводилось с использованием теста Колмогорова–Смирнова – для непрерывно распределенных величин и точного теста Фишера – для дискретных величин. Для представления категориальных признаков использовалось one-hot-кодирование. Анализ полученных данных проводился с помощью программы на языке Python с использованием библиотек pandas, numpy, scikit-learn, boruta.

Результаты и выводы. Для детей с отклонениями в нервно-психическом развитии значимыми ранними диагностическими маркерами являются показатели психомоторного становления и неврологического статуса (возраст, когда ребенок начал держать голову, снижение силы сгибателей стопы и бедра, уровень ходьбы) и инструментального исследования (ультразвукового исследования мышц бедра, электронейромиографии) – изменение плотности и параметров электровозбудимости мышц, что может служить ранним диагностическим признаком развития двигательной дисфункции и индикатором для формирования траектории восстановительной терапии.

Ключевые слова: двигательные нарушения, детский церебральный паралич, психомоторное развитие, электронейромиография

Для цитирования: Малахова Ж.Л., Тынтерова А.М., Коренев С.В. и др. Моделирование нейрофизиологических и психомоторных релевантных критериев у детей с двигательной дисфункцией. Русский журнал детской неврологии 2023;18(4):26–35. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2023-18-4-26-35>

Modeling neurophysiological and psychomotor relevant criteria in children with motor dysfunction

Zh.L. Malakhova, A.M. Tynterova, S.V. Korenev, O.A. Tikhonova, L.A. Perminova, S.A. Botman

Immanuel Kant Baltic Federal University; 14 Aleksandra Nevskogo St., Kaliningrad 236041, Russia

Contacts: Zhanna Leonidovna Malakhova me-to-you1@yandex.ru

Background. Cerebral palsy is the most common cause of childhood disability among diseases of the nervous system, the prevalence of which averages 2.5 cases per 1,000 children.

Aim. To identify relevant indicators in relation to the prediction of delayed rates of neuropsychic development in children and the formation of cerebral palsy in children 5–8 years old using mathematical modeling.

Materials and methods. The study included 100 patients aged 5–8 years: 79 patients with neurological disorders and deviations in psycho-speech development, 21 patients – comparison group. The examination of children in both groups included: analysis of the child’s life history, analysis of psychomotor development in the first year of life, analysis of morbidity in the first year of life, assessment of psychomotor development at the time of the study, electroneuromyography using stimulation and superficial electroneuromyography, as well as ultrasound examination of the lower leg muscles with assessment of the functional state and muscle density using fibroscan.

For statistical processing of the obtained data, descriptive statistics were performed. Determination of the statistical significance of indicators was carried out using the Kolmogorov–Smirnov test for continuously distributed values and Fisher’s exact test for discrete values. One-hot coding was used to represent categorical features. The analysis of the obtained data was carried out using a Python program using the pandas, numpy, scikit-learn, and boruta libraries.

Results and conclusion. For children with deviations in neuropsychic development, significant early diagnostic markers are parameters of psychomotor development and neurological status (age when the child began to hold his head, decreased strength of the flexors of the foot and hip, level of walking) and instrumental examination (ultrasound of muscles thighs, electroneuromyography) – changes in the density and parameters of electrical excitability of muscles, which can serve as an early diagnostic sign of the development of motor dysfunction and an indicator for the formation of a trajectory of rehabilitation therapy.

Keywords: movement disorders, cerebral palsy, psychomotor development, electroneuromyography

For citation: Malakhova Zh.L., Tynterova A.M., Korenev S.V. et al. Modeling neurophysiological and psychomotor relevant criteria in children with motor dysfunction. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2023;18(4):26–35. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2023-18-4-26-35>

Введение

По данным государственной информационной системы «Федеральный реестр инвалидов», число детей-инвалидов в возрасте до 18 лет неуклонно растет: в 2015 г. – 604 850, в 2021 г. – 703 675 [6]. Детский церебральный паралич (ДЦП) является наиболее частой причиной детской инвалидизации среди заболеваний нервной системы. Распространенность ДЦП составляет в среднем 2,5 случая на 1 тыс. детей (среди недоношенных детей этот показатель в несколько раз выше).

Согласно современным представлениям, диагноз церебрального паралича основывается на нарушениях двигательной функции и осанки, возникающих в раннем детстве и сохраняющихся до конца жизни; они не прогрессируют, но изменяются с возрастом. Двигательные нарушения часто сопровождаются другими девиациями, такими как сенсорные, перцептивные, когнитивные, коммуникативные и поведенческие расстройства, эпилепсия и вторичные нарушения опорно-двигательного аппарата [2, 10].

Диагностика ДЦП – непростая задача, включающая анализ обширной информации о ходе развития ребенка, меняющегося по мере взросления объективного статуса, и результатов дополнительных методов обследования за относительно длительный период клинического наблюдения. Осложняет этот процесс и наличие целого ряда заболеваний, сопровождающихся нарушениями нервного развития в раннем возрасте, которые по крайней мере в первый период заболевания

могут иметь сходную клиническую картину с церебральным параличом. Несвоевременная диагностика может привести к задержке в проведении надлежащего лечения и, как следствие, к значительному снижению качества жизни ребенка и его семьи в будущем. В то же время младенческий возраст является уникальным периодом развития, в течение которого при своевременной диагностике и адекватном лечении можно добиться результатов по оптимизации двигательных и когнитивных функций за счет пластичности мозга, предотвращения вторичных поражений и улучшения качества жизни как ребенка, так и его родителей [1, 12].

Цель настоящего исследования – выявление релевантных показателей в отношении прогноза задержки темпов нервно-психического развития детей и формирования ДЦП у детей 5–8 лет с помощью математического моделирования.

Материалы и методы

В исследование были включены 100 детей в возрасте 5–8 лет: 79 пациентов с отклонениями в неврологическом развитии, 21 – группа сравнения. Исследование проводилось в условиях клинко-диагностического центра ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта».

Все пациенты были стандартизированы по следующим показателям: возраст, пол, течение заболевания, анамнестические данные, степень выраженности двигательных нарушений. Обследование включало сбор

данных анамнеза жизни ребенка (возраст родителей на момент зачатия ребенка, наличие у них вредных привычек и хронических заболеваний, число беременностей и родов, наличие многоплодной беременности, течение данной беременности и родов, физические показатели при рождении, становление речи, формирование двигательных навыков и анализ заболеваемости на 1-м году жизни ребенка). Оценка моторного развития ребенка на момент обследования включала неврологический статус, качественную оценку ходьбы (на пятках, на цыпочках, перонеальная, «утиная», спастическая, ходьба с помощью опоры), использование приемов Говерса при проведении проб на вставание из положения на корточках, теста Сильвершельда (для анализа амплитуды пассивных движений стопы и голеностопного сустава). Анализ развития больших моторных функций проводился в соответствии с функциональной классификацией ДЦП (Gross Motor Function Classification System, GMFCS). С целью оценки когнитивной составляющей выполнялось нейропсихологическое тестирование с использованием психометрических тестов и шкал для определения фонетического, лексического, синтаксического и символического показателей речи [15], кинетического (проба «кулак—ребро—ладонь»), кинестетического (перенос поз по кинестетическому образцу) и идеомоторного праксиса (тест на выполнение «символических» движений). Всем детям были проведены электронейромиография (ЭНМГ) на 3-канальном электронейромиографе Dantec Keypoint (Alpine Biomed, Дания) с использованием методик стимуляционной ЭНМГ (определение скорости распространения возбуждения по моторным волокнам большеберцовых и малоберцовых нервов с оценкой параметров дистальной латентности, амплитуды М-ответов, параметров F-волны (минимальная латентность), % реализуемых волн, средней амплитуды волн, а также оценкой Н-рефлекса (латентность, Н/М-коэффициент)) и поверхностной ЭНМГ путем регистрации суммарной электрической активности всех задействованных (активируемых) двигательных единиц при совершении произвольного движения с максимальным напряжением мышц. Отведение осуществлялось с передней группы мышц голени (преимущественно с передней большеберцовой мышцы) поверхностными электродами, с проведением turno-амплитудного анализа по Виллисону интерференционной кривой произвольного мышечного напряжения. Также проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) мышц голени для оценки функционального состояния мышцы и плотности мышцы при помощи фиброскана.

Для статистической обработки полученных данных была выполнена описательная статистика, отражающая набор признаков, объединенных в группы: «Анамнез», «Психомоторное развитие», «Развитие ребенка»,

«ЭНМГ», «УЗИ». С целью определения статистической значимости были использованы тест Колмогорова—Смирнова — для непрерывно распределенных величин и точный тест Фишера — для дискретных величин.

Для представления категориальных признаков использовалось one-hot-кодирование. Данный метод кодирования подразумевает создание новых признаков по числу категорий, каждый из которых содержит булевы данные. Также были введены комбинированные признаки. После правки типов полное количество признаков составило 121.

Для анализа данных была разработана программа на языке Python с использованием библиотек pandas, numpy, scikit-learn, boruta.

В целях совершенствования отбора признаков использовалось несколько статистических методов:

1. Корреляционный анализ: использовался коэффициент ранговой корреляции тау (τ) Кендалла между всеми возможными парами признаков. Такой выбор обусловлен тем, что значительная часть признаков измерена в дихотомических или порядковых шкалах. Коэффициент тау Кендалла представляет собой меру нелинейной монотонной зависимости между 2 случайными величинами, при этом значение $+1$ соответствует положительной корреляции, а -1 — отрицательной. В данной работе использовались следующие значения: при $|\tau| = 0,35$ — высокая корреляция; при $|\tau| = 0,21$ — средняя корреляция; при $|\tau| = 0,07$ — слабая корреляция. Для детального анализа наличия связей между отдельными признаками использовались корреляционные матрицы.

2. Одномерный отбор признаков. Данный метод предназначен для выявления связи между отдельными признаками и целевой переменной путем проведения статистических тестов. В качестве теста использовалось p -значение, вычисленное на основе статистики χ^2 для уровня ложноположительных результатов (метод Бенджамини—Хохберга). Пороговое p -значение для отклонения признака выбрано равным 0,05. Специально для этого теста производилась дискретизация непрерывно измеряемых переменных с использованием одномерного метода k -ближайших соседей с разбиением на 5 кластеров (метрический алгоритм для автоматической классификации объектов или регрессии).

3. Отбор признаков методом «случайного леса»: встроенные методы выполняют отбор признаков во время обучения модели, оптимизируя их набор для достижения лучшей точности. Алгоритм «случайного леса» относится к алгоритмам ансамблевого типа и состоит из множества решающих деревьев. «Случайный лес» обучается на полной совокупности признаков для решения задачи классификации целевой переменной, затем из обученного классификатора извлекаются данные о значимости всех признаков. Для повыше-

ния эффективности данного подхода дополнительно применялась оптимизация гиперпараметров классификатора методом случайного поиска на сетке гиперпараметров с трехкратной кросс-валидацией. После 20 тыс. шагов наилучшими оказались следующие параметры: размер ансамбля – 25 деревьев, максимальная глубина – 25, минимальное число объектов для расщепления – 2, минимальное число объектов в листьях – 6, число признаков для выбора расщепления – все. Точность классификатора на 20 % отложенных валидационных данных составила 0,95.

4. Алгоритм отбора признаков Борута [13] позволяет уточнить результаты, полученные методом «случайного леса», отсеивая нерелевантные признаки. Для этого к исходным данным подмешиваются фиктивные признаки, полученные перемешиванием данных уже имеющихся признаков, затем на этих данных обучается классификатор. Сравнивая результаты для исходного набора данных и нового (для оценки значимости признаков используется критерий Джини), алгоритм определяет ранги значимости признаков. Работа алгоритма Борута была ограничена 500 эпохами.

Результаты и обсуждение

Анализируемую когорту составили 100 детей в возрасте от 5 до 8 лет (средний возраст – $7,4 \pm 1,7$ года). Из них 79 пациентов имели отклонения в психомоторном развитии (мальчики – 47 (59,5 %), девочки – 32 (40,5 %)), 21 – здоровые дети (мальчики – 10 (47,6 %), девочки – 11 (52,4 %)), они составили группу сравнения. После детального клинико-неврологического осмотра по стандартной методике, включающего прицельную оценку состояния двигательного-рефлекторной сферы, все дети были разделены на 5 групп. В 1-ю группу вошли пациенты со стойкими двигательными расстройствами, сопровождающимися повышением мышечного тонуса ($n = 35$), во 2-ю группу – пациенты со стойкими двигательными нарушениями, сопровождающимися снижением мышечного тонуса ($n = 15$), в 3-ю группу – дети с двигательными нарушениями на фоне снижения избирательного контроля над моторикой, атаксией и дефицитом праксиса ($n = 12$), в 4-ю группу – дети с другими двигательными расстройствами (расстройства на фоне врожденных аномалий костно-суставной системы; двигательные нарушения, сопровождающиеся гиперкинетическим синдромом; преходящие двигательные нарушения) ($n = 17$), в 5-ю группу – здоровые дети ($n = 21$). Следует обратить внимание и на тот факт, что у 24 детей в 1-й группе был установлен диагноз ДЦП, который наиболее часто является причиной инвалидности у детей.

Анализ анамнестических данных (табл. 1) показал, что наиболее статистически значимыми факторами риска ($p < 0,05$) развития в дальнейшем задержки тем-

пов нервно-психического развития детей и формирования ДЦП являются вредные привычки на момент зачатия у отца, особенности течения беременности у матери (отягощенный акушерский анамнез), возраст, когда ребенок начал удерживать голову, задержка формирования речевых навыков и частые падения. Отобранные признаки имеют среднюю степень корреляции.

Данные неврологического обследования пациентов представлены в табл. 2. Тестирование мышечной силы осуществлялось по 5-балльной шкале MRC (шкала Медицинского научно-исследовательского совета Великобритании). Исследование праксиса включало пробы «кулак–ребро–ладонь», «символические движения», «перенос движения», «рисование дома» [4, 14]; максимальная оценка по данному тестированию составила 4 балла. Оценка речевой функции заключалась в анализе словарного запаса, правильности повторения предложения, выполнения грамматической задачи; максимальная оценка – 12 баллов [5]. Оценка ходьбы осуществлялась согласно специализированной шкале, включающей 4 уровня: 1-й – свободная ходьба; 2-й – ходьба с использованием опоры и ручных приспособлений; 3-й – передвижение с использованием опоры и ручных приспособлений, колесных средств передвижения; 4-й – передвижение с помощью моторизованного средства [7]. Качественный анализ ходьбы включал параметры анализа ходьбы и состоял из следующих критериев: нормальная ходьба, на пятках, на цыпочках, «утиная», спастическая, с помощью опоры. Исследование «крупных движений» состояло из 30 оценочных параметров больших моторных функций [16] с учетом степени развития моторики и ограничения движений в повседневной жизни (максимальная оценка – 30 баллов). С целью определения слабости проксимальных мышц (бедер и тазового пояса) использовалась оценка симптома Говерса: больной для поднятия из положения на корточках опирается руками о пол, затем поднимается, опираясь руками на колени.

Как видно из табл. 2, имеются качественные и количественные различия основных параметров неврологического статуса во всех исследуемых группах. Наиболее высокая доля детей с затруднением ротации в тазобедренном суставе встречается во 2-й и 3-й группах (53 и 50 % соответственно). Мышечная сила с нижних конечностей и мышц спины снижена преимущественно у детей 1-й и 2-й групп. Статистически значимым ($p < 0,05$) для 1-й группы признаком является снижение мышечной силы: сгибателей стопы ($3,44 \pm 1,69$ справа и $3,35 \pm 1,74$ слева), сгибателей ($3,65 \pm 1,77$ справа) и разгибателей ($3,56 \pm 1,74$ справа, $3,76 \pm 1,78$ слева) бедра, мышц спины ($3,56 \pm 1,74$). Клинически значимыми для 2-й группы являются показатели, характеризующие снижение мышечной силы разгибателей

Таблица 1. Анамнестические данные обследуемых детей
Table 1. Anamnestic data of the children examined

Показатель Parameter	Группа 1 (n = 35) Group 1 (n = 35)	Группа 2 (n = 15) Group 2 (n = 15)	Группа 3 (n = 12) Group 3 (n = 12)	Группа 4 (n = 17) Group 4 (n = 17)	Группа 5 (n = 21) Group 5 (n = 21)
Возраст матери на момент зачатия, лет Age of the mother at the time of conception, years	31,71 ± 5,88	29,86 ± 5,14	29,42 ± 3,65	29,36 ± 4,94	29,48 ± 4,19
Возраст отца на момент зачатия, лет Age of the father at the time of conception, years	34,15 ± 6,45	32,00 ± 6,15	32,91 ± 3,67	31,29 ± 5,95	30,19 ± 4,15
Вредные привычки матери на момент зачатия, % Bad habits of the mother at the time of conception, %	15	14	0	7	0
Вредные привычки отца на момент зачатия, % Bad habits of the father at the time of conception, %	41*	14	25	36	10
Число беременностей Number of pregnancies	3,29 ± 1,43	2,79 ± 1,37	2,83 ± 1,07	3,21 ± 1,97	2,05 ± 0,59
Число родов Number of births	2,12 ± 0,67	2,21 ± 0,80	1,83 ± 0,58	2,21 ± 0,97	1,71 ± 0,47
Многоплодная беременность, % Multiple pregnancy, %	12	0	25*	21	0
Отягощенный акушерский анамнез, % History of obstetric disorders, %	62*	29	50	7	10
Возраст, когда ребенок начал удерживать голову, мес Age when the infant learned to hold the head, months	6,12 ± 6,87*	8,00 ± 13,51*	7,29 ± 13,04*	3,43 ± 2,93	2,19 ± 0,6
Возраст, когда ребенок начал самостоятельно сидеть, мес Age when the infant learned to sit, months	13,62 ± 14,44	11,31 ± 12,29	16,00 ± 18,62	7,21 ± 3,29	5,81 ± 0,93
Возраст, когда ребенок начал самостоятельно ползать, мес Age when the infant learned to crawl, months	16,44 ± 15,56	16,23 ± 17,92*	12,91 ± 14,78	7,43 ± 5,45	5,10 ± 1,48
Возраст, когда ребенок начал самостоятельно ходить, мес Age when the infant learned to walk, months	25,15 ± 20,18	24,29 ± 16,64*	14,80 ± 6,29	13,21 ± 8,62	9,19 ± 1,91
Использование ходунков, % Using a walker, %	41	21	42	29	0
Задержка речевого развития, % Delayed speech, %	58*	29	58*	21	10
Частые падения в анамнезе, % History of frequent falls, %	76*	71*	67	21	0

* $p < 0,05$

стопы ($3,36 \pm 1,98$) и подвздошно-поясничной мышцы справа ($3,43 \pm 1,74$). Анализ ходьбы продемонстрировал наиболее выраженные нарушения у детей 1-й и 2-й групп ($1,87 \pm 0,74$ и $2,07 \pm 1,75$ соответственно). Расстройства речи отмечались во всех группах детей с психомоторными нарушениями. Приемы Говерса при вставании использовались детьми 1-й и 2-й групп в 25 и 20 % случаев соответственно. Статистическая значимость

($p < 0,05$) речевой дисфункции выявлена для 3-й группы обследуемых ($4,55 \pm 2,77$).

Стимуляционная ЭНМГ (табл. 3) в большинстве случаев выявила отсутствие изменений скорости распространения возбуждения по большеберцовому и малоберцовому нервам (>40 м/с), а также данных дистальной латентности М-ответов (диапазон составил от 2,1 до 4,0 мс при норме $<4,0$ мс).

Таблица 2. Данные неврологического осмотра детей
Table 2. Neurological examination findings

Показатель Parameter	Группа 1 (n = 35) Group 1 (n = 35)	Группа 2 (n = 15) Group 2 (n = 15)	Группа 3 (n = 12) Group 3 (n = 12)	Группа 4 (n = 17) Group 4 (n = 17)	Группа 5 (n = 21) Group 5 (n = 21)
Затруднение ротации в тазобедренных суставах, % Difficulty with hip rotation, %	37,1	53*	50	0	0
Мышечная сила сгибателей стопы справа, баллы Strength of the right foot flexors, score	3,44 ± 1,69*	3,57 ± 1,99	4,25 ± 1,74	4,79 ± 0,8	5,0 ± 1,8
Мышечная сила разгибателей стопы справа, баллы Strength of the right foot extensors, score	3,79 ± 1,55	3,36 ± 1,98*	4,25 ± 1,74	4,79 ± 0,8	5,0 ± 1,8
Мышечная сила сгибателей бедра справа, баллы Strength of the right hip flexors, score	3,65 ± 1,77*	3,79 ± 1,76	4,33 ± 1,37	4,71 ± 0,83	5,0 ± 1,8
Мышечная сила разгибателей бедра справа, баллы Strength of the right hip extensors, score	3,56 ± 1,74*	4,00 ± 1,57	4,33 ± 1,37	4,71 ± 0,83	5,0 ± 1,8
Мышечная сила подвздошно-поясной мышцы справа, баллы Strength of the right iliopsoas muscle, score	3,74 ± 1,76	3,43 ± 1,74*	4,17 ± 1,53	4,79 ± 0,8	5,0 ± 1,8
Мышечная сила сгибателей стопы слева, баллы Strength of the left foot flexors, score	3,35 ± 1,74*	3,64 ± 1,91	4,17 ± 1,53	4,79 ± 0,8	5,0 ± 1,8
Мышечная сила разгибателей стопы слева, баллы Strength of the left foot extensors, score	3,82 ± 1,57	3,64 ± 1,91	4,25 ± 1,74	4,79 ± 0,8	5,0 ± 1,8
Мышечная сила сгибателей бедра слева, баллы Strength of the left hip flexors, score	3,65 ± 1,77	3,64 ± 1,79	4,17 ± 1,53	4,79 ± 0,8	5,0 ± 1,8
Мышечная сила разгибателей бедра слева, баллы Strength of the left hip extensors, score	3,66 ± 1,78*	4,00 ± 1,57	4,17 ± 1,53	4,71 ± 0,83	5,0 ± 1,8
Мышечная сила подвздошно-поясной мышцы слева, баллы Strength of the left iliopsoas muscle, score	3,76 ± 1,78	3,79 ± 1,63	4,17 ± 1,53	4,79 ± 0,8	5,0 ± 1,8
Анализ ходьбы, уровень Walking, score	1,87 ± 0,74*	2,07 ± 1,75*	1,75 ± 1,14	1,07 ± 0,27	1,0 ± 0,16
Оценка речи, баллы Speech, score	5,15 ± 4,10	6,14 ± 4,93	4,55 ± 2,77*	7,43 ± 4,83	10,8 ± 5,93
Применение проб Говерса при вставании, % Gowers' sign, %	25*	20*	5	0	0

* $p < 0,05$

Амплитуда М-ответов по малоберцовому нерву у детей 1–4-й групп была в диапазоне от 2,5 до 6,1 мВ (у пациентов 5-й группы – 2,7–5,5 мВ), по большеберцовому нерву – выше нормы (от 6,1 до 18,7 мВ). Исключения составили несколько детей, у которых амплитуда М-ответа по малоберцовому нерву была <2,0 мВ: 1 ребенок с наследственной моторной нейропатией/дистальной формой спинальной мышечной атрофии, 2 детей с миопатией Дюшенна, 1 ребенок с артрогрипозом и спинальной мышечной атрофией, 1 ребенок с митохондриальной патологией (эпилепсией и миопатией).

В 1-й группе детей с превалирующим клиническим синдромом спастичности было выявлено увеличение амплитуды F-волны >500 мкВ, а также увеличение Н/М-коэффициента (при норме <0,5). При спастических состояниях, таких как ДЦП, амплитуды F-волн могут быть увеличены, наряду с количеством волн F, демонстрирующих большую продолжительность, о чем упоминается в работах С. Bischoff и соавт. (1992), А. Eisen и соавт. (1979) [8, 11].

При проведении поверхностной ЭМГ в состоянии покоя с передней большеберцовой мышцы у всех па-

Таблица 3. Результаты электронейромиографии

Table 3. Results of electroneuromyography

Показатель Parameter	Группа 1 (n = 35) Group 1 (n = 35)	Группа 2 (n = 15) Group 2 (n = 15)	Группа 3 (n = 12) Group 3 (n = 12)	Группа 4 (n = 17) Group 4 (n = 17)	Группа 5 (n = 21) Group 5 (n = 21)
EDB lat. Mw	3,23 ± 0,77	3,42 ± 0,58	2,95 ± 0,65	3,05 ± 0,54	3,04 ± 5,7
m. EDB amp. Mw	3,49 ± 1,10	3,47 ± 1,07	3,45 ± 0,67	3,73 ± 1,19	3,99 ± 0,84
CPB n. peroneus RES n. peroneus	51,14 ± 12,55	50,39 ± 1,07	49,39 ± 5,7	50,80 ± 3,69	51,85 ± 4,96*
m. AHB lat. Mw	3,98 ± 4,52	3,20 ± 0,66	2,68 ± 0,49*	3,00 ± 0,42	2,90 ± 0,38
m. AHB amp. Mw	11,97 ± 4,13	12,80 ± 2,52	12,80 ± 4,31	11,86 ± 2,3	11,05 ± 8,23
CPB n. tibialis RES n. tibialis	50,01 ± 12,66	50,75 ± 7,59	51,53 ± 8,68	53,68 ± 6,34	50,82 ± 7,42
Lat. H-response	21,69 ± 12,11	21,26 ± 1,58	20,63 ± 2,99	21,74 ± 3,02	21,26 ± 4,63
H/M ratio	1,26 ± 2,73*	0,45 ± 0,33	0,45 ± 0,29	0,23 ± 0,22	0,36 ± 0,15
ИП (amp.) IP (amp.)	433,35 ± 12,84*	427,29 ± 2,52*	629,58 ± 15,7	554,36 ± 8,72	647,71 ± 15,75
ИП (Т) IP (T)	229,89 ± 12,71*	232,79 ± 11,92*	306,17 ± 12,4	326,36 ± 5,7	375,90 ± 9,61
Amp. F-wave	777,68 ± 14,72*	628,10 ± 18,51	576,58 ± 45,2	508,29 ± 14,7	421,05 ± 15,99

*p < 0,05

Примечание. m. EDB lat. Mw – дистальная латентность моторного ответа с мышцы *extensor digitorum brevis*; m. EDB amp. Mw – амплитуда моторного ответа с мышцы *extensor digitorum brevis*; CPB n. peroneus – скорость распространения возбуждения по n. peroneus; m. AHB lat. Mw – дистальная латентность моторного ответа с мышцы *abductor hallucis brevis*; m. AHB amp. Mw – амплитуда моторного ответа с мышцы *abductor hallucis brevis*; CPB n. tibialis – скорость распространения возбуждения по n. tibialis; Lat. H-response – латентность H-рефлекса; ИП (amp.) – амплитуда интерференционного паттерна; ИП (Т) – количество турнов интерференционного паттерна; H/M ratio – отношение амплитуды H-волны к амплитуде M-волны, H/M-коэффициент; amp. F-wave – амплитуда F-волны.

Note. m. EDB lat. Mw – distal motor latency from the *extensor digitorum brevis*; m. EDB amp. Mw – motor response amplitude from the *extensor digitorum brevis*; RES n. peroneus – rate of excitation spread in the n. peroneus; m. AHB lat. Mw – motor latency from the *abductor hallucis brevis*; AHB amp. Mw – motor response amplitude from the *abductor hallucis brevis*; CPB n. tibialis – rate of excitation spread in the n. tibialis; Lat. H-response – H-response latency; IP (amp.) – interference pattern amplitude; IP (T) – number of turns in the interference pattern; H/M ratio – H-wave to M-wave amplitude ratio, H/M-coefficient; amp. F-wave – F-wave amplitude.

циентов не было выявлено спонтанной активности, однако в группе детей с пирамидным синдромом (1-я группа) в 50 % случаев была зарегистрирована фоновая тоническая активность мышцы, что нельзя считать облигатным симптомом спастичности. При анализе амплитудно-частотных характеристик интерференционной кривой, регистрируемой при произвольном максимальном и субмаксимальном напряжении мышцы, выявлены отклонения в виде значимого снижения турнов и амплитуды паттерна мышечной активности, что не соответствовало нормальному физиологическому паттерну мышечной активности у детей 1-й и 2-й групп.

Ультразвуковое исследование мышц и нервов нижних конечностей (табл. 4) включало анализ плотности камбаловидной (*m. soleus*), икроножной (*m. gastro-*

cnemius), передней большеберцовой мышц (*m. tibialis ant.*), площадь и толщину большеберцового (*n. tibialis*), малоберцового (*n. peroneus*) нервов, плотность и толщину ахиллова сухожилия.

Как видно из табл. 4, клинически значимым показателем (p < 0,05) для 1-й группы является плотность икроножной мышцы (28,35 ± 2,86), для 2-й группы – плотность передней большеберцовой мышцы (31,76 ± 13,81). По всем другим показателям статистически значимых отличий не было выявлено (p > 0,05).

Поскольку самой многочисленной группой детей с моторными нарушениями была группа детей с ДЦП, в отношении этой группы был проведен дополнительный математический анализ методами «случайного леса» и Борута.

Таблица 4. Ультразвуковое исследование мышц и нервов нижних конечностей
Table 4. Ultrasound examination of muscles and nerves of the lower extremities

Показатель Parameter	Группа 1 (n = 35) Group 1 (n = 35)	Группа 2 (n = 15) Group 2 (n = 15)	Группа 3 (n = 12) Group 3 (n = 12)	Группа 4 (n = 17) Group 4 (n = 17)	Группа 5 (n = 21) Group 5 (n = 21)
<i>m. soleus</i> , плотность, кПа <i>m. soleus</i> , density, kPa	8,39 ± 5,32	8,9 ± 2,73	8,57 ± 2,14	8,21 ± 1,53	7,62 ± 0,65
<i>m. gastrocnemius</i> , плотность, кПа <i>m. gastrocnemius</i> , density, kPa	28,35 ± 2,86*	6,99 ± 2,78	6,52 ± 1,44	7,06 ± 1,71	6,53 ± 1,9
<i>m. tibialis ant.</i> , плотность, кПа <i>m. tibialis ant.</i> , density, kPa	18,8 ± 3,76	31,76 ± 13,81*	11,9 ± 3,39	9,99 ± 1,98	10,39 ± 2,34
<i>n. tibialis</i> , площадь, мм ² <i>n. tibialis</i> , area, mm ²	3,92 ± 0,87	3,72 ± 0,44	3,27 ± 0,57	3,89 ± 0,98	3,95 ± 0,6
<i>n. tibialis</i> , толщина, мм <i>n. tibialis</i> , thickness, mm	4,14 ± 1,34	4,52 ± 0,55	4,52 ± 0,52	4,46 ± 0,92	4,75 ± 0,8
<i>n. peroneus</i> , площадь, мм ² <i>n. peroneus</i> , area, mm ²	2,12 ± 0,43	2,13 ± 0,20	1,88 ± 0,41	2,12 ± 0,17	2,2 ± 0,24
<i>n. peroneus</i> , толщина, мм <i>n. peroneus</i> , thickness, mm	2,29 ± 0,83	2,6 ± 0,4	2,35 ± 0,45	2,71 ± 0,33	2,83 ± 0,3
Ахиллово сухожилие, плотность, кПа Achilles tendon, density, kPa	5,94 ± 3,34	4,91 ± 2,38	4,38 ± 2,34	5,07 ± 3,04	6,25 ± 4,04
Ахиллово сухожилие, толщина, мм Achilles tendon, thickness, mm	60,49 ± 6,30	54,75 ± 5,34	56,25 ± 3,58	58,13 ± 5,94	60,86 ± 6,07

*p < 0,05

Оценка признаков методом «случайного леса», полученного в результате оптимизации гиперпараметров, выявила, что наиболее статистически значимыми оказались признаки из следующих групп:

- психомоторное развитие ребенка: возраст, когда ребенок начал держать голову;
- неврологический статус: уровень ходьбы, мышечная сила сгибателей стопы и бедра;
- инструментальная диагностика, включающая данные ЭНМГ и УЗИ: амплитуда интерференционного паттерна, количество турнов интерференционного паттерна, плотность икроножной мышцы.

Такие результаты отчасти согласуются с уже полученными в рамках одномерного отбора признаков для группы детей с повышенным мышечным тонусом. Метод Борута позволил исключить часть признаков, полученных для обычного «случайного леса», и еще более сузить значимость релевантных признаков.

Таким образом, в результате трехэтапного математического анализа был выявлен ряд признаков, представляющих наибольшую диагностическую ценность для ранней начатости в отношении формирования у пациента стойких нарушений со стороны периферической и центральной нервной системы, приводящих в дальнейшем к инвалидизации (табл. 5).

Таблица 5. Релевантные признаки, выявленные на основании трехэтапного математического анализа
Table 5. Relevant features identified using a three-stage mathematical analysis

Группа признаков Group of features	Признаки, прошедшие одномерный отбор Features identified by one-dimensional selection	Признаки, отобранные по методу Борута Features identified by Boruta selection method	Признаки, прошедшие оба отбора Features identified by two selection methods
Анамнестические данные Anamnestic data	Вредные привычки отца на момент зачатия; отягощенный акушерский анамнез; возраст, когда ребенок начал держать голову; частые падения; задержка речи Bad habits of the father at the time of conception; history of obstetric disorders; age when the infant learned to hold the head; frequent falls; delayed speech	Возраст, когда ребенок начал держать голову Age when the infant learned to hold the head	Возраст, когда ребенок начал держать голову Age when the infant learned to hold the head

Окончание табл. 5
End of table 5

Группа признаков Group of features	Признаки, прошедшие одномерный отбор Features identified by one-dimensional selection	Признаки, отобранные по методу Борута Features identified by Boruta selection method	Признаки, прошедшие оба отбора Features identified by two selection methods
Неврологический статус Neurological status	Ротация в тазобедренном суставе; мышечная сила сгибателей, разгибателей стопы и бедра, мышц спины и подвздошно-поясничной мышцы; анализ ходьбы; использование приемов Говерса; речевая функция Hip rotation; strength of the foot and hip flexors and extensors, back muscles, and iliopsoas muscle; walking analysis; Gowers' sign; speech	Мышечная сила сгибателей стопы и бедра; анализ ходьбы Strength of the foot and hip flexors; walking analysis	Мышечная сила сгибателей стопы и бедра; анализ ходьбы Strength of the foot and hip flexors; walking analysis
Инструментальная диагностика Instrumental diagnostics	TA (amp.); TA (N); amp. F-wave; H/M ratio	TA (amp.); TA (N); плотность икроножной мышцы по данным ультразвукового исследования density of the calf muscle assessed using ultrasound	TA (amp.); TA (N)

Примечание. TA (amp.) – амплитуда интерференционного паттерна; TA (N) – количество турнов интерференционного паттерна; amp. F-wave – амплитуда F-волны; H/M ratio – H/M-коэффициент.
Note. TA (amp.) – interference pattern amplitude; TA (N) – number of turns in the interference pattern; amp. F-wave – F-waves amplitude.

Выводы

Таким образом, для детей с отклонениями в нервно-психическом развитии наиболее значимыми ранними диагностическими маркерами являются параметры психомоторного становления и неврологического статуса (возраст, в котором ребенок начал держать голову; снижение силы сгибателей стопы и бедра; уровень ходьбы). Изменение плотности и параметров электровозбудимости мышц указывает на наличие значительных изменений в спастичных мышцах на различных структурных

уровнях и этапах формирования мышечной ткани и может служить ранним диагностическим признаком развития двигательной дисфункции и индикатором для формирования траектории восстановительной терапии. Полученные результаты определяют целесообразность включения в диагностику детей с начальными проявлениями моторной дисфункции ЭНМГ и УЗИ мышц и согласуются с имеющимися немногочисленными результатами экспериментальных и клинических исследований [9, 17], но требуют дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Анаева Л.А., Жетишев Р.А. Современные представления о патогенезе детского церебрального паралича в обосновании внедрения программ его ранней диагностики и лечения. Кубанский научный медицинский вестник 2015;(4):7–12.
Anayeva L.A., Zhetishev R.A. Current concepts of the pathogenesis of cerebral palsy and rationale for programs of its early diagnosis and treatment. Kubanskiy nauchniy meditsinskiy vestnik = Kuban Research Medical Bulletin 2015;(4):7–12. (In Russ.)
- Батышева Т.Т. Детский церебральный паралич – актуальный обзор. Доктор.ру 2012;(5):40–4.
Batyshova T.T. Cerebral palsy: an up-to-date review. Doktor.Ru = Doctor.Ru 2012;(5):40–4. (In Russ.)
- Клочкова О.А., Куренков А.Л., Кенис В.М. Формирование контрактур при спастических формах детского церебрального паралича: вопросы патогенеза. Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста 2018;6(1):58–66.
DOI: 10.17816/PTORS6158-66
- Klochkova O.A., Kurenkov A.L., Kenis V.M. Formation of contractures in spastic forms of cerebral palsy: aspects of pathogenesis. Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya khirurgiya detskogo vozrasta = Orthopedics, Traumatology and Reconstructive Surgery for Children 2018;6(1):58–66. (In Russ.).
DOI: 10.17816/PTORS6158-66
- Нейропсихологические методы исследования. Психодиагностические методы в педиатрии и детской психоневрологии. Учебное пособие. Под ред. Д.Н. Исаева и В.Е. Кагана. СПб.: ПМИ, 1991. С. 48–73.
Neuropsychological diagnostic methods. Psychodiagnostic methods in pediatrics and pediatric neuropsychiatry. A tutorial. Ed. by D.N. Isaev and V.E. Kagan. Saint Petersburg: Saint Petersburg Medical Institute, 1991. Pp. 48–73. (In Russ.)
- Ощепкова Е.С. Оценка развития речи у детей: обзор зарубежных методик. Вопросы психолингвистики 2020;2(44):110–23.
Oshchepkova E.S. Speech assessment in children: a review of foreign

- methods. *Voprosy psikholingvistiki = Problems in psycholinguistics* 2020;2(44):110–23. (In Russ.)
6. Федеральная служба государственной статистики. Положение инвалидов. Доступно по: <https://rosstat.gov.ru/folder/13964>. Federal State Statistics Service. The situation of disabled people. Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/13964>. (In Russ.)
 7. Шейко Г. Е., Белова А.Н., Кузнецов А.Н. и др. Применение международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья детей и подростков в оценке реабилитационных мероприятий у пациентов с детским церебральным параличом. *Вестник восстановительной медицины* 2020;5(99):38–45. Sheyko G. E., Belova A.N., Kuznetsov A.N. et al. Application of the international classification of functioning, disability, and health of children and adolescents in the assessment of rehabilitation measures in patients with cerebral palsy. *Vestnik vosstanovitelnoy meditsiny = Bulletin of Restorative Medicine* 2020;5(99):38–45. (In Russ.)
 8. Bischoff C., Schoenle PW., Conrad B. Increased F-wave duration in patients with spasticity. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1992;32:449–53.
 9. Cappellini G., Sylos-Labini F., Assenza C. et al. Clinical relevance of state-of-the-art analysis of surface electromyography in cerebral palsy. *Front Neurol* 2020;11:583296. DOI: 10.3389/fneur.2020.583296
 10. Colver A., Fairhurst C., Pharoah P.O. Cerebral palsy. *Lancet* 2014;383:1240–9.
 11. Eisen A., Odusote K. Amplitude of the F-wave: a potential means of documenting spasticity. *Neurology* 1979;29:1306–9.
 12. Graham H.K., Rosenbaum P., Paneth N. et al. Cerebral palsy. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:15082. DOI:10.1038/nrdp.2015.82
 13. Kursa M., Rudnicki W. Feature selection with the Boruta package. *J Stat Softw* 2010;36(11):1–13.
 14. Lane S.J., Ivey C.K., May-Benson T.A. Test of Ideational Praxis (TIP): Preliminary findings and interrater and test-retest reliability with preschoolers. *Am J Occup Ther* 2014;68(5):555–61. DOI: 10.5014/ajot.2014.012542
 15. National Early Literacy Panel 2008. Available at: <https://lincs.ed.gov/earlychildhood/NELP/NELPreportCitationFormat.html>.
 16. Park E.Y. Stability of the gross motor function classification system in children with cerebral palsy for two years. *BMC Neurol* 2020;20:172. DOI: 10.1186/s12883-020-01721-4
 17. Pitto L., van Rossom S., Desloovere K. et al. Pre-treatment EMG can be used to model post-treatment muscle coordination during walking in children with cerebral palsy. *PLoS One* 2020;15(2):e0228851. DOI: 10.1371/journal.pone.0228851

ORCID авторов / ORCID of authors

Ж.Л. Малахова / Zh.L. Malakhova: <https://orcid.org/0000-0001-6475-6884>
 А.М. Тынтерова / A.M. Tynterova: <https://orcid.org/0000-0003-1743-4713>
 С.В. Корнев / S.V. Korenev: <https://orcid.org/0000-0003-2310-0576>
 О.А. Тихонова / O.A. Tikhonova: <https://orcid.org/0000-0002-1796-0193>
 Л.А. Перминова / L.A. Perminova: <https://orcid.org/0000-0002-2333-7680>
 С.А. Ботман / S.A. Botman: <https://orcid.org/0000-0002-0141-8877>

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

Финансирование. Данное исследование проведено в рамках гранта Lithuania–Russia Cross-border Cooperation Programme 2014–2020 EC Decision C (2016)8463.

Funding. This research is within the framework of the Lithuania–Russia Cross-border Cooperation Program grant 2014–2020 EC Decision C (2016)8463.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование было одобрено независимым этическим комитетом Центра клинических исследований ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта» и выполнено на базе клинико-диагностического центра ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта». Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Compliance with patients' rights and bioethics rules. The study was approved by the independent ethical committee of the Center for Clinical Research of the Baltic Federal University named after Immanuel Kant and carried out on the basis of the clinical diagnostic center of the Baltic Federal University named after Immanuel Kant. The patients' parents signed informed consent for their children's participation in the study.

Современные подходы к диагностике и лечению синдрома Леннокса–Гасто (обзор литературы)

К.Ю. Мухин^{1, 2}, О.А. Пылаева^{1, 2}

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

²ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 119579 Москва, ул. Академика Анохина, 9

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, резистентные к терапии эпилепсии составляют примерно 30 % среди всех форм этого заболевания. К таким заболеваниям относится в том числе синдром Леннокса–Гасто – классическая энцефалопатия развития и эпилептическая с дебютом в детском возрасте, характеризующаяся резистентностью к терапии, тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом. У пациентов этой категории сохраняется высокая актуальность поиск новых эффективных антиэпилептических препаратов, особенно в тех случаях, когда многочисленные комбинации антиэпилептических препаратов не дают эффекта, оперативное лечение невозможно и альтернативные методы (стимуляция блуждающего нерва и кетогенная диета) малоэффективны. Авторы представляют обзор литературы, посвященный современной дефиниции и диагностическим критериям синдрома Леннокса–Гасто, методам диагностики и лечению этой формы эпилепсии, имеющей тяжелое течение и в целом неблагоприятный прогноз.

Ключевые слова: эпилепсия, синдром Леннокса–Гасто, диагностика, лечение, антиэпилептический препарат, эффективность, переносимость, у детей и подростков, взрослых

Для цитирования: Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Современные подходы к диагностике и лечению синдрома Леннокса–Гасто (обзор литературы). Русский журнал детской неврологии 2023;18(4):36–43. DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2023-18-4-36-43>

The modern approaches to the diagnostics and treatment of Lennox–Gastaut syndrome (literature review)

K. Yu. Mukhin^{1, 2}, O. A. Pylaeva^{1, 2}

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

²Svt. Luka's Institute of Child and Adult Neurology and Epilepsy; 9 Akademika Anokhina St., Moscow 119579, Russia

Contacts: Konstantin Yuryevich Mukhin center@epileptologist.ru

Despite significant advances made in epileptology, treatment-resistant epilepsy accounts for approximately 30 % of all forms of this disease. Such diseases include, among others, Lennox–Gastaut syndrome – a classic developmental and epileptic encephalopathy with onset in childhood, characterized by resistance to therapy, severe course and poor prognosis. For patients in this category, the search for new effective antiepileptic drugs remains highly relevant, especially in cases where numerous combinations of antiepileptic drugs do not produce an effect, surgical treatment is impossible, and alternative methods (vagus nerve stimulation and ketogenic diet) are ineffective. The authors present a review of the literature on the modern definition and diagnostic criteria of Lennox–Gastaut syndrome, diagnostic methods and treatment of this form of epilepsy, which has a severe course and a generally unfavorable prognosis.

Keywords: epilepsy, Lennox–Gastaut syndrome, diagnostics, treatment, antiepileptic drug, effectiveness, tolerability, in children and adolescents, in adults

For citation: Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. The modern approaches to the diagnostics and treatment of Lennox–Gastaut syndrome (literature review). *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = Russian Journal of Child Neurology 2023;18(4):36–43. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2023-18-4-36-43>

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в терапии эпилепсии, резистентные к лечению случаи составляют примерно 30 % среди всех форм данного заболевания [3, 5, 8, 31]. У пациентов этой категории сохраняет высокую актуальность поиск новых эффективных антиэпилептических препаратов (АЭП), особенно в тех случаях, когда многочисленные комбинации АЭП не дают эффекта, оперативное лечение невозможно и альтернативные методы (стимуляция блуждающего нерва и кетогенная диета) малоэффективны. Еще один подход – рациональные комбинации существующих АЭП с супрааддитивным и синергичным эффектами. Длительное наблюдение показывает, что у 20–30 % пациентов с фармакорезистентной эпилепсией в дальнейшем удается достичь ремиссии при смене режима терапии [3, 5, 8, 31].

К таким резистентным к лечению заболеваниям относится в том числе синдром Леннокса–Гастро (СЛГ) – классическая энцефалопатия развития и эпилептическая (ЭРЭ) с дебютом в детском возрасте, характеризующаяся резистентностью к терапии, тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом. Лечение СЛГ представляет большие сложности в связи с сочетанием в картине заболевания приступов нескольких типов, их резистентностью к терапии, возможной эволюцией клинико-электроэнцефалографической картины СЛГ с возрастом, а также возможностью спонтанной флуктуации тяжести течения заболевания [19].

Синдром Леннокса–Гастро представляет собой ЭРЭ с широким спектром этиологических факторов. Заболевание развивается в результате синхронизированной высокочастотной активности в поврежденных нейронных сетях обоих полушарий в условиях возрастной предрасположенности у детей. СЛГ характеризуется следующими основными признаками:

- 1) множественные типы эпилептических приступов (с обязательным наличием тонических), резистентные к терапии, с дебютом до 18 лет;
- 2) когнитивные и часто поведенческие нарушения, которые могут отсутствовать в дебюте приступов;
- 3) диффузная медленная пик-волновая и генерализованная пароксизмальная быстроволновая активность на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) [18, 45].

В соответствии с новой международной классификацией 2022 г. СЛГ включен в группу эпилептических синдромов детского возраста и относится к категории ЭРЭ [45, 47]; СЛГ может быть отнесен как к генетическим, так и к структурным формам, имеющим черты как генерализованной, так и фокальной эпилепсии [43, 44].

Синдром Леннокса–Гастро – достаточно редкая форма эпилепсии. Частота встречаемости составляет от 1–4 до 6,6 % среди всех форм эпилепсии у детей и 1–2 % среди больных всех возрастных групп [11, 22]

и возрастает до 16 % в популяции детей с умственной отсталостью и эпилепсией [35].

Синдром Леннокса–Гастро – гетерогенное и полиэтиологичное заболевание; подразделяется на случаи с установленной этиологией (чаще генетической или структурной) и неустановленной (криптогенной). Несмотря на применение всех современных методик обследования пациентов, доля случаев СЛГ с неустановленной этиологией составляет от 35 % [11] до 44 % [35].

Наиболее спорным остается принципиальный вопрос о возможности существования локальных изменений на томограмме, фокальных приступов и мультирегиональных ЭЭГ-паттернов в рамках СЛГ. С нашей точки зрения, «истинный» СЛГ является вариантом эпилептических энцефалопатий, обычно генетических или неустановленной этиологии. При обнаружении локальных структурных изменений на томограмме и фокальных приступов, даже при наличии клинико-электроэнцефалографических признаков СЛГ, правильнее говорить о структурной фокальной эпилепсии с «фенокопией» СЛГ [5, 15, 25].

«Классические» случаи СЛГ относятся к генетическим генерализованным формам эпилепсии [3, 23]. С каждым годом расширяется список генов, мутации в которых могут приводить к развитию данного заболевания. Наиболее распространенные генетические причины СЛГ – мутации в генах *GABRB3*, *STXBPI*, *FOXG1*, *ALG13*, *SCN8A*, *DNM1*, *CHD2*, а также *SCN1A* [10, 32, 37, 38, 45]. Реже могут выявляться хромосомные микроделеции, а также мутации в генах *GABBR2*, *FASN*, *RYR3* [35]; *CAC-NA1A*, *FLNA*, *GABRA1*, *GRIN1*, *GRIN2A*, *GRIN2B*, *HDAC3*, *HNRNPU*, *IQSEC2*, *mTOR*, *NEDD4L* и *SYNGAP1* [38]. Описаны случаи СЛГ у больных синдромами Дауна, Ретта, кольцевой 20-й хромосомы [30, 45].

В основе структурных форм СЛГ лежат прежде всего нарушения кортикального развития (которые могут иметь и генетическое происхождение), перинатальные энцефалопатии, опухоли головного мозга, факотомозы, последствия перенесенных энцефалитов (чаще – герпетического) и черепно-мозговых травм [18, 23, 44]. Публикации В.А. Карлова (2019), W.T. Blume (1994; 2001), С. Juhász (2019) подчеркивают ведущую роль лобной коры (особенно дорсолатеральных отделов) в патогенезе СЛГ по механизму вторичной билатеральной синхронизации [2, 15, 26]. Однако данные случаи, с нашей точки зрения, правильнее относить к структурным фокальным эпилепсиям с «фенокопией» СЛГ.

Заболевание дебютирует в возрасте от 2 до 8 лет. Пик начала приходится на дошкольный возраст – 3–5 лет. При симптоматической форме отмечается более ранний дебют, чем при криптогенной. Примерно в 20 % случаев СЛГ трансформируется из синдрома Веста [23, 35]. До 50 % случаев ЭРЭ, синдрома инфантильных

эпилептических спазмов у больных младенческого возраста с течением времени трансформируются в СЛГ [45, 47]. Фебрильные приступы предшествуют развитию СЛГ в 10 % случаев [9].

Семиология приступов при СЛГ крайне разнообразна. Для установления диагноза СЛГ обязательно наличие тонических приступов, проявляющихся устойчивым мышечным напряжением в аксиальной и конечностной мускулатуре продолжительностью от 3 с до 2 мин; тонические приступы наиболее выражены во сне. В дополнение к тоническим приступам второй тип приступов обязателен для установления диагноза СЛГ и может включать любой другой тип приступов из следующих: атипичные абсансы, атонические, миоклонические, фокальные с нарушением сознания, генерализованные тонико-клонические, бессудорожный эпилептический статус, эпилептические спазмы [45].

С целью установления этиологии заболевания всем пациентам с СЛГ рекомендовано проведение генетических исследований последнего поколения (next generation sequencing, NGS), среди которых приоритетное значение имеют полное секвенирование экзома и, в ряде случаев, хромосомный микроматричный анализ экзонного уровня [11, 32]. При отсутствии верифицированных генетических нарушений, а также при наличии у больных фокальных приступов и очаговых неврологических симптомов обязательно проведение высокоразрешающей магнитно-резонансной томографии по программе эпилептологического сканирования. Фокальные кортикальные дисплазии, особенно IA типа, чрезвычайно сложно визуализируются на томограмме и могут быть причиной «структурного варианта» СЛГ [12]. Раннее выявление кандидатов на операцию и проведение хирургического лечения эпилепсии во многих случаях позволяют избавить пациентов от приступов и улучшить их когнитивные функции (Н. Holthausen и соавт., 2014).

В 1966 г. Марсельской группой были впервые опубликованы клиничко-электроэнцефалографические критерии синдрома Леннокса [21], которые включали:

- 1) частые тонические приступы и абсансы типа petit mal variant;
- 2) задержку психического развития;
- 3) ЭЭГ-аномалии в межприступном периоде с псевдоритмичными диффузными медленными пик-волновыми комплексами частотой 1,5–2,0 в секунду.

В дальнейшем различными группами авторов предлагались диагностические критерии СЛГ и наиболее точные были представлены А. Beaumanoir и Ch. Dravet (1992), а затем Р. Genton и Ch. Dravet (2007). Они базируются на классической триаде Леннокса, касающейся характера приступов, когнитивных нарушений и данных ЭЭГ.

- 1) эпилептические приступы: аксиальные тонические, атонические и атипичные абсансы;
- 2) нарушения ЭЭГ: разряды диффузных медленных пик-волновых комплексов в бодрствовании (“petit mal variant”), а также пробеги быстрых ритмичных волн, медленных полиспайков и, сверх того, генерализованной быстрой активности с частотой около 10 Гц во сне;
- 3) неврологический статус: задержка психического развития в сочетании с нарушениями поведения [13, 22].

Приводим современные диагностические критерии СЛГ согласно новой международной классификации эпилептических синдромов 2022 г. [45].

Обязательные критерии

Приступы: тонические + хотя бы 1 из любого следующего типа приступов:

- атипичные абсансы;
- атонические;
- миоклонические;
- фокальные с нарушением сознания;
- генерализованные судорожные;
- неконвульсивный эпилептический статус;
- эпилептические спазмы.

ЭЭГ: генерализованные медленные пик-волновые разряды частотой <2,5 Гц (или их наличие в анамнезе на других ЭЭГ); генерализованная пароксизмальная быстроволновая активность во сне (или ее наличие в анамнезе на других ЭЭГ).

Возраст дебюта: до 18 лет.

Долгосрочный исход: резистентная к терапии эпилепсия. Интеллектуальная недостаточность от легкой до глубокой.

Настораживающие признаки

ЭЭГ: фотопароксизмальный ответ на низкочастотную ритмическую фотостимуляцию (предполагает наличие нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа).

Возраст дебюта: после 10 лет.

Критерии исключения

ЭЭГ: устойчивый фокус эпилептиформной активности без генерализованных пик-волновых разрядов.

Принципы лечения СЛГ. СЛГ, по определению, относится к наиболее тяжелым и резистентным к лечению формам эпилепсии. Как и при большинстве эпилептических энцефалопатий, в задачу лечения входит не только купирование приступов, но и уменьшение

выраженности эпилептиформной активности на ЭЭГ, которая сама по себе способствует дополнительному ухудшению когнитивных функций.

Сложности терапии СЛГ, по нашему мнению, определяют следующие факторы:

- 1) полиэтиологичность заболевания (включая генетические и структурные формы), высокая частота неустановленной этиологии;
- 2) полиморфизм приступов, как генерализованных, так и фокальных (с преобладанием генерализованных);
- 3) высочайшая частота приступов, статусное течение;
- 4) риск аггравации приступов, в том числе эпилептического статуса;
- 5) необходимость во всех случаях длительной политерапии АЭП, что приводит к сложностям лекарственного взаимодействия и риску возникновения системных побочных явлений;
- 6) персистенция приступов во взрослом возрасте; возникновение значительных сложностей курации данных пациентов неврологами, не имеющими опыта работы с детьми с СЛГ;
- 7) фармакорезистентность (обязательный критерий), определяющая скептицизм многих врачей в отношении лечения СЛГ [3–5, 8].

В лечении СЛГ в настоящее время применяются следующие методы.

Практический опыт врачей во всем мире показал, что монотерапия при СЛГ обычно неэффективна и верным терапевтическим подходом является «рациональная политерапия» (с учетом побочных эффектов, лекарственных взаимодействий и механизмов действия АЭП) [14, 42]. Лечение осуществляется применением политерапии АЭП в максимально переносимых дозах [16, 19, 28, 29]. В качестве стартовой терапии, как правило, применяется вальпроат в дозе 30–60 мг/кг/сут. В настоящее время в мире официально зарегистрированы несколько АЭП для лечения СЛГ: руфинамид, фелбамат, ламотриджин, топирамат и клобазам (приступы падений), и еще несколько АЭП применяются off-label с определенными показаниями и ограничениями (например, вальпроат, бромиды) [34]. Препараты выбора в комбинированной терапии: руфинамид, ламотриджин (3–7 мг/кг/сут), топирамат (3–10 мг/кг/сут), этосуксимид при абсансах (20–40 мг/кг/сут), леветирацетам (30–60 мг/кг/сут), перампанел при наличии фокальных приступов (4–8 мг/сут), клобазам при статусном течении приступов и миотонических падениях (или миоклонически-атонических приступах – генерализованных приступах, проявляющихся миоклоническим подергиванием, вслед за которым возникает мышечная атония с падением) (около 1 мг/кг/сут) [24, 34–36, 38]. Исходя из нашей практики, оптимальные

Методы лечения СЛГ

Медикаментозные методы (применение АЭП) [18, 22]:

- 1) базовые АЭП (возможно в монотерапии): вальпроат, топирамат, ламотриджин, фелбамат*;
- 2) дополнительные АЭП: руфинамид, сукцинимиды, зонисамид, леветирацетам, перампанел, бензодиазепины, карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, фенобарбитал;
- 3) иммуноглобулины (недостаточно);
- 4) глюкокортикостероиды (недостаточно);
- 5) тиреотропин-релизинг-гормон (недостаточно);
- 6) каннабидиол (эпидиолекс*) (вероятно эффективен);
- 7) фенфлюрамин* (эффективность изучается).

Возможна аггравация приступов (в ряде случаев) при применении клоназепам, нитразепам и габапентин, реже – карбамазепина.

Немедикаментозные методы [1, 18, 22]:

- 1) оперативное лечение при структурных формах: операции резекции и дисконнекции (эффект доказан, возможно полное излечение от эпилепсии!);
- 2) паллиативные методы с переменной эффективностью:
 - кетогенная диета;
 - стимуляция блуждающего нерва;
 - глубокая мозговая стимуляция;
 - субпиальные насечки;
 - передняя каллозотомия.

Кроме того, с целью улучшения развития и социализации необходимы регулярные коррекционные занятия со специалистами: психиатром, психологом, логопедом, дефектологом.

*АЭП не зарегистрирован в РФ.

комбинации в лечении СЛГ следующие: вальпроат + руфинамид, или ламотриджин, или топирамат; вальпроат + этосуксимид + клобазам [5].

В соответствии с рекомендациями эксперта С.Р. Panayotopoulos (2007, 2010), в лечении СЛГ и других эпилептических энцефалопатий к препаратам первого выбора относят вальпроат, ламотриджин, левитирацетам, руфинамид, топирамат (выбор АЭП в большей степени зависит от преобладающего типа эпилептических приступов). К препаратам второго выбора автор относит клобазам, клоназепам, этосуксимид, фенитоин, фелбамат. Альтернативными методами в резистентных случаях являются кетогенная диета, стимуляция блуждающего нерва, хирургическое лечение (при наличии показаний) [41].

В 2017 г. группой экспертов [19] был предложен алгоритм лечения СЛГ. В связи с эволюцией СЛГ с возрастом и сложностями дифференциального диагноза пациенты с клинической и ЭЭГ-картиной, имеющей черты СЛГ (даже если попытки проведения дифференциального диагноза были неуспешными), должны получать лечение, как при СЛГ, до тех пор, пока не будет доказано, что они страдают другим заболеванием, и не будет установлен точный диагноз [19]. В связи с тем, что контроль приступов при СЛГ труднодостижим, на протяжении всего заболевания, на разных возрастных этапах нужно соблюдать баланс между эффективностью и побочными эффектами, так как основной целью терапии становится не полное купирование приступов, а максимально возможное улучшение качества жизни пациентов (Е.С. Hancock, J.H. Cross, 2012). В большинстве случаев целью лечения становится максимальное уменьшение тяжести и частоты наиболее травматичных типов приступов у данного больного (Е.С. Hancock, J.H. Cross, 2012), к которым в первую очередь относятся приступы падений. У пациентов с недавно диагностированным СЛГ препаратом первого выбора в монотерапии является вальпроат, что связано с широким спектром его действия и низким потенциалом аггравации [19]. Применение вальпроата ассоциировано с риском развития гепатотоксичности и тромбоцитопении, который повышается при политерапии [38]. Но основными проблемами являются тератогенный эффект препарата и негативное влияние на репродуктивные функции, что ограничивает его применение при эпилепсии у женщин детородного возраста [19] теми ситуациями, когда вальпроат является наиболее эффективным препаратом с учетом типа приступов и формы эпилепсии [46]. Если вальпроат в монотерапии не вызывает значительного улучшения (в большинстве случаев при

СЛГ монотерапия недостаточно эффективна), рекомендованы переход на политерапию и добавление ламотриджина. Если комбинация вальпроата и ламотриджина не обеспечивает адекватный контроль приступов, рекомендовано добавление руфинамида (при этом нужно попытаться отменить вальпроат или ламотриджин). В рамках данного алгоритма руфинамид относится к препаратам первого выбора в дополнительной терапии наравне с ламотриджином (авторы рекомендуют вводить руфинамид сразу после констатации неэффективности инициальной монотерапии вальпроатом и недостаточной эффективности комбинации вальпроата и ламотриджина).

Топирамат, клобазам и фелбамат – препараты второго выбора в комбинированной терапии. При введении в политерапию нового АЭП нужно попытаться отменить один из менее эффективных препаратов, так как отсутствуют доказательства дополнительной эффективности при применении комбинации более чем из 2 АЭП. Кроме того, комбинация из нескольких АЭП значительно повышает риск развития побочных эффектов и лекарственных взаимодействий.

В дальнейшем в дополнительной терапии возможно применение левитирацетама, зонисамида и перампанела (так как эти АЭП имеют широкий спектр действия), этосуксимида (может быть эффективен в лечении абсансов, но должен всегда применяться в комбинации с АЭП, эффективным в отношении тонико-клонических или тонических/атонических приступов, так как этосуксимид неэффективен в отношении приступов этого типа). Также в наиболее резистентных случаях рассматриваются возможности применения стирипентола* (в комбинации с вальпроатом и клобазамом) [19].

В соответствии с последними рекомендациями Национального института здоровья и качества клинической помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) стартовая монотерапия у детей с СЛГ начинается с вальпроата; в дополнительной терапии у детей, подростков и взрослых применяется ламотриджин (возможно применение также в монотерапии), далее – клобазам, клобазам + каннабидиол*, руфинамид и топирамат. Альтернативными методами являются кетогенная диета и применение фелбамата в специализированных центрах. Отдельно выделены АЭП, которые могут в ряде случаев вызывать аггравацию при СЛГ: карбамазепин, габапентин, окскарбазепин, лакосамид, фенобарбитал, прегабалин, тиагабин и вигабатрин. Следует обратить внимание на то, что в перечень АЭП, способных вызвать аггравацию при СЛГ, также включен ламотриджин [20]. J.H. Cross и соавт. (2017) также считают, что кар-

*АЭП не зарегистрирован в РФ.

бамазепин, окскарбазепин, эсликарбазепина ацетат, тиагабин и фенитоин могут применяться лишь с большой осторожностью в связи с потенциальным риском аггравации приступов падений, имеющих миоклонический компонент [19]. Однако, с нашей точки зрения, у пациентов старшего детского возраста и взрослых в случае преобладания фокальных и билатеральных тонико-клонических приступов возможно в комбинированной терапии применять препараты, блокирующие натриевые каналы: фенитоин, карбамазепин, окскарбазепин и лакосамид [5].

По мнению R. Sankar и соавт. (2023), на основании клинического опыта руфинамид должен быть первым препаратом в дополнительной терапии, в том числе в комбинации с клобазамом, и может быть высокоэффективен в лечении тонически-атонических приступов при СЛГ [42].

Приступы падений при СЛГ наиболее опасны для пациентов и представляют чрезвычайно важную проблему, так как связаны с риском травматизации [14]. В настоящее время в лечении приступов падений доказана эффективность следующих АЭП в дополнительной терапии: руфинамид, каннабидиол, клобазам, фелбамат, фенфлюрамин, ламотриджин и топирамат [14]. Приступы падений при СЛГ сокращаются на фоне лечения от 68,3 % – при применении высоких доз клобазам до 14,8 % – при приеме топирамата [14].

Прогноз заболевания всегда очень серьезен. Полная ремиссия достигается, по данным разных авторов, от 0 до максимум 14 % случаев (M. Nikanogova и соавт., 2009, 2014) [3, 7, 32]. Необходима ранняя верификация структурных форм СЛГ с проведением, в случае возможности, радикального оперативного вмешательства: фокальной кортикальной резекции или гемисферотомии. Раннее проведение оперативного вмешательства может значительно улучшить когнитивные функции пациентов и качество жизни семьи (H. Holthausen и соавт., 2013) [12].

Особенности лечения СЛГ в разные возрастные периоды. СЛГ начинается обычно в детском возрасте и имеет пожизненное течение. В ряде случаев заболевание впервые начинается или диагностируется в подростковом или взрослом возрасте [27]. В других случаях клиническая картина СЛГ формируется в результате эволюции младенческих ЭРЭ. Назначение АЭП при СЛГ в разном возрасте имеет свои особенности.

Синдром Леннокса–Гастро в младенчестве. В случае трансформации СЛГ из синдрома эпилептических инфантильных спазмов или младенческих ЭРЭ может быть эффективен вигабатрин (в средней дозе 100 мг/кг/сут), особенно при структурных формах эпилепсии [4, 5, 19].

В лечении СЛГ у детей, как обсуждалось выше, применяются вальпроат (в стартовой терапии), руфинамид, топирамат, ламотриджин, этосуксимид и клобазам.

В соответствии с алгоритмом, предложенным J.H. Cross и соавт. (2017), при эволюции других форм эпилепсии (например, синдрома инфантильных спазмов) у детей раннего возраста с туберозным склерозом к терапии может быть добавлен вигабатрин в средней дозе 100 мг/кг/сут. Если пациенты уже получают вальпроат к моменту установления диагноза СЛГ, следующим этапом рекомендуется добавление к вальпроату ламотриджина, далее – введение руфинамида, и далее – действовать в соответствии с ранее предложенным общим алгоритмом.

Если пациент ранее не получал вальпроат, а получает другой АЭП к моменту установления диагноза СЛГ (чаще – леветирацетам), предлагаются введение вальпроата с постепенной отменой леветирацетам и переход к предложенной схеме.

Если пациент получает более 1 АЭП и не получает вальпроат, предлагается введение вальпроата с постепенной отменой 1 АЭП. При отсутствии улучшения, если пациент не получает ламотриджин, J.H. Cross и соавт. предлагают постепенную отмену второго АЭП и введение ламотриджина (в комбинации с вальпроатом), а далее переход к предложенной схеме [19].

Синдром Леннокса–Гастро у взрослых. Типичные клинические и ЭЭГ-характеристики СЛГ присутствуют именно в детском возрасте и со временем могут изменяться [33, 41]. Поэтому в тех случаях, когда СЛГ не диагностирован в детском возрасте, установление диагноза этого клинического синдрома у взрослых может вызывать затруднение [27, 41]. Важно отметить, что, поскольку СЛГ, как правило, начинается в детском возрасте, сохранение приступов во взрослом возрасте всегда указывает на резистентное течение эпилепсии [41]. Рефрактерность эпилептических приступов к терапии при СЛГ встречается часто: известно, что только у 10 % пациентов с СЛГ достигается ремиссия во взрослом возрасте и у 90 % формируется фармакорезистентная эпилепсия [38]. Следует учитывать, что, как правило, у этих пациентов проводились попытки терапии большинством из применяемых в настоящее время АЭП без существенного улучшения.

По данным систематического обзора D. Samanta (2021), к настоящему времени в рандомизированных контролируемых исследованиях была доказана эффективность при СЛГ, в том числе у взрослых, следующих АЭП: руфинамида, ламотриджина, топирамата, фелбамата, клобазам и каннабидиола [41].

G. Montouris и соавт. (2020) предложили алгоритм ведения взрослых пациентов с СЛГ, в соответствии с которым выделено 3 уровня терапии. На 1-м уровне препаратами первого выбора являются вальпроат, клобазам, ламотриджин, руфинамид, топирамат и каннабидиол. На 2-м уровне возможно применение АЭП второго выбора: леветирацетама, перампанела, зонисамида. На 3-м уровне возможно применение фелбамата, лакосамида, бриварацетама, ценобамата. Применяются реже, так как могут вызывать аггравацию приступов, карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, вигабатрин. Альтернативные (нефармакологические) методы — кетогенная диета и хирургическое лечение, каллозотомия, установка вагостимулятора, глубокая стимуляция мозга. Имеет большое значение социальное обеспечение пациентов: взаи-

модействие с психиатром, психологом, социальная терапия. Авторы предлагают обязательное включение генетических исследований (секвенирования нового поколения) в план обследования взрослых [33].

В лечении СЛГ у взрослых вальпроат следует с осторожностью применять у женщин (избегать назначения вальпроата у женщин с детородным потенциалом). Возможно применение следующих АЭП: ламотриджина, руфинамида, топирамата, леветирацетама, клобазама. У взрослых пациентов с наличием фокальных приступов могут применяться перампанел (4–8 мг/сут), ламотриджин, леветирацетам, а также с осторожностью (!) окскарбазепин (20–30 мг/кг/сут), лакосамид (200–400 мг/сут), фенобарбитал (200–300 мг/сут) и фенитоин (200–300 мг/сут) [5, 33, 41].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белоусова Е.Д., Бурд С.Г., Ермоленко Н.А., Мухин К.Ю. Диагностика и возрастная эволюция синдрома Леннокса–Гасто. Ведение пациентов в разных возрастных периодах. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2022;14(3):276–93. DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.124
Belousova E.D., Burd S.G., Ermolenko N.A., Mukhin K.Yu. Diagnostics and age-related evolution of Lennox–Gastaut syndrome. Management in diverse patient age periods. Epilepsya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and paroxysmal conditions 2022;14(3):276–93. (In Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.124
2. Карлов В.А. Эпилепсия с преобладанием приступов падения. В кн.: Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. 2-е изд.-е. М.: Бином, 2019. С. 221–237.
Karlova V.A. Epilepsy with predominant attacks of falling. In: Epilepsy in Children and Adult Women and Men. 2nd edn. Moscow: Binom, 2019. Pp. 221–237. (In Russ.)
3. Мухин К.Ю. Синдром Леннокса–Гасто. В кн.: Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис ЛТД, 2011. С. 176–224.
Mukhin K.Yu. Lennox–Gastaut syndrome. In: Epileptic Encephalopathies and Similar Syndromes in Children. Moscow: ArtService LTD, 2011. Pp. 176–224. (In Russ.)
4. Мухин К.Ю., Миронов М.Б. Клинические, электроэнцефалографические и нейровизуализационные характеристики эпилептических синдромов, ассоциированных с тоническими приступами. Русский журнал детской неврологии 2014;9(3):13–22.
Mukhin K.Yu., Mironov M.B. Clinical, electroencephalographic and neuroimaging characteristics of epileptic syndromes with tonic seizures. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2014;9(3):13–22. (In Russ.)
5. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы. Клинико-электроэнцефалографическая диагностика и терапия. В кн.: Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия (руководство для врачей). М.: Русский печатный двор, 2023. С. 146–323.
Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Epileptic syndromes. Clinical electroencephalographic diagnosis and therapy. In: Epileptic syndromes. Diagnostics and therapy (guide for doctors). Moscow: Russian Printing House, 2023. Pp. 146–323. (In Russ.)
6. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Современные подходы в лечении синдрома Леннокса–Гасто (обзор литературы). Русский журнал детской неврологии 2018;13(2):34–57. DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-2-34-57
7. Темин П.А., Никанорова М.Ю., Крапивкин А.И. и др. Синдром Леннокса–Гасто. В кн.: Диагностика и лечение эпилепсий у детей. М.: Можайск-Терра, 1997. С. 355–368.
Temin P.A., Nikanorova M.Yu., Krapivkin A.I. et al. Lennox–Gastaut syndrome. In: Diagnosis and Treatment of Epilepsy in Children. Moscow: Mozhaysk-Terra, 1997. Pp. 355–368. (In Russ.)
8. Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии. Том 1. Под ред. К.Ю. Мухина, Л.Ю. Глуховой, А.А. Холина. М.: Русский печатный двор, 2023. 912 с.
Epilepsy. Atlas of Electroclinical Diagnostics and Therapy. Vol. 1. Eds.: K.Yu. Mukhin, L.Yu. Glukhova, A.A. Kholin. Moscow: Russian Printing House, 2023. 912 p. (In Russ.)
9. Aicardi J., Levy Gomes A. The Lennox–Gastaut syndrome: Clinical and electroencephalographic features. In: The Lennox–Gastaut syndrome. Eds.: E. Niedermeyer, R. Degen. N.Y., 1988. Pp. 25–46.
10. Amrutkar Ch., Riel-Romero R.M. Lennox–Gastaut syndrome. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2023.
11. Asadi-Pooya A.A. Lennox–Gastaut syndrome: A comprehensive review. Neurol Sci 2018;39(3):403–14.
12. Bast T., Kahane P., Jayakar P. Epilepsy surgery in MRI-negative patients. In: Pediatric Epilepsy Surgery. Ed. by A. Arzimanoglou et al. 2016. Pp. 315–328.
13. Beaumanoir A., Dravet Ch. The Lennox–Gastaut syndrome. In: Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood ANd Adolescence. 2nd edn. Eds.: J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet et al. London: John Libbey, 1992. Pp. 307–312.
14. Besag F.M.C., Vasey M.J., Chin R.F.M. Current and emerging pharmacotherapy for the treatment of Lennox–Gastaut syndrome. Expert Opin Pharmacother 2023;24(11):1249–68. DOI: 10.1080/14656566.2023.2215924
15. Blume W.T. Pathogenesis of Lennox–Gastaut syndrome: Considerations and hypotheses. Epileptic Disord 2001;3:183–96.
16. Borrelli S., El Tahry R. Therapeutic approach to Lennox–Gastaut syndrome: A systematic review. Acta Neurol Belg 2019;119(3):315–24.
17. Brigo F., Jones K., Eltze C., Matricardi S. Anti-seizure medications for Lennox–Gastaut syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2021;4(4):CD003277. DOI: 10.1002/14651858.CD003277.pub4

18. Crespel A., Gelisse Ph., Macorig G. et al. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 6th edition with video. Paris: John Libbey Eurotext, 2019. Pp. 189–218.
19. Cross J.H., Auvin S., Falip M. et al. Expert opinion on the management of Lennox–Gastaut syndrome: Treatment algorithms and practical considerations. *Front Neurol* 2017;8:505. DOI: 10.3389/fneur.2017.00505
20. *Epilepsies in Children, Young People and Adults*. NICE Guideline, 2022. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217/chapter/treating-childhood-onset-epilepsies#lennoxgastaut-syndrome>.
21. Gastaut H., Roger J., Soulayrol R. et al. Childhood epileptic encephalopathy with diffuse slow spike-waves (otherwise known as “petit mal variant”) or Lennox syndrome. *Epilepsia* 1966;7(2):139–79.
22. Genton P., Dravet Ch. The Lennox–Gastaut syndrome. In: *Comprehensive Epileptology*. 2nd edn. Eds.: J. Engel, T.A. Pedley. Philadelphia: Lippincott–Raven, 2007. Pp. 2417–2427.
23. Guerrini R., Marini C. Epileptic encephalopathies. In: *Epilepsy and Epileptic seizures*. Eds.: S. Shorvon, R. Guerrini, M. Cook, S. Lhatoo. UK: Oxford University Press, 2013. Pp. 177–185.
24. Hancock E.C., Cross J.H. Treatment of Lennox–Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD003277. DOI: 10.1002/14651858.CD003277
25. Holthausen H., Fogarasi A., Arzimanoglou A., Kahane Ph. Structural (symptomatic) focal epilepsies of childhood. In: *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. Eds.: M. Bureau, P. Genton, C. Dravet et al. 5th edn. Paris: John Libbey Eurotext, 2012. Pp. 455–505.
26. Juhász C. Prefrontal cortex in the driving seat of epileptic networks in Lennox–Gastaut syndrome. *Neurology* 2019;16;93(3):91, 92.
27. Kerr M., Kluger G., Philip S. Evolution and management of Lennox–Gastaut syndrome through adolescence and into adulthood: are seizures always the primary issue? *Epileptic Disord* 2011;13(Suppl 1): S15–S26. DOI: 10.1684/epd.2011.0409
28. Kluger G., Glauser T., Krauss G. et al. Adjunctive rufinamide in Lennox–Gastaut syndrome: A long-term, open-label extension study. *Acta Neurol Scand* 2010;122(3):202–8. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2010.01334.x
29. Kluger G., Bauer B. Role of rufinamide in the management of Lennox–Gastaut syndrome (childhood epileptic encephalopathy). *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007;3(1):3–11.
30. Koutroumanidis M. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: A tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force. Paris: John Libbey Eurotext, 2018. Pp. 221–226.
31. Kwan P., Brodie M.J. Refractory epilepsy: Mechanisms and solutions. *Expert Rev Neurother* 2006;6(3):397P406.
32. Mastrangelo M. Lennox–Gastaut syndrome: A state of the art review. *Neuropediatrics* 2017;48(3):143–51.
33. Montouris G., Aboumatar S., Burdette D. et al. Expert opinion: Proposed diagnostic and treatment algorithms for Lennox–Gastaut syndrome in adult patients. *Epilepsy Behav* 2020;110:107146.
34. Montouris G.D., Wheless J.W., Glauser T.A. The efficacy and tolerability of pharmacologic treatment options for Lennox–Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2014;55(Suppl 4):10–20. DOI: 10.1111/epi.12732
35. Morita D.A., Glauser T. Lennox–Gastaut Syndrome. In: *Pediatric Epilepsy*. 4rd edn. New York: Demos, 2017. Pp. 451–466.
36. Mukhin K.Yu. Lennox–Gastaut syndrome. In: *Epileptic Encephalopathies*. Paris: John Libbey, 2014. Pp. 127–158
37. Nwosu G., Reddy S.B., Riordan H.R.M., Kang J.-Q. Variable expression of GABAA receptor subunit gamma 2 mutation in a nuclear family displaying developmental and encephalopathic phenotype. *Int J Mol Sci* 2022;23:9683. DOI: 10.3390/ijms23179683
38. Ostendorf A.P., Ng Y.T. Treatment-resistant Lennox–Gastaut syndrome: Therapeutic trends, challenges and future directions. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13:1131–40. DOI: 10.2147/NDT.S115996
39. Panayiotopoulos C.P. *A Clinical Guide TO Epileptic Syndromes and Their Treatment: Based on the ILAE Classifications and Practice Parameter Guidelines*. 2nd edn. London: Springer, 2010. 654 p.
40. Panayotopoulos C.P. *Principles of therapy in the epilepsies. In: A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and Their Treatment*. London: Springer, 2007. Pp. 155–184.
41. Samanta D. Management of Lennox–Gastaut syndrome beyond childhood: A comprehensive review. *Epilepsy Behav* 2021;114(Pt A): 107612. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107612
42. Sankar R., Chez M., Pina-Garza J.E. et al. Proposed anti-seizure medication combinations with rufinamide in the treatment of Lennox–Gastaut syndrome: Narrative review and expert opinion. *Seizure* 2023;110:42–57. DOI: 10.1016/j.seizure.2023.05.018
43. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G. et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):512–21.
44. Shorvon S. The causes of epilepsy. In: *Epilepsy and Epileptic seizures*. Eds.: S. Shorvon, R. Guerrini, M. Cook, S. Lhatoo. Oxford: Oxford University Press, 2013. Pp. 61–69.
45. Specchio N., Wirrell E.C., Scheffer I.E. et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022;63(6):1398–442.
46. Tomson T., Marson A., Boon P. et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia* 2015;56(7):1006–19. DOI: 10.1111/epi.13021
47. Wirrell E.C., Nabbout R., Scheffer I. et al. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022;63(6):1333–48.

ORCID авторов / ORCID of authors

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>

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

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

Статья поступила: 01.11.2023. **Принята к публикации:** 07.12.2023.
Article submitted: 01.11.2023. **Accepted for publication:** 07.12.2023.

Подострая комбинированная дегенерация спинного мозга токсической этиологии (клинический случай)

А.А. Кондратов, А.С. Котов

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

Контакты: Андрей Александрович Кондратов mrandrewkon@yandex.ru; Алексей Сергеевич Котов alex-013@yandex.ru

В течение более 200 лет после своего открытия оксид азота (I) широко используется в медицине как средство для наркоза, в автопроизводстве – как средство, улучшающее характеристики двигателей, в пищевой промышленности – как консервант и, к сожалению, у молодежи – как легкое наркотическое вещество. Несмотря на распространенное мнение об отсутствии вреда от использования «веселящего газа» в рекреационных целях, в литературе и на практике часто встречаются пациенты с различными осложнениями, в том числе неврологическими, вызванными именно употреблением оксида азота (I). Одним из главных механизмов патологического воздействия закиси азота на нервную ткань является инактивация витамина B₁₂. Это было доказано путем изучения физико-химических свойств газа и его влияния на организм лабораторных животных, изменения концентрации определенных веществ в организме человека, а также путем использования цианокобаламина для лечения данных пациентов. В настоящей работе описан клинический случай развития миелополиневропатии, обусловленной токсическим воздействием оксида азота (I).

Ключевые слова: оксид азота (I), «веселящий газ», миелополиневропатия, комбинированная подострая дегенерация спинного мозга, цианокобаламин

Для цитирования: Кондратов А.А., Котов А.С. Подострая комбинированная дегенерация спинного мозга токсической этиологии (клинический случай). Русский журнал детской неврологии 2023;18(4):44–8. DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2023-18-4-44-48>

Subacute combined degeneration of the spinal cord of toxic etiology (clinical case)

A.A. Kondratov, A.S. Kotov

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

Contacts: Andrey Aleksandrovich Kondratov mrandrewkon@yandex.ru; Aleksey Sergeevich Kotov alex-013@yandex.ru

For more than two hundred years after its discovery, nitric oxide (I) has been widely used in medicine as an anesthetic, in the car industry as an engine performance enhancer, in the food industry as a preservative, and, unfortunately, among young people as a mild narcotic substance. Despite the widespread opinion that there is no harm from the use of “laughing gas” for recreational purposes, in the literature and in practice, there are a lot of cases when patients suffer from various complications, including neurological ones, caused precisely by the use of nitric oxide (I). One of the main mechanisms of the pathological effects of nitrous oxide on the nervous tissue is the inactivation of vitamin B₁₂. This has been proven by studying the physicochemical properties of the gas, the effect on the organisms of laboratory animals, the change in the concentration of certain substances in the human body, and also by the use of cyanocobalamin for the treatment of these patients. This article describes a clinical case of the development of myelopolyneuropathy caused by the toxic effects of nitric oxide (I).

Keywords: nitric oxide (I), “laughing gas”, myelopolyneuropathy, combined subacute degeneration of the spinal cord, cyanocobalamin

For citation: Kondratov A.A., Kotov A.S. Subacute combined degeneration of the spinal cord of toxic etiology (clinical case). Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2023;18(4):44–8. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2023-18-4-44-48>

С оксидом азота (I) человечество познакомилось в 1772 г., когда британский химик Джозеф Пристли путем нагревания железных опилок, смоченных азотной кислотой, выделил газ, который назвал «флогистинированный нитрозный воздух». Лишь спустя почти столетие, в 1844 г., американский дантист Хорис Уэллс активно начал использовать закись азота в анестезиологических целях. С тех пор данный газ активно применяется врачами-анестезиологами и стоматологами в своей практике.

Однако, помимо своего анальгетического эффекта, закись азота известна обществу и как психотропное наркотическое вещество. Начиная с конца XVIII в. и по сей день люди разных возрастных групп используют «веселящий газ» с целью вызвать эйфорическое состояние и галлюцинации [6].

Несмотря на бытующее в обществе мнение о безвредности использования оксида азота (I) в рекреационных целях, в медицинской литературе описано множество случаев развития различных осложнений, в том числе неврологических.

Как известно, оксид азота (I) оказывает нейротоксическое действие как напрямую (антагонизм NMDA-и опиоидных рецепторов, ингибирование ферментов, изменение мозгового кровотока), так и опосредованно через витамин B₁₂. Инактивация метилкобаламина происходит за счет окисления иона кобальта, что, в свою очередь, приводит к замедлению многих реакций, в которых B₁₂ является кофактором (превращение гомоцистеина в метионин, 5-МТНФ в ТНФ, метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА). Данное дефицитное состояние приводит к периферическим невропатиям (59 %), подострой комбинированной дегенерации спинного мозга (36 %), токсической энцефалопатии (5 %), что в целом проявляется клинической картиной энцефаломиелополиневропатии [2–4].

Наиболее часто интоксикация закисью азота дебютирует с гипестезии дистальных отделов нижних конечностей. В дальнейшем могут присоединяться следующие симптомы:

- сенситивная атаксия (66,7 %);
- двигательные нарушения (58,3 %);
- гипо- и арефлексия (50 %);
- гипотония мышц рук и ног (41,7 %);
- аффективные нарушения (33,3 %);
- гипотрофия мышц голени и стоп (16,7 %);
- симптом Лермитта (16,7 %);
- пирамидные знаки (25 %).

В зависимости от времени возникновения симптомов принято выделять острое начало (до 4 нед), имеющее место в 41,7 % всех случаев, подострое начало (4–8 нед) – 25 % всех случаев, хроническое течение (>8 нед) – 33,3 % всех случаев [1].

Маркером токсического воздействия закиси азота, выявляемым при лабораторных исследованиях, явля-

ется снижение концентрации витамина B₁₂ в крови (<200 пг/мл). Однако данное изменение было отмечено только у 30 % пациентов. Более специфическим и патогномичным отклонением является повышение уровней гомоцистеина (>15 мкмоль/л) и метилмалоновой кислоты (>0,75 мкмоль/л). Ввиду ограниченной доступности определения концентрации метилмалоновой кислоты в плазме исследование концентрации гомоцистеина предпочтительнее.

Среди инструментальных методов диагностики наиболее информативны стимуляционная электромиография (ЭНМГ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). При проведении ЭНМГ чаще всего регистрируются нарушения как моторных, так и сенсорных нервных волокон, преимущественно в нижних конечностях, смешанного аксонального и демиелинизирующего характера.

При проведении МРТ чаще всего выявляются гиперинтенсивные очаги в T2-режиме. Поражения спинного мозга обычно затрагивают >3 сегментов с наиболее частой локализацией в шейном отделе, реже – в грудном отделе спинного мозга. Дисфункция гематоэнцефалического барьера и возникающий вследствие этого выход контрастного вещества в ткани выявляются редко. Есть некоторая взаимосвязь между возрастом пациента и локализацией поражения. Так, у пациентов среднего возраста чаще поражаются шейный и верхнегрудной отделы спинного мозга, тогда как у детей и подростков – шейный и нижнегрудной. На аксиальных срезах МРТ очаги имеют специфическую форму в виде перевернутой буквы V, что отражает преимущественную вовлеченность задних канатиков [5].

Основу терапевтического подхода при интоксикации закисью азота, помимо отказа от злоупотребления этим веществом, составляет витаминотерапия (введение витамина B₁₂). Существует несколько схем терапии цианокобаламином [1]:

- ежедневное введение витамина B₁₂ в дозе 1000 мкг внутримышечно (в/м) в течение 1 нед, далее – 1000 мкг в/м 1 раз в неделю в течение 4 нед, далее – 1000 мкг в/м 1 раз в месяц;
- ежедневное введение витамина B₁₂ в дозе 1000 мкг в/м в течение 1–2 нед с последующим введением этой дозы 1 раз в 1–3 мес;
- еженедельное введение витамина B₁₂ в дозе 1000 мкг в/м на протяжении 4 нед с последующим введением этой дозы 1 раз в месяц;
- введение витамина B₁₂ в дозе 1000 мкг в/м через 1 день в течение до 3 нед или до тех пор, пока не будет отмечено улучшение состояния.

Прогноз восстановления при данном патологическом состоянии индивидуальный и переменный, зависит от возраста пациента, объема неврологическо-

го дефицита, коморбидности, а также времени начала специфической терапии.

Клинический случай

У пациентки Г., 23 лет, в середине апреля 2023 г. появились жалобы на онемение стоп. В течение недели ощущение онемения распространилось проксимально на область голеней, бедер и туловище до уровня молочных желез, а также на верхние конечности до уровня локтевого сустава. За медицинской помощью не обращалась. 20.04.2023 потеряла возможность самостоятельно ходить вследствие слабости в нижних конечностях. 25.04.2023 госпитализирована в неврологическое отделение для взрослых ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Из анамнеза жизни известно, что пациентка с декабря 2022 г. на нерегулярной основе (1 раз в 3–5–7 дней) употребляла закись азота в ингаляционной форме в рекреационных целях (по пять 10-литровых баллонов в сутки). Перенесенные заболевания: хронический эрозивный гастрит, пограничное расстройство личности (2014 г.), биполярное аффективное расстройство (2021 г.), двусторонний отит и гайморит (март 2023 г.). На момент госпитализации пациентка на постоянной основе принимает флуоксетин 20 мг/сут, ламотриджин 300 мг/сут, алпразолам 2 мг/сут. Со слов пациентки, с 2020 г. по декабрь 2022 г. — ежедневное употребление алкоголя («5 бутылок пива и 2 бутылки водки»); курение с 16 лет. Наследственность не отягощена. Аллергологический анамнез: сыпь на комбинированный эстроген-гестагеновый препарат Джес.

На момент осмотра в неврологическом статусе отмечается симметричное снижение мышечной силы в проксимальных мышцах верхних и нижних конечностей до 4 баллов, в дистальных мышцах до 3 баллов; арефлексия; положительный симптом Лермитта; вследствие отсутствия активных движений в нижних конечностях — невозможность провести и оценить пяточко-коленную пробу и пробу Ромберга.

Чувствительные нарушения представлены гипестезией по проводниковому типу с уровня Th4, отмечены гипестезия верхних конечностей до уровня локтевого сустава (рис. 1), снижение вибрационной чувствительности в верхних конечностях до 7 Гр, в нижних конечностях до 0 Гр.

После госпитализации в неврологическое отделение ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» пациентке проведена МРТ головного мозга, шейного и грудного отделов спинного мозга с контрастным усилением, по данным которой выявлено протяженное поражение спинного мозга на уровне позвонков C2–C7 по ходу задних и боковых канатиков с визуализацией участка нарушения целостности гематоэнцефалического барьера на уровне сегмента C5–C6 (рис. 2–5).

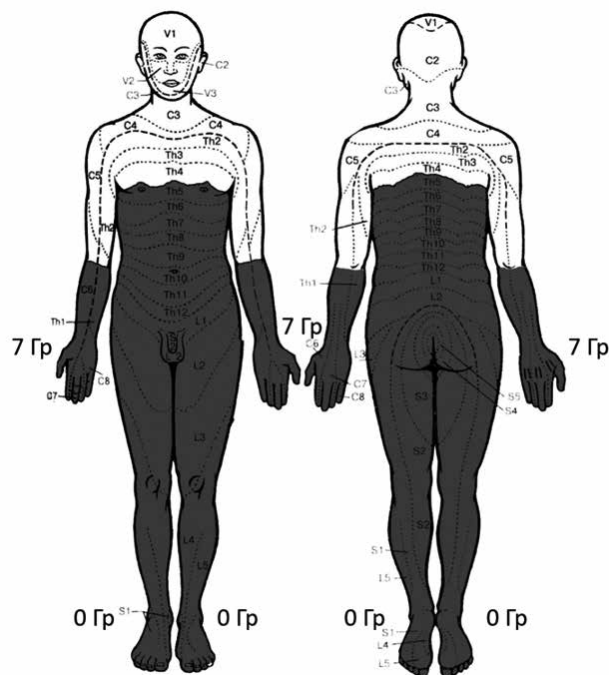


Рис. 1. Схема чувствительности пациентки. Серым цветом отображена гипестезия, цифрами отмечено снижение вибрационной чувствительности

Fig. 1. Scheme of the sensitivity of the patient. Hypoesthesia is displayed in gray color, a decrease in vibration sensitivity is indicated by numbers

Данные лабораторно-инструментальных исследований: клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи — в пределах референсных значений; анализ крови на антитела к вирусу иммунодефицита человека, HBsAg, anti-HCV, антитела к *Treponema pallidum* — отрицательно; общий анализ спинномозговой жидкости, а также полимеразная цепная реакция спинномозговой жидкости на инфекции — без патологии. Уровень витамина B₁₂ в крови — 163 пг/мл (норма — 191–663 пг/мл).

Консультирована и осмотрена офтальмологом — без патологии.

В стационаре пациентке также была проведена стимуляционная ЭНМГ, по результатам которой был выявлен значимый мотосенсорный полинейропатический синдром обеих нижних и верхних конечностей с преимущественным вовлечением дистальных сегментов — демиелинизирующий тип поражения.

За время нахождения пациентки в неврологическом отделении (24.04–03.05.2023) проведено следующее лечение: цианокобаламин 2 мл (400 мкг) в/м ежедневно; пиридоксина гидрохлорид 1 мл (50 мг) в/м через день; тиамина хлорид 1 мл (50 мг) в/м через день; раствор тиоктовой кислоты 600 мг + 250 мл 0,9 % раствора NaCl внутривенно капельно ежедневно.

На фоне проведенной медикаментозной терапии у пациентки отмечалась положительная динамика в виде увеличения силы в проксимальных мышцах верхних и нижних



Рис. 2. T1-режим магнитно-резонансной томографии, сагиттальный срез шейного отдела спинного мозга: участок повышенного накопления контрастного препарата на уровне C4–C5 по ходу задних канатиков

Fig. 2. T1-weighted magnetic resonance images, sagittal section of the cervical spinal cord: area of increased accumulation of the contrast agent at the C4–C5 level along the posterior cords



Рис. 3. T2-режим магнитно-резонансной томографии, сагиттальный срез шейного отдела спинного мозга: очаг от уровня C1–C2 до C6–C7 сегментов по ходу задних канатиков

Fig. 3. T2-weighted magnetic resonance images, sagittal section of the cervical spinal cord: focus from the level of C1–C2 to C6–C7 segments along the posterior cords

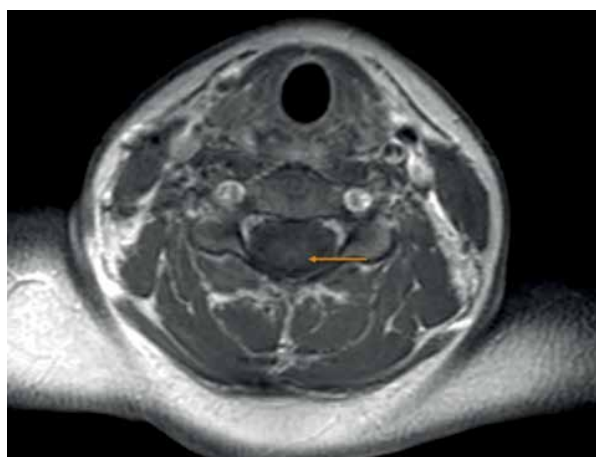


Рис. 4. T1-режим магнитно-резонансной томографии, аксиальный срез шейного отдела спинного мозга: участок повышенного накопления контрастного препарата в области задних канатиков

Fig. 4. T1-weighted magnetic resonance images, axial section of the cervical spinal cord: area of increased accumulation of contrast agent in the region of the posterior cords

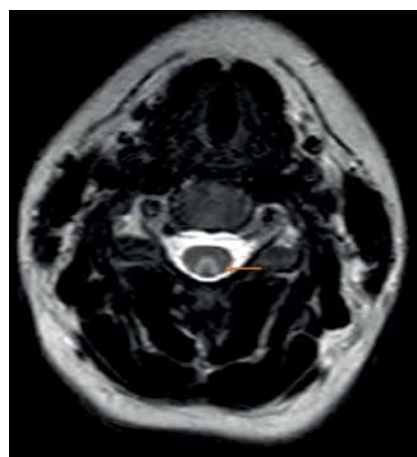


Рис. 5. T2-режим магнитно-резонансной томографии, аксиальный срез шейного отдела спинного мозга: гиперинтенсивный сигнал в виде перевернутой буквы V в области задних канатиков

Fig. 5. T2-weighted magnetic resonance images, axial section of the cervical spinal cord: hyperintense signal in the form of an inverted letter V in the region of the posterior cords

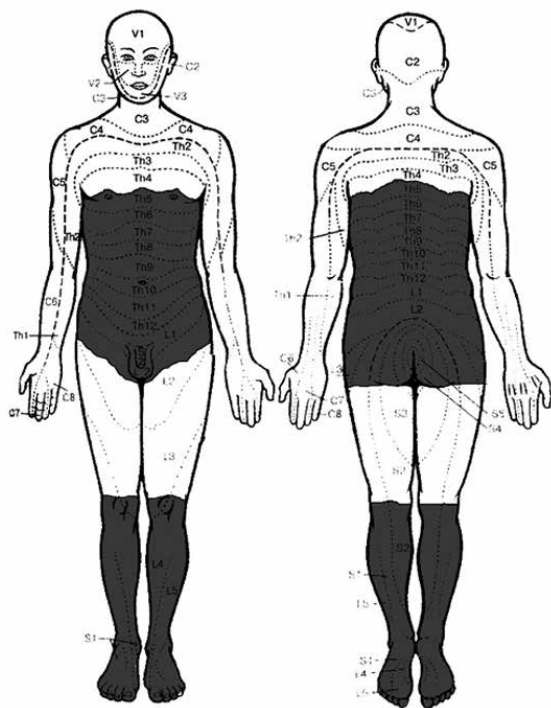


Рис. 6. Схема чувствительности после проведенной медикаментозной терапии

Fig. 6. Scheme of sensitivity after drug therapy

конечностей до 5 баллов, в дистальных мышцах до 4 баллов; восстановление сухожильных рефлексов: с рук — живые, коленные и ахилловы — снижены; удовлетворительное выполнение пяточно-коленной пробы; восстановление чувствительности в верхних конечностях и мозаичное восстановление в нижних конечностях (рис. 6).

Несмотря на наличие Федерального закона «Об ограничении оборота закиси азота в Российской Федерации», применение «веселящего газа» активно практикуется среди молодых людей, что делает эту проблему весьма актуальной. Описание данного клинического случая объясняет и демонстрирует токсическое воздействие «веселящего газа» на нервную систему человека. В связи с этим практикующим врачам необходимо проявлять особую внимательность при обращении пациентов молодого и среднего возраста с клинической картиной сенсомоторной полиневропатии с острым или подострым началом. Тщательно собранный анамнез с установлением факта употребления закиси азота и проведение необходимых лабораторно-инструментальных исследований (МРТ головного и спинного мозга, стимуляционная ЭНМГ, определение концентраций витамина В₁₂, гомоцистеина и, по возможности, метилмалонной кислоты в крови) обеспечивают верификацию причины данного состояния и своевременное начало специфической терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Супонева Н.А., Гришина Д.А., Грозова Д.А. и др. Неврологические осложнения и патогенетическая терапия при хронической интоксикации закисью азота («веселящий газ») у посетителей ночных клубов. *Нервно-мышечные болезни* 2020;10(3):49–62.
Suponeva N.A., Grishina D.A., Grozova D.A. Neurological complications and pathogenetic therapy in chronic intoxication with nitrous oxide (“laughing gas”) among visitors to nightclubs. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2020;10(3):49–62. (In Russ.)
2. Li Y., Dong J., Xu R. et al. Clinical epidemiological characteristics of nitrous oxide abusers: A single-center experience in a hospital in China. *Brain Behav* 2021;11(12):e2416. DOI: 10.1002/brb3.2416
3. McCormick J.P., Sharpe S., Crowley K. et al. Nitrous oxide-induced myeloneuropathy: an emerging public health issue. *Ir J Med Sci* 2023;192(1):383–8. DOI: 10.1007/s11845-022-02945-8
4. Savage S., Ma D. The neurotoxicity of nitrous oxide: the facts and “putative” mechanisms. *Brain Sci* 2014;4(1):73–90. DOI: 10.3390/brainsci4010073
5. Xiang Y., Li L., Ma X. et al. Recreational nitrous oxide abuse: Prevalence, neurotoxicity, and treatment. *Neurotox Res* 2021;39(3):975–85. DOI: 10.1007/s12640-021-00352-y
6. Van Amsterdam J., Nabben T., van den Brink W. Recreational nitrous oxide use: Prevalence and risks. *Regul Toxicol Pharmacol* 2015;73(3): 790–6. DOI: 10.1016/j.yrtph.2015.10.017. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S027323001530101X>.

ORCID авторов / ORCID of authors

A.A. Кондратов / A.A. Kondratov: <https://orcid.org/0009-0007-4634-4684>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на исследование и публикацию данных.

Compliance with patient rights. The patient signed informed consent for the study and publication of the data.

Статья поступила: 18.05.2023. **Принята к публикации:** 25.05.2023.

Article submitted: 18.05.2023. **Accepted for publication:** 25.05.2023.

Острый геморрагический лейкоэнцефалит (клинический случай)

Е.А. Кулиш¹, В.М. Фролова²

¹ГБУЗ МО «Серпуховская центральная районная больница»; Россия, 142200 Серпухов, ул. Форсса, 3;

²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 1

Контакты: Виктория Михайловна Фролова victoriafroloff@yandex.ru

Болезнь Хёрста (острый геморрагический лейкоэнцефалит) представляет собой редкое, молниеносно развивающееся демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы. Оно было выделено в отдельную нозологическую форму в середине XX века. Этиология до конца не изучена. По статистике, болезнь чаще всего возникает после перенесенной вирусной или бактериальной инфекции. У больных отмечаются повышение температуры тела вплоть до фебрильных значений, головные боли, желудочно-кишечные расстройства, нарушение когнитивных функций. При установлении диагноза ориентируются на результаты нейровизуализации (компьютерная томография/магнитно-резонансная томография), анализа спинномозговой жидкости, биопсии головного мозга. В лечении применяются кортикостероиды, ацикловир, антибиотики, иммуноглобулины, плазмаферез. Прогноз у пациентов с острым геморрагическим лейкоэнцефалитом неблагоприятный.

Ключевые слова: болезнь Хёрста, магнитно-резонансная томография, острый геморрагический лейкоэнцефалит, дети

Для цитирования: Кулиш Е.А., Фролова В.М. Острый геморрагический лейкоэнцефалит (клинический случай). Русский журнал детской неврологии 2023;18(4):49–52. DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2023-18-4-49-52>

An acute hemorrhagic leukoencephalitis (clinical case)

E.A. Kulish¹, V.M. Frolova²

¹Serpukhov Central District Hospital; 3 Forssa St., Serpukhov 142200, Russia;

²M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute; Build. 1, 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

Contacts: Viktoria Mikhaylovna Frolova victoriafroloff@yandex.ru

Hurst's disease (acute hemorrhagic leukoencephalitis) is a rare fulminant demyelinating disease of the central nervous system. It was singled out as a separate nosological form in the middle of the 20th century. The etiology is not fully understood. According to statistics, the disease most often occurs after a viral or bacterial infection. Patients have an increase in body temperature up to febrile values, headaches, gastrointestinal disorders, cognitive impairments. When making a diagnosis, they are guided by the results of neuroimaging (computed tomography/magnetic resonance imaging), analysis of cerebrospinal fluid, and brain biopsy. Corticosteroids, acyclovir, antibiotics, immunoglobulins, plasma-pheresis are used for treatment. The prognosis in patients with acute hemorrhagic leukoencephalitis is poor.

Keywords: Hurst's disease, magnetic resonance imaging, acute hemorrhagic leukoencephalitis, children

For citation: Kulish E.A., Frolova V.M. An acute hemorrhagic leukoencephalitis (clinical case). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2023;18(4):49–52. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2023-18-4-49-52>

Острый геморрагический лейкоэнцефалит (ОГЛЭ), или болезнь Хёрста, – редкое демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы [11]. Чаще заболевают дети и лица молодого возраста, однако ОГЛЭ встречается и у пожилых людей. Вначале ОГЛЭ рассматривали как сверхострый вариант острого рассеянного энцефаломиелита, однако в августе 1941 г. Weston Hurst выделил его в отдельную нозологическую форму [9]. Он описал 3 пациентов, у которых после перенесенной неспецифической инфекции верхних дыхательных путей внезапно появилась неврологическая симптоматика в виде головной боли, рвоты, гипертермии. Также Hurst обратил особое внимание на возникшие у ранее здоровых людей и быстро прогрессирующие выраженные расстройства высших мозговых функций. Патологоанатомическое вскрытие показало наличие многочисленных зон некроза, кровоизлияний и отека головного мозга. Микроскопически определялись фибриноидные наложения на стенках сосудов, расширение периваскулярных пространств, очаги демиелинизации. В полушариях мозга отмечались изменения белого вещества, в каждом случае более интенсивные с левой стороны [5].

Общее число зарегистрированных случаев ОГЛЭ до 2020 г. составляло около 100 [9]. С момента начала пандемии COVID-19 все чаще фиксируются разнообразные неврологические осложнения инфекции SARS-CoV-2, в том числе лейкоэнцефалит Хёрста. В основном его диагностируют у пациентов с тяжелой формой болезни, находящихся без сознания, на искусственной вентиляции легких. По данным исследований, у 42 % обследуемых с положительным тестом на COVID-19 были выявлены признаки кровоизлияний по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга; этот показатель значительно выше, чем при классической форме ОГЛЭ. Вероятно, это обусловлено действием провоспалительных цитокинов, способствующих дисфункции эндотелия в более тяжелых случаях коронавирусной инфекции. У таких пациентов прогноз считается неблагоприятным [8].

Этиология и патогенез болезни Хёрста в настоящее время до конца неизвестны. Вероятно, она возникает в результате аутоиммунного поражения белого вещества, которое происходит вторично по отношению к феномену перекрестной реактивности после вирусного или бактериального заболевания [2]. S. Tenenbaum и соавт. обнаружили генетическую предрасположенность к ОГЛЭ у пациентов с определенными гаплотипами главного комплекса гистосовместимости [14]. Чаще всего развитию болезни Хёрста за 2–4 нед предшествуют инфекционные заболевания, такие как корь, эпидемический паротит, краснуха и респираторные инфекции [6]. Кроме того, в литературе описаны случаи ОГЛЭ, вызванного *Enterovirus*, *Varicella zoster virus*,

Epstein Barr virus, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus*, *Hepatitis A virus*, *Mycoplasma*, *Borrelia burgdorferi*, *Streptococcus*, *Chlamydia* [2, 10].

Как было сказано выше, у пациентов в течение нескольких дней после начала заболевания возникают лихорадка, головная боль, судороги, бред. При неврологическом осмотре чаще всего отмечаются менингеальные знаки, гемипарез, афазия, нистагм, асимметрия рефлексов, дизартрия, патологические стопные знаки [7, 13].

Установление диагноза основывается на данных анамнеза и неврологического осмотра, результатов компьютерной томографии (КТ), МРТ и биопсии головного мозга, анализа спинномозговой жидкости (СМЖ). В СМЖ отмечаются повышение уровня белка и лейкоцитоз, однако сам вирус не определяется [6]. Для МР-картины характерны гиперинтенсивные T2-взвешенные очаги, точечные кровоизлияния, признаки отека мозга. Применение режима FLAIR обеспечивает лучшую визуализацию. При КТ находят гиподенсивные очаги в белом и сером веществе мозга [4, 6, 7]. Дифференциальный диагноз проводят с менингоэнцефалитом, острым рассеянным энцефаломиелитом, инсультом, аутоиммунным энцефалитом или васкулитом, рассеянным склерозом и лейкодистрофией [6, 7].

В лечении применяют глюкокортикостероиды в высоких дозах в виде пульс-терапии, антибиотики, ацикловир. При первом обращении препараты вводятся внутривенно, с последующим переходом на пероральную форму через 3–5 дней. Немногочисленные исследования показали также эффективность внутривенных иммуноглобулинов и плазмафереза [10]. ОГЛЭ имеет неблагоприятный прогноз; смерть обычно наступает в течение недели после начала заболевания из-за повышения внутричерепного давления [1, 12]. Летальность при этом заболевании может достигать 70 %. Ниже приводим клинический случай ОГЛЭ у ребенка [3].

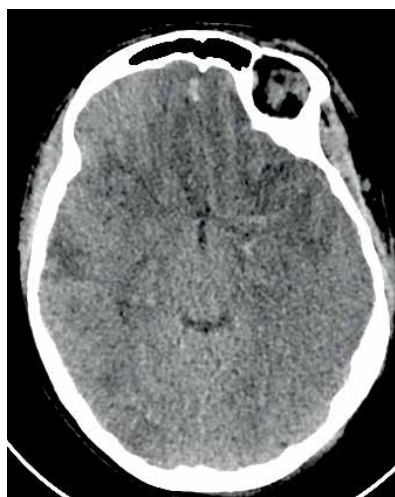
Клинический случай

Пациентка А., 15 лет, поступила в детское реанимационное отделение ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МНИКИ им. М.Ф. Владимирского) переводом из Химкинской ЦКБ в состоянии комы.

Из анамнеза: за неделю до госпитализации появились жалобы на «ощущение жара в теле» и головные боли. На 4-е сутки ребенок внезапно потерял сознание, отмечались тошнота, рвота, непроизвольное мочеиспускание. Вызвана скорая медицинская помощь, девочка госпитализирована в отделение анестезиологии и реаниматологии Одинцовской центральной районной больницы, где был установлен диагноз: «Вирусная кишечная инфекция неуточненная, тяжелая форма. Энцефалит неуточненной этиологии».

По результатам обследований (КТ головного мозга, анализ СМЖ), проведенных в первый день госпитализации, отклонений не выявлено. На следующий день ребенок переведен в Химкинскую ЦКБ с диагнозом: «Генерализованная вирусно-бактериальная инфекция. Острый менингоэнцефалит. Отек головного мозга. Кома 2». Проведена повторная КТ головного мозга, на снимках выявлены признаки генерализованного отека с задним вклиниванием. КТ органов брюшной полости зафиксировала гепатоспленомегалию и диффузные изменения печени. Далее ребенок был проконсультирован инфекционистом МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского: энцефалит предположительно вирусной этиологии (вирус простого герпеса 1–2-го типа? энтеровирус?). После этого было принято решение о переводе пациентки в детское реанимационное отделение МОНИКИ с целью дальнейшего обследования, уточнения диагноза и лечения.

При поступлении в неврологическом статусе отмечались менингеальная симптоматика, снижение реакции зрачков на свет, ограничение объема движений в правых конечностях, снижение тонуса мышц конечностей, реакция на болевые раздражители сохранялась в виде гримасы боли на лице. По результатам анализов выявлены протеинурия, гипопроteinемия, гипоальбуминемия, повышение уровня мочевины до 15,6 ммоль/л и креатинина до 271 мкмоль/л. Также были повышены уровни аланинаминотрансферазы до 63 Ед/л и аспаратаминотрансферазы до 119 Ед/л. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы печени, эхопризнаки гепатита. Методом иммуноферментного анализа крови у пациентки обнаружены антитела типа G к Cytomegalovirus, Human herpesvirus 1–2-го типа, Epstein Barr virus, Varicella Zoster virus. Анализ СМЖ: цитоз 309/3, лимфоциты 100 %, белок 1,7 г/л. По данным повторной КТ головного мозга,



Компьютерная томография головного мозга пациентки А.
Computed tomography of the brain of patient A.

проведенной через 2 нед после первого исследования, выявлены признаки менингоэнцефалита с формированием участков энцефаломалации, очаги геморрагической плотности в веществе головного мозга, признаки отека мозга, преимущественно левой гемисферы (см. рисунок).

Ребенок получал антибиотикотерапию (меропенем, ванкомицин), противосудорожные (препараты вальпроевой кислоты, левитирацетам), гормональные (метилпреднизолон), противовирусные (ацикловир) и противогрибковые (амфотерицин) препараты. На фоне проведенного лечения состояние пациентки улучшилось, проведена экстубация. Вскоре ребенок был переведен в Химкинскую ЦКБ с диагнозом: «Менингоэнцефалит, тяжелое поражение головного мозга, почечное повреждение в стадии разрешения, нарушение углеводного обмена центрального генеза, артериальная гипертензия смешанного генеза». После стабилизации состояния ребенок получал амбулаторное лечение с положительным эффектом.

В приведенном клиническом случае представлена пациентка с типичным для данного заболевания началом: жалобы на головные боли, повышение температуры тела, тошноту, рвоту. Также стоит отметить, что ОГЛЭ развился после перенесенной вирусной инфекции, о чем свидетельствуют найденные в крови антитела типа G к различным возбудителям. Наличие белка в моче и снижение уровня альбумина в крови, повышение уровней мочевины и креатинина указывают на почечную дисфункцию. Повышение уровня печеночных трансаминаз и результаты ультразвукового исследования органов брюшной полости предполагают острое поражение печени. Лимфоцитарный плеоцитоз в СМЖ указывает на менингоэнцефалит вирусной этиологии. Установить диагноз помогают методы нейровизуализации: КТ и МРТ головного мозга. Как было сказано выше, чаще всего у пациентов с энцефалитом Хёрста в течение недели наблюдается летальный исход. Однако в нашем случае своевременное проведение диагностики и лечения позволило сохранить жизнь ребенку.

Острый геморрагический лейкоэнцефалит – редкое постинфекционное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, встречающееся в основном у лиц молодого возраста. В начале заболевания повышается температура, быстро нарастает общемозговая и очаговая симптоматика. До начала 2020 г. было зафиксировано всего около 100 случаев заболевания. В последние 2 года все чаще диагностируют ОГЛЭ в качестве осложнения новой коронавирусной инфекции. Для установления диагноза необходимы тщательный сбор анамнеза (сведений о недавно перенесенных инфекциях), оценка неврологического статуса, методы лабораторной диагностики (определение маркеров воспаления в крови), наличие высокого цитоза в СМЖ, признаков менингита, отека, демиели-

низации вещества мозга по данным КТ/МРТ. Лечение включает противовирусные и гормональные препараты, антибиотики, внутривенный человеческий иммуноглобулин, плазмаферез. По статистике, лишь 30 % пациентов с ОГЛЭ выживают, что может быть связано

с поздним установлением диагноза и несвоевременным началом лечения. Вероятно, в ближайшем будущем появятся новые методы ранней диагностики и лечения лейкоэнцефалита Херста, что позволит снизить смертность среди больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Byers R.K. Acute hemorrhagic leukoencephalitis: Report of three cases and review of the literature. *Pediatrics* 1975;56(5):727–35.
2. Duggal N., Ahmed I., Duggal N. Acute hemorrhagic leukoencephalitis associated with autoimmune myopathy. *J Vasc Interv Neurol* 2014;7(4):19–22.
3. Fugate J.E., Lam E.M., Rabinstein A.A., Wijdicks E.F. Acute hemorrhagic leukoencephalitis and hypoxic brain injury associated with H1N1 influenza. *Arch Neurol* 2010;67(6):756–8. DOI: 10.1001/archneurol.2010.122
4. Grzonka P., Scholz M.C., De Marchis G.M. et al. Acute hemorrhagic leukoencephalitis: A case and systematic review of the literature. *Front Neurol* 2020;11:899. DOI: 10.3389/fneur.2020.00899
5. Hurst E.W. Acute hemorrhagic leukoencephalitis: a previously undefined entity. *Med J* 1941;2:1–6.
6. Khademi G.R., Aelami M.H. Acute hemorrhagic leukoencephalitis in children: A case report. *Iran J Med Sci* 2016;41(3):245–8.
7. Lann M.A., Lovell M.A., Kleinschmidt-DeMasters B.K. Acute hemorrhagic leukoencephalitis: A critical entity for forensic pathologists to recognize. *Am J Forensic Med Pathol* 2010;31(1):7–11. DOI: 10.1097/PAF.0b013e3181c6be92
8. Manzano G.S., McEntire C.R.S., Martinez-Lage M. et al. Acute disseminated encephalomyelitis and acute hemorrhagic leukoencephalitis following COVID-19: Systematic review and meta-synthesis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021;8(6):e1080. DOI: 10.1212/NXI.0000000000001080
9. Nabi S., Badshah M., Ahmed S., Nomani A.Z. Weston-Hurst syndrome: A rare fulminant form of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). *BMJ Case Rep* 2016;2016. PII: bcr2016217215. DOI: 10.1136/bcr-2016-217215
10. Panchal A., Perez-Marques F. Intravenous immunoglobulin for acute hemorrhagic leukoencephalitis refractory to plasmapheresis. *Clin Case Rep* 2018;7(1):160–3. DOI: 10.1002/ccr3.1843
11. Robinson C.A., Adiele R.C., Tham M. et al. Early and widespread injury of astrocytes in the absence of demyelination in acute haemorrhagic leukoencephalitis. *Acta Neuropathol Commun* 2014;2:52. DOI: 10.1186/2051-5960-2-52
12. Ryan L.J., Bowman R., Zantek N.D. et al. Use of therapeutic plasma exchange in the management of acute hemorrhagic leukoencephalitis: A case report and review of the literature. *Transfusion* 2007;47(6):981–6. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2007.01227.x
13. Seales D., Greer M. Acute hemorrhagic leukoencephalitis. A successful recovery. *Arch Neurol* 1991;48(10):1086–8. DOI: 10.1001/archneur.1991.00530220108029
14. Tenenbaum S., Chitnis T., Ness J. et al. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 2007;68(16 Suppl 2):23–36. DOI: 10.1212/01.wnl.0000259404.51352.7f

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Кулиш / E.A. Kulish: <https://orcid.org/0000-0001-7647-1667>

В.М. Фролова / V.M. Frolova: <https://orcid.org/0000-0002-1816-7904>

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

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

Статья поступила: 14.06.2022. Принята к публикации: 17.09.2023.
Article submitted: 14.06.2022. Accepted for publication: 17.09.2023.

Митохондриальные нарушения у пациентов с семейной формой синдрома MERRF

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

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Шепкина, 61/2, корп. 1

Контакты: Ольга Петровна Сидорова sidorovaop2019@mail.ru

Синдром MERRF (myoclonic epilepsy ragged-red fibers) относится к группе первичных митохондриальных заболеваний, характеризуется сочетанием миоклонической эпилепсии и феномена рваных красных волокон при биопсии мышц. Цель работы – изучить митохондриальные нарушения у пациентов из семьи с синдромом MERRF с помощью определения цитохимической активности митохондриальных ферментов лимфоцитов в периферической крови и уровня лактата в крови.

Представлены клинические случаи сестры 25 лет и брата 19 лет с синдромом MERRF с вариантом m.8344A>G в МТ-ТК (тРНК (Lys)), с уровнем гетероплазмии в крови 50 % у сестры и гомоплазмией у брата. Митохондриальные нарушения оценивали с помощью определения уровня лактата в крови и цитохимического исследования активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови. Уровень лактата в крови до еды был повышен у обоих пациентов. После нагрузки углеводами у сестры он увеличивался, а у брата снижался. У сестры была снижена активность ферментов лимфоцитов периферической крови на фоне приема леветирацетама, 100 мг коэнзима Q₁₀ и 100 мг L-карнитина. Доза энерготропных препаратов была увеличена, что привело к повышению активности митохондриальных ферментов. У брата было компенсаторное повышение уровня сукцинатдегидрогеназы и снижение активности остальных ферментов.

Применяемые нами методики можно использовать в клинической практике для диагностики митохондриальных нарушений и коррекции дозировки энерготропных препаратов, остающихся актуальными ввиду отсутствия эффективной генотерапии.

Ключевые слова: MERRF, цитохимическая активность митохондриальных ферментов, лактат

Для цитирования: Латыпов А.Ш., Проскурина Е.В., Котов С.В. и др. Митохондриальные нарушения у пациентов с семейной формой синдрома MERRF. Русский журнал детской неврологии 2023;18(4):53–7. DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2023-18-4-53-57>

Mitochondrial disorders in patients with familial form of MERRF syndrome

A.S. Latypov, E.V. Proskurina, S.V. Kotov, O.P. Sidorova, I.A. Vasilenko, D.V. Kassina, A.S. Kotov

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute; Build. 1, 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

Contacts: Olga Petrovna Sidorova sidorovaop2019@mail.ru

MERRF syndrome (myoclonic epilepsy ragged red fibres) belongs to the group of primary mitochondrial diseases and is characterized by a combination of myoclonic epilepsy and the phenomenon of ragged red fibres on muscle biopsy.

The aim of this work is to study mitochondrial disorders in patients from a family with MERRF syndrome by determining the cytochemical activity of mitochondrial enzymes in peripheral blood lymphocytes and the level of lactate in the blood. Clinical cases of a 25-year-old sister and a 19-year-old brother with MERRF syndrome with the m.8344A>G variant in MT-TK (tRNA (Lys)) with a blood heteroplasmy level of 50 % in the sister and homoplasmy in the brother are presented. Mitochondrial disorders were assessed by blood lactate levels and cytochemical studies of mitochondrial enzyme activity in peripheral blood lymphocytes. Pre-prandial blood lactate levels were elevated in both patients. After a carbohydrate load, it increased in the sister, and decreased in the brother. The sister had decreased activity of peripheral blood lymphocyte enzymes while taking levetiracetam, 100 mg of coenzyme Q₁₀ and 100 mg of L-carnitine. The dose

of energotropic drugs was increased, which led to an increase in the activity of mitochondrial enzymes. The brother had a compensatory increase in the level of succinate dehydrogenase and a decrease in the activity of other enzymes. The methods we used can be used in clinical practice to diagnose mitochondrial disorders and to adjust the dosage of energotropic drugs, which remain relevant due to the lack of effective gene therapy.

Keywords: MERRF, cytochemical activity of mitochondrial enzymes, lactate

For citation: Latypov A.Sh., Proskurina E.V., Kotov S.V. et al. Mitochondrial disorders in patients with familial form of MERRF syndrome. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2023;18(4):53–7. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2023-18-4-53-57>

Синдром MERRF (myoclonic epilepsy with ragged red fibers) относится к группе первичных митохондриальных заболеваний, характеризуется сочетанием миоклонической эпилепсии и феномена рваных красных волокон при биопсии мышц. Часто первым симптомом являются миоклонии, за которыми следуют генерализованные приступы, атаксия, слабость, непереносимость физических нагрузок и деменция [1]. В основе заболевания – мутация митохондриальной ДНК. Описано 26 мутаций в 15 различных митохондриальных генах. Наиболее частой из этих мутаций является вариант *m.8344A>G* в *MT-TK* (тРНК (Lys)) [2]. Вариабельность клинического фенотипа обусловлена феноменом гетероплазмии (различного содержания нормальной и мутантной ДНК в митохондриях). Помимо головного мозга и мышц при синдроме MERRF могут поражаться и другие органы [2–4]. Для оценки митохондриальных нарушений определяют рваные красные мышечные волокна при биопсии мышц (характерный вид вызван субсарколеммным накоплением продуктов метаболизма), измеряют кислород в тканях с помощью полярографического метода с использованием электрода Кларка [5], проводят респирометрию с применением оксиграфа, исследуют митохондриальный мембранный потенциал [6]. Но в клинической практике перспективным является определение энергопродукции в лимфоцитах периферической крови, которые относят к «энзиматическому зеркалу» тканей, – цитохимический метод исследования активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови [7].

Цель работы – изучить митохондриальные нарушения у пациентов из семьи с синдромом MERRF с помощью определения цитохимической активности митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови и уровня лактата в крови.

Митохондриальные нарушения оценивали с помощью цитохимического исследования активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови; использовали метод, предложенный A.G. Pearse в модификации Р.П. Нарцисова [7]. Оценивали активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), глутаматдегидрогеназы (ГДГ), α -глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ),

сукцинатдегидрогеназы (СДГ). Активность ферментов оценивали в гранулах на лимфоцит (гр/лф).

С помощью анализатора газов крови ABL800 FLEX определяли уровень лактата в цельной гепаринизированной крови амперометрическим методом с применением субстратспецифического электрода натошак и после нагрузки углеводами в дозе 1 г сухой глюкозы на 1 кг массы тела.

Клинический случай

*Митохондриальные нарушения исследовали у 2 больных (сестра и брат) из семьи с синдромом MERRF. Сестра ранее была описана I. Finsterer [4–6] с анализом эпилептических приступов, расцененных как фоточувствительная эпилепсия. Пациентка (рис. 1, IV-1) в возрасте 25 лет обратилась с жалобами на светобоязнь, неприятные ощущения при рассматривании паттерна, состоящего из множества однородных предметов (например, листьев). Постоянно пользовалась очками с затемнением. Отмечала боль в глазах, головную боль, снижение памяти, изменение почерка. Больна с 17 лет, когда появились миоклонии в конечностях. Первый генерализованный тонико-клонический приступ произошел в возрасте 19 лет. В этом же возрасте был диагностирован синдром MERRF. При молекулярно-генетическом исследовании выявлен патогенный вариант *m.8344A>G* в *MT-TK* (тРНК (Lys)) с уровнем гетероплазмии в крови 50 %. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга определялась атрофия мозжечка. На электроэнцефалограмме были выявлены эпилептиформные разряды во фронтальных областях при гипервентиляции. Был назначен препарат вальпроевой кислоты. Однако в дальнейшем приступы повторялись с частотой 1–2 раза в месяц. Они провоцировались мерцающим светом или взглядом на мелкие камни, листья или грязный снег на земле. При электронейромиографии выявлена смешанная аксонально-демиелинизирующая полиневропатия. В связи с неэффективностью вальпроевой кислоты в возрасте 20 лет она была заменена на левитирацетам 3000 мг/сут. Кроме этого пациентка принимала клоназепам 1,5 мг/сут, коэнзим Q₁₀ 100 мг/сут, L-карнитин 100 мг/сут, витамин E 400 мг/сут.*

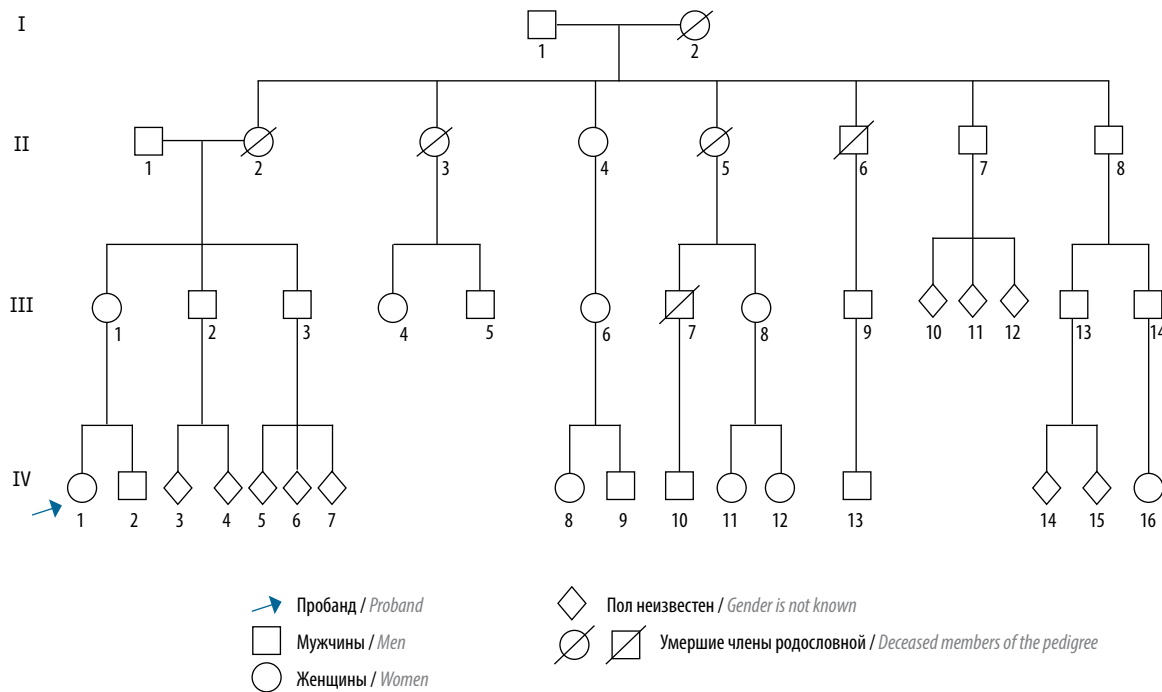


Рис. 1. Родословная семьи с синдромом MERRF

Fig. 1. Pedigree of a family with MERRF

В семье также выявлены повторные случаи заболевания. У матери (рис. 1, III-1) – светочувствительность, неприятные ощущения при мерцающем свете и при взгляде на множество камней, листьев или грязный снег на земле, легкая утомляемость, атаксия, возникшая после 50 лет. У нее был выявлен патогенный вариант *m.8344A>G* с уровнем гетероплазмии 40%. Заболевание было диагностировано также у брата пациентки. У него тоже определен патогенный вариант *m.8344A>G* в гомоплазмическом состоянии. У бабушки по материнской линии (рис. 1, II-2) отмечались миоклонии и фотосенсибилизация. У брата матери (рис. 1, III-2) – замедленность речи, отмеченная после 48 лет. У сестры бабушки по материнской линии (рис. 1, II-3) – атаксия, слабость, эпилептические приступы, фотосенсибилизация. У другой сестры бабушки по материнской линии (рис. 1, II-4) – атаксия, падения, фотосенсибилизация, замедленная речь. У ее дочери (рис. 1, III-6) – миоклонии, фотосенсибилизация. Еще у одной сестры бабушки по материнской линии (рис. 1, II-5) был диагностирован «паркинсонизм», у ее сына (рис. 1, III-8) – миоклонии, падения, фотосенсибилизация. У ее дочери (рис. 1, IV-9) – миоклонии, падения, фотосенсибилизация. У ее обеих дочерей (рис. 1, IV-12,13) – миоклонии, падения, фотосенсибилизация. У 2 братьев бабушки по материнской линии (рис. 1, II-7,8) – замедленная речь. Прабабушка по материнской линии (рис. 1, I-2) умерла в возрасте 84 лет без клинических симптомов заболевания.

При осмотре пациентки: рост 166 см, масса тела 49 кг. Черепные нервы без патологии. Генерализованный мелкоамплитудный миоклонус. Сухожильные рефлексы с рук средней живости, коленные рефлексы снижены, ахилловы – живые. Вибрационная чувствительность снижена в пальцах стоп до 5 баллов. В позе Ромберга – падение при закрывании глаз. Пальценосовую пробу выполняла с интенцией, пяточно-коленную – с интенционным тремором, больше слева. Оценка по шкале MMSE – 21 балл (норма – 30 баллов).

Активность митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови на фоне приема 100 мг коэнзима Q_{10} и 100 мг L-карнитина: СДГ – 15,2 гр/лф (в норме 18,5–19,0 гр/лф), α -ГФДГ – 6,8 гр/лф (в норме 9,0–12,0 гр/лф), ГДГ – 4,9 гр/лф (в норме 9,0–12,0 гр/лф), ЛДГ – 7,8 гр/лф (в норме 10,0–17,0 гр/лф). Уровень лактата в крови до еды составил 2,6 ммоль/л, после нагрузки углеводами – 3,9 ммоль/л. Уровень фолиевой кислоты в крови составил 2,5 нг/мл при нормальном значении от 3,1 нг/мл. С учетом снижения показателя активности II комплекса дыхательной цепи митохондрий (активность фермента СДГ) была увеличена доза коэнзима Q_{10} до 200 мг, также назначен идебенон 90 мг/сут. Так как у пациентки был снижен показатель активности α -ГФДГ, отражающий жировой обмен митохондрий, была увеличена доза L-карнитина до 200 мг. Также была назначена фолиевая кислота 4 мг/сут. При приеме идебенона было отмечено снижение систолического арте-

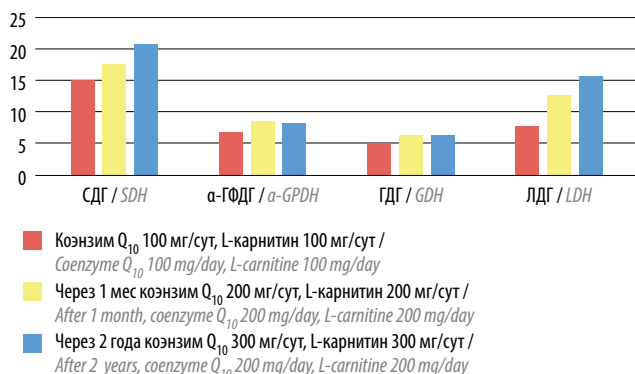


Рис. 2. Активность митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови у пациентки с синдромом MERRF. СДГ – сукцинатдегидрогеназа; α-ГФДГ – α-глицерофосфатдегидрогеназа; ГДГ – глутаматдегидрогеназа; ЛДГ – лактатдегидрогеназа

Fig. 2. Activity of mitochondrial enzymes in peripheral blood lymphocytes in a patient with MERRF syndrome. SDH – succinate dehydrogenase; α-GPDH – α-glycerophosphate dehydrogenase; GDH – glutamate dehydrogenase; LDH – lactate dehydrogenase

риального давления до 80 мм рт. ст., поэтому пациентка принимала только коэнзим Q₁₀. Через 3 мес уровень активности СДГ составил 17,5 гр/лф, α-ГФДГ – 8,6 гр/лф, ГДГ – 6,1 гр/лф, ЛДГ – 12,7 гр/лф. С учетом того, что уровни активности СДГ и α-ГФДГ повысились, но не достигли нормальных значений, была увеличена доза Q₁₀ до 300 мг и L-карнитина до 300 мг. При осмотре через 2 года отмечалась положительная динамика показателей активности митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови на фоне энерготропной терапии: СДГ – 20,6 гр/лф, α-ГФДГ – 8,2 гр/лф, ГДГ – 6,1 гр/лф, ЛДГ – 15,5 гр/лф (рис. 2). Отсутствие дальнейшего повышения активности α-ГФДГ, вероятно, ставит вопрос о дополнительном увеличении дозы L-карнитина.

Брат вышеописанной пациентки (рис. 1, IV-2) обратился в возрасте 19 лет с жалобами на подергивания мышц рук, дрожание рук, повышенную утомляемость. Заболел в возрасте 18 лет. В неврологическом статусе черепные нервы без патологии. Легкий тремор век и пальцев рук. Сухожильные рефлексы торпидные. Чувствительность не нарушена. В позе Ромберга при закрытии глаз пошатывался. Уровень лактата в крови до еды составлял 2,3 ммоль/л, после нагрузки углеводами – 1,6 ммоль/л. Цитохимическая активность митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови: СДГ – 19,8 гр/лф, α-ГФДГ – 5,6 гр/лф, ГДГ – 6,0 гр/лф, ЛДГ – 15,7 гр/лф. Отмечено компенсаторное повышение активности СДГ и снижение остальных исследуемых показателей активности митохондриальных ферментов. При ДНК-диагностике был выявлен вариант т.8344А>G в гомоплазмическом состоянии.

Через 8 лет отмечал снижение памяти, внимания, повышенную утомляемость, подергивания рук, падения, нарушение координации движений. Во время прогулки по лесу появились неприятные ощущения перед глазами, упал на колени. После этого в течение месяца были сильная слабость, подергивания мышц, неприятные ощущения перед глазами. После приема клоназепама состояние улучшилось. На электроэнцефалограмме выявлена эпилептиформная активность, при электронейромиографии – признаки сенсорной полиневропатии. В неврологическом статусе – нарушение конвергенции глазных яблок с отведением левого глазного яблока влево, постоянные нерезко выраженные миоклонии, преимущественно в руках, элементы статикомоторной и динамической атаксии.

В представленном наблюдении вызывает интерес оценка функции митохондрий у пациентов с синдромом MERRF с количественной оценкой активности митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови, а также уровня лактата до и после нагрузки углеводами. Представлена информативность этой методики для подбора дозы энерготропных препаратов. Уровень лактата в крови у обоих обследованных пациентов был снижен. После нагрузки углеводами у сестры он повысился, у брата – снизился, что, вероятно, связано с длительностью заболевания. У пациентки на фоне приема леветирацетама, клоназепама, коэнзима Q₁₀ в дозе 100 мг/сут, L-карнитина 100 мг/сут, витамина E 400 мг/сут отмечалось снижение всех исследуемых показателей, что отражает недостаточную дозу применяемых энерготропных препаратов. При повышении в 2 раза доз коэнзима Q₁₀ и L-карнитина отмечено увеличение показателей активности митохондриальных ферментов, без достижения целевых значений. При последующем увеличении дозы коэнзима Q₁₀ показатель СДГ, отражающий активность II комплекса дыхательной цепи митохондрий, увеличился более значительно. Для длительного парентерального назначения препарата комплекса дыхательной цепи митохондрий, по нашему мнению, предпочтителен коэнзим Q₁₀ или его синтетический аналог идебенон (III комплекс дыхательной цепи). Идебенон имеет более короткую боковую цепь и значительно легче проникает в головной мозг через гематоэнцефалический барьер. Однако у обследуемой пациентки идебенон вызвал снижение систолического артериального давления ниже 100 мм рт. ст., поэтому был назначен коэнзим Q₁₀. Суточная потребность в нем составляет 500 мг, поэтому возможно повышение дозы при необходимости. У брата пациентки в дебюте заболевания отмечены компенсаторное повышение активности II комплекса дыхательной цепи митохондрий и снижение активности других митохондриальных ферментов.

Таким образом, у обследуемых пациентов с семейной формой синдрома MERRF были выявлены повышение уровня лактата в крови, изменение активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови, которые относят к «энзиматическому зеркалу» тканей. Методику цитохимического исследования активности митохондриальных ферментов

в лимфоцитах периферической крови можно использовать в клинической практике для диагностики митохондриальных нарушений и коррекции доз энерготропных препаратов. Эти препараты остаются актуальными для лечения заболеваний с митохондриальными нарушениями ввиду отсутствия эффективной генотерапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Курбатова О.В., Измайлова Т.Д., Сурков А.Н. и др. Митохондриальная дисфункция у детей с печеночными формами гликогеновой болезни. Вестник Российской академии медицинских наук 2014;69(7–8):78–84. DOI: 10.15690/vramn.v69i7-8.1112
Kurbatova O.V., Izmaylova T.D., Surkov A.N. et al. Mitochondrial dysfunction in children with hepatic forms of glycogen storage disease. Vestnik Rossiyskoy akademii medicinskikh nauk = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences 2014;69(7–8):78–84. (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn.v69i7-8.1112
2. Фрелих Г.А., Полонеева Н.Ю., Васильев А.С., Удут В.В. Современные методы оценки функционального состояния митохондрий. Сибирский медицинский журнал 2013;28(3):7–13.
Frelikh G.A., Polomeeva N.Yu., Vasilyev A.S., Udut V.V. Modern methods for assessing the functional state of mitochondria. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal 2013;28(3):7–13. (In Russ.)
3. DiMauro S., Hirano M. MERRF. In: GeneReviews®. Seattle: University of Washington, 2003. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1520>.
4. Finsterer J. Photosensitive epilepsy and polycystic ovary syndrome as manifestations of MERRF. Case Rep Neurol Med 2020;2020:8876272. DOI: 10.1155/2020/8876272
5. Finsterer J. Pharmacotherapeutic management of epilepsy in MERRF syndrome. Expert Opin Pharmacother 2019;20(10):1289–97. DOI: 10.1080/14656566.2019.1609941
6. Finsterer J., Zarrouk-Mahjoub S., Shoffner J.M. MERRF Classification: Implications for diagnosis and clinical trials. Pediatr Neurol 2018;80:8–23. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.12.005
7. Gao M., Liu W., Chen Y., Zhang W. Cytochrome oxidase and succinate dehydrogenase double staining method in mitochondrial myopathy. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi 2015;44(3):208–9.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.П. Сидорова / O.P. Sidorova: <https://orcid.org/0000-0003-4113-5799>
 А.Ш. Латыпов / A.S. Latypov: <https://orcid.org/0009-0006-0064-0448>
 Е.В. Проскурина / E.V. Proskurina: <https://orcid.org/0009-0002-4865-433X>
 С.В. Котов / S.V. Kotov: <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>
 И.А. Василенко / I.A. Vasilenko: <https://orcid.org/0000-0002-6374-9786>
 Д.В. Кассина / D.V. Kassina: <https://orcid.org/0000-0002-6759-9121>
 А.С. Котов / A.S. Kotov: <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациенты подписали информированное согласие на исследование и публикацию своих данных.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patients signed informed consent for the study and publication of their data.

Статья поступила: 03.11.2023. **Принята к публикации:** 23.11.2023.
Article submitted: 03.11.2023. **Accepted for publication:** 23.11.2023.